Клинические рекомендации

Лимфома Ходжкина

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C81**

Возрастная группа: **Взрослые, дети**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Российское общество онкогематологов
- Национальное гематологическое общество
- Национальное общество детских гематологов и онкологов

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 5

Термины и определения 7

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 8

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 8

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 9

2.1 Жалобы и анамнез 10

2.2 Физикальное обследование 10

2.3 Лабораторные диагностические исследования 11

2.4 Инструментальные диагностические исследования 13

2.5 Иные диагностические исследования 15

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 18

3.1 Первая линия терапии кЛХ, ранние стадии, у пациентов 18-60 лет 18

3.2 Первая линия терапии кЛХ, распространенные стадии, у пациентов 18-60 лет 21

3.3 Первая линия терапии кЛХ у детей и подростков до 18 лет 24

3.4 Первая линия терапии кЛХ у пациентов старше 60 лет 28

3.5 Выбор терапии второй и последующих линий у пациентов с кЛХ 30

3.6 Лечение нодулярной с лимфоидным преобладанием лимфомы Ходжкина 35

3.7 Лимфома Ходжкина и беременность 37

3.8 Оценка ответа на лечение 38

3.9 Сопутствующая и сопроводительная терапия 39

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 41

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 41

6. Организация медицинской помощи 45

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 47

7.1 Общие требования к морфологической диагностики лимфом 47

7.2 Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ЛХ 50

7.3 Стадирование и определение прогностической группы при ЛХ 51

7.4. Оценка ответа на лечение при лимфомах 58

7.5 Особенности планирования дозы ЛТ на критические структуры при облучении пациентов младше 18 лет 60

7.6. Профилактика и лечение тошноты и рвоты 62

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

7.8. Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений 74

7.9. Внутричерепные кровоизлияния у гематологических пациентов – тактика нейрохирургического лечения 90

7.10. Профилактика, диагностика и лечение асептических остеонекрозов. 95

7.11. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений 98

7.12. Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями 119

7.13. Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами 123

7.14. Диагностика и лечение септического шока и острой дыхательной недостаточности у гематологических пациентов 149

7.15. Диагностика и лечение почечной недостаточности в гематологии 178

7.16. Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями 187

7.17. Диагностика и лечение психических расстройств у пациентов с гематологическими заболеваниями 199

Критерии оценки качества медицинской помощи 202

Список литературы 204

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 222

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 228

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 232

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ЛХ 232

Приложение А3.2. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении миелосупрессивной цитостатической терапии 239

Приложение А3.3. Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител у гематологических пациентов 239

Приложение А3.4. Инфузионная терапия у гематологических пациентов 244

Приложение А3.5. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов 248

Приложение А3.6. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга 266

Приложение А3.7. Обеспечение сосудистого доступа 276

Приложение А3.8. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток ..288

Режимы мобилизации ГСК 294

Приложение А3.9. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток 342

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 463

Приложение В. Информация для пациента 467

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 469

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 469

Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных 469

Приложение Г3. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT 470

Приложение Г4. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI 472

Список сокращений

GTV – макроскопический объем опухоли

CTV – клинический объем мишени

PTV – планируемый объем мишени

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

аутоТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

Г-КСФ – колониестимулирующие факторы (L03AA)

ДВККЛ - диффузная В-крупноклеточная лимфома

кЛХ – классическая лимфома Ходжкина

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛТ – лучевая терапия

ЛХ – лимфома Ходжкина

МНО – международное нормализованное отношение

МПИ – международный прогностический индекс

НЛПЛХ – нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина

РФП – радиофармпрепарат

ПР – полная ремиссия

ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

СОД – суммарная очаговая доза

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ХТ – химиотерапия

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

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

Термины и определения

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

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание [1].

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

Этиология ЛХ неизвестна. К опухолевой популяции ЛХ относят клетки Ходжкина, клетки Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. ЛХ характеризуется выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением [1].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость лимфомой Ходжкина (ЛХ) в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год, смертность достигает 0,61 случаев на 100 000 населения в год (в 2016 г. впервые было выявлено 3 129 человек, умерло 879 человек). Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России среди заболевших преобладают женщины [2].

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

C81 – лимфома Ходжкина

- C81.0 Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина
- C81.1 Нодулярный склероз (классической) лимфомы Ходжкина
- C81.2 Смешанно-клеточный вариант (классической) лимфомы Ходжкина
- C81.3 Лимфоидное истощение (классической) лимфомы Ходжкина
- C81.4 Лимфоцитарная (Lymphocyte-rich) (классическая) лимфома Ходжкина
- C81.7 Другие формы (классической) лимфомы Ходжкина
- C81.9 Лимфома Ходжкина неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. выделяют два типа ЛХ: классическую ЛХ (кЛХ) (по МКБ-10 С81.1-С81.9) и нодулярную с лимфоидным преобладанием ЛХ (НЛПЛХ) (по МКБ-10 – С81.0 Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина). Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты: вариант с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением (морфологическая и иммуногистохимическая диагностика различных вариантов ЛХ – см. раздел 7.1 данных рекомендаций) [3].

Кроме определения типа ЛХ и гистологического варианта кЛХ, у каждого пациента должна быть определена стадия заболевания, а для кЛХ также группа риска (см. раздел 7.3 данных рекомендаций) [4].

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

Клинические симптомы заболевания могут включать [4]:

- бессимптомное увеличение периферических лимфоузлов;
- симптомы интоксикации (В-симптомы – лихорадка выше 38°С не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев);
- интермиттирующая лихорадка;
- кожный зуд до расчесов;
- у пациентов с массивным поражением средостения – боль в груди, кашель, одышка, симптомы сдавления верхней полой вены.

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

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

Критерии установления диагноза/состояния: *диагноз лимфомы Ходжкина устанавливается на основе морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г.* [1,3].

2.1 Жалобы и анамнез

- У всех пациентов с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном приеме **рекомендуется** сбор анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови [4].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарии: *при сборе анамнеза необходимо уточнять в том числе семейный анамнез, обращая внимание на наличие лимфопролиферативных заболеваний.*

- У всех пациентов с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, перед каждым последующем циклом химиотерапии, при оценке ремиссии через 2 месяца после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** сбор жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови [4].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарии: *при первичном осмотре особый акцент необходимо делать на сроки и темпы увеличения лимфоузлов (основной симптом ЛХ – лимфаденопатия, развивающаяся постепенно и асимметрично), неспецифические симптомы интоксикации (лихорадка выше 38°С не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев), симптомы поражения верхнего средостения (навязчивый непродуктивный кашель, синдром сдавления верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ).*

2.2 Физикальное обследование

- У всех пациентов с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, перед каждым последующем циклом химиотерапии, при оценке ремиссии через 2 месяца после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и

аускультации терапевтической для уточнения распространенности и тяжести течения заболевания [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения состояния пациента, планирования терапевтической тактики и определения необходимости ее модификации, а также для определения потребности в сопутствующей и сопроводительной терапии выполнить следующие диагностические исследования [1]:
    - общий (клинический) анализ крови развернутый с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов и количества ретикулоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов;
    - общий (клинический) анализ мочи;
    - анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: ЛДГ, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций (другие параметры биохимического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача);
    - коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: протромбин, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген, D-димер.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *оценка абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови до начала лечения необходима для оптимального выбора химиотерапии первой линии — входит как фактор риска в подсчет числа баллов Международного прогностического индекса для распространенных стадий кЛХ (см. раздел 7.3 данных рекомендаций).*

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ЛХ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора) для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [1].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ЛХ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** для уточнения наличия сопутствующих инфекционных заболеваний и планирования необходимой сопутствующей терапии выполнение следующих исследований:
  - молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus) [1];
  - молекулярно-биологического исследования крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1);
  - молекулярно-биологического исследования крови на вирусы Эпштейн-Барр, цитомегаловирус и вирус простого герпеса.

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛХ младше 18 лет до начала противоопухолевой терапии, а также всем пациентам с ЛХ, независимо от возраста, получающим или получавшим противоопухолевую терапию, после первого эпизода тяжелой инфекции **рекомендуется** определение иммунного статуса (исследование уровня иммуноглобулинов G, A и M) в крови для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [5,6].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарии: *если IgG<4 г/л, клиническая ситуация расценивается как симптоматическая гипогаммаглобулинемия. В этих случаях показана*

заместительная терапия иммуноглобулинами (см. раздел «Сопутствующая и сопроводительная терапия)

- Всем женщинам детородного возраста с впервые выявленной ЛХ, а также с рецидивом ЛХ, перед началом терапии **рекомендуется** выполнение комплекса исследований по определению беременности для коррекции терапевтической тактики и консультации акушера-гинеколога в случае наличия беременности и желания женщины ее сохранить [1,7].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [1].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).
- Пациентам с противопоказаниями к КТ, либо при невозможности выполнения КТ, при установлении диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов выполнить следующие диагностические исследования [1]:
  - рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;
  - ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов.

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарии: *при ультразвуковом исследовании необходимо оценить периферические лимфатические узлы, внутрибрюшные, забрюшинные узлы, органы брюшной полости и малого таза. Лимфоузлы диаметром менее 1 см считаются непораженными, лимфоузлы диаметром 1-2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, лимфоузлы диаметром более 2 см считаются пораженными.*

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** при наличии возможности выполнить позитронную эмиссионную томографию всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами (РФП) (фтордезоксиглюкозой) для более точного стадирования заболевания и лучшей оценки эффекта на терапию [1,4,8].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарии: *позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), является высокоинформативным методом диагностики. ПЭТ/КТ, выполненная до начала лечения, позволяет не только уточнить стадию, но и более точно определить локализацию очагов поражения, что имеет существенное значение для последующей оценки эффекта терапии индукции и качественного планирования последующей лучевой терапии и минимизации облучения здоровых тканей. При наличии возможности выполнения ПЭТ/КТ, она может быть применена в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа, в первую очередь у пациентов с минимальным объемом опухоли, а также с учетом возможной коррекции лечения.*

  Необходимо проведение ПЭТ/КТ у пациентов с ранними стадиями ЛХ, так как это позволит проводить ПЭТ-адаптированную терапию у этих пациентов.

  При наличии технической возможности ПЭТ/КТ должна оцениваться по шкале Deauville (см. приложение Г2).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ, которым планируется лечение по поводу впервые установленного заболевания, либо по поводу рецидива, **рекомендуется** выполнить электрокардиографию для уточнения функции сердца [1,4].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ, которым планируется лечение с использованием противоопухолевого антибиотика доксорубицина** (в схемах ABVD, BEACOPP, OEPA – см. приложение А3.1), а также пациентам со сниженной сердечной функцией, получающим это лечение, **рекомендуется** выполнить эхокардиографию с определением фракции сердечного выброса, для контроля кардиологической токсичности [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ, которым планируется лечение с использованием противоопухолевого антибиотика блеомицина** (в схемах ABVD и BEACOPP – см. приложение А3.1), а также пациентам со сниженной функцией легких, получающим это лечение, **рекомендуется** выполнить исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирография) для контроля пульмональной токсичности [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с верифицированным диагнозом ЛХ с учетом необходимости назначения глюкокортикоидов **рекомендуется** перед началом терапии для своевременного выявления сопутствующей патологии и для определения необходимости их профилактики или лечения выполнить следующие исследования [1,9]:
  - эзофагогастродоуденоскопию;
  - ультразвуковую допплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

<u>2.5 Иные диагностические исследования</u>

- Всем пациентам с подозрением на ЛХ, а также всем пациентам с подозрением на рецидив ЛХ (при наличии технической возможности) **рекомендуется** выполнить биопсию (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [1,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *выбор ткани и объем биопсии должны быть адекватны поставленной диагностической задаче.*

- *Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани могут быть диагностически значимыми, но не всегда*
- *Краевые биопсии лимфоидной ткани мало информативны.*
- *Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.*
- *Желательно согласование объема биопсии с патологом.*
- *Крайне желательно присутствие патолога при биопсии.*
- *Материал для патолого-анатомического исследования должен быть помещён в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.*
- *Соотношение объёма фиксирующей среды к объёму фиксируемого объекта не менее чем 10:1*
- *Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 часов.*

Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефициальным результатам ИГХ.

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии [10].

Диагностические полостные операции – торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных л/у или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических лимфоузлов и невозможности верификации диагноза.

Гистологические и иммуногистохимические характеристики различных вариантов ЛХ, а также обязательные требования к патолого-анатомическому заключению представлены в разделе 7.1 данных рекомендаций. Описание морфологической и иммуногистохимической картины ЛХ представлено в разделе 7.2 данных рекомендаций

- Пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с благоприятным прогнозом, ПЭТ-позитивным (4-5 баллов по шкале Deauville) после 4 циклов ABVD, а также с верифицированной кЛХ ранней стадии с неблагоприятным прогнозом, ПЭТ-позитивным (4-5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов запланированной терапии **рекомендуется** биопсия ПЭТ-позитивного лимфатического узла либо другого очага поражения [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с кЛХ, за исключением пациентов с кЛХ IA стадии без признаков поражения костного мозга по данным ПЭТ/КТ, **рекомендуется** получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для уточнения стадии опухолевого процесса [11].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарии: *у пациентов с кЛХ I-II стадии с поражением выше диафрагмы и без очагового поражения костного мозга по результатам ПЭТ/КТ (за исключением пациентов с изменениями в клиническом анализе крови – цитопенией и/или тромбоцитозом) допустимо не выполнять трепанобиопсию, так как вероятность выявить поражение костного мозга в этой группе пациентов при выполнении трепанобиопсии из подвздошной кости составляет 0,4%. У пациентов с выявленными на ПЭТ/КТ очаговыми поражениями костей/костного мозга проведение трепанобиопсии необязательно, кроме сомнительных случаев. У пациентов III-IV стадии, у которых не выполнялась ПЭТ/КТ, выполнение трепанобиопсии является обязательным.*

  У детей трепанобиопсия подвздошной кости должна обязательно проводиться под общей анестезией.

  Всем пациентам НЛПЛХ, независимо от стадии заболевания рекомендовано патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (трепанобиопсия) и цитологическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга.

- Пациентам с ЛХ перед проведением первой и последующих линий противоопухолевой терапии **рекомендуется** в зависимости от сопутствующей патологии осмотр (консультация) врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невропатолога, врача- инфекциониста и других врачей-специалистов для определения необходимости терапии сопутствующих заболеваний [12].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

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

Каждый цикл терапии начинается, если состояние пациента удовлетворяет следующим критериям:

- *общее удовлетворительное состояние пациента;*
- *гранулоциты >1 х 10^9/л,*
- *тромбоциты >100 х 10^9/л.*

Для пациентов с цитопенией, обусловленной поражением костного мозга, специфическая терапия возможна и при более низких показателях лейкоцитов и тромбоцитов, однако в этих случаях должна быть обеспечена соответствующая сопроводительная терапия.

Рекомендации по редукции доз препаратов и увеличению промежутков между циклами терапии представлены в приложении А3.2.

Пациент прекращает лечение по протоколу в случаях прогрессии заболевания или токсических эффектов, не позволяющих продолжать химиотерапию в необходимом объеме.

ЛТ во всех программах лечения ЛХ должна быть начата в сроки от 2-х до 4-х недель после окончания химиотерапии, но не позднее 6-й недели.

3.1 Первая линия терапии кЛХ, ранние стадии, у пациентов 18-60 лет

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии подтвержденной ПЭТ/КТ, с благоприятным прогнозом, **рекомендуется** проведение 2-4 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD (доксорубицин**, блеомицин**, винбластин**, дакарбазин**) (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [13,14].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *у части пациентов можно ограничиться проведением 2-4 циклов ABVD с последующей ЛТ на зоны исходного поражения СОД 20 Гр на зоны исходного поражения, при условии, что они после тщательно проведенного современного обследования с использованием ПЭТ/КТ строго удовлетворяют следующим критериям: исходно не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов (не более 5 см при КТ) и ускоренного СОЭ, негативные результаты промежуточной ПЭТ/КТ (ПЭТ-2 1-2 балла по шкале Deauville – см. приложение Г2) после 2 циклов ХТ.*

Для остальных пациентов этой группы предпочтение следует отдавать 4 циклам ABVD и, при полном ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ/КТ (1-2 балла по шкале Deauville) или КТ (остаточные образования менее 2,5 см), рекомендована ЛТ на исходно пораженные лимфатические узлы 20 Гр, а при ответе 3 балла по шкале Deauville либо остаточных образованиях более 2,5 см СОД 30 Гр.

- Пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с благоприятным прогнозом, у которых после 4 циклов ABVD выявляются опухолевые клетки в биоптате ПЭТ-позитивного резидуального опухолевого лимфоузла, **рекомендуется** интенсификация терапии – проведение дополнительно двух циклов химиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный (этопозид**, доксорубицин**, циклофосфамид**, винкристин**, блеомицин**, прокарбазин** или дакарбазин**, преднизолон**) (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [4,15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии, подтвержденной ПЭТ/КТ, и с такими факторами неблагоприятного прогноза, как ускоренное СОЭ и/или поражение 3 и более областей лимфатических коллекторов **рекомендуется** проведение 4 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [16].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18-50 лет с верифицированной I-IIA или IB стадиями кЛХ, с подтвержденными КТ или ПЭТ/КТ массивными лимфоузлами средостения и/или E-стадией и без тяжелых сопутствующих заболеваний **рекомендуется** проведение 2 циклов BEACOPP-эскалированного + 2 циклов ABVD (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [17].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18-60 лет с верифицированной только по данным КТ I-IIA или IB стадиями кЛХ, но не подтвержденной ПЭТ/КТ, и потому не удовлетворяющим критериям для 4 циклов ABVD, а также пациентам с коморбидностью, которым не может быть проведено 2 цикла BEACOPP-эскалированного + 2 цикла ABVD, **рекомендуется** проведение 6 циклов ABVD (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [16].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- Пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с неблагоприятным прогнозом, у которых после 2 циклов запланированной терапии выявляются опухолевые клетки в биоптате ПЭТ-позитивного резидуального опухолевого лимфоузла, **рекомендуется** интенсификация терапии – проведение дополнительно 2-4 циклов химиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный (описание режимов – см. приложение А3.1) с КТ или ПЭТ/КТ контролем после каждых 2 циклов и последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [4,15].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам старше 18 лет с верифицированной I-IIA или IB стадиями кЛХ с массивными конгломератами лимфоузлов в средостении и/или E-стадией, при невозможности проведения исходного и промежуточного ПЭТ/КТ **рекомендуется** проведение терапии в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий [4].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с верифицированной кЛХ, которым показано проведение лучевой терапии, **рекомендуется,** при наличии технической возможности, выполнение облучения с применением протонной терапии для снижения токсичности и риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей [18–20].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

<u>3.2 Первая линия терапии кЛХ, распространенные стадии, у пациентов 18-60 лет</u>

Стандартом лечения распространенных стадий является ХТ в сочетании с ЛТ на зоны больших опухолевых массивов, оставшихся после химиотерапевтического воздействия.

В России эта группа пациентов является самой многочисленной и составляет почти половину заболевших кЛХ. Кроме того, в России до настоящего времени сохраняется большой дефицит трансплантационных коек, что не позволяет проводить адекватную терапию при рецидивах заболевания. Поэтому главной задачей при лечении этой группы пациентов является достижение максимального числа полных и стойких ремиссий уже на первой линии терапии.

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте от 18 до 60 лет с распространенными стадиями кЛХ без симптомов интоксикации с МПИ 0-2 при отсутствии абсолютной лимфоцитопении $< 0,6 \times 10^9$/л **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме ABVD (описание режимов – см. приложение А3.1) [16].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

  Комментарий: *количество циклов ABVD зависит от ответа на лечение (оценка после 2-4 циклов). Рекомендуется суммарно 6 циклов при достижении полной ремиссии после 2-х и/или 4-х циклов. Назначение 8 циклов при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов нежелательно ввиду увеличения кумулятивной дозы доксорубицина**. В последнем случае возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов ABVD - проведение дополнительно только 2 циклов ABVD (всего 6 циклов) с последующим проведением ЛТ СОД 30 Гр. В случае необходимости возможно подведение дополнительной дозы облучения 6 Гр на резидуальные очаги «буст»).*

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте от 18 до 50 лет с распространенными стадиями кЛХ с симптомами интоксикации и/или с МПИ 3-7 **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме BEACOPP-14 (8 циклов) или BEACOPP-эскалированный (6 циклов) (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером 2,5 см и более СОД 30 Гр с последующим сокращением поля облучения до размеров резидуального очага «буст» и подведением дозы 6 Гр [16,21].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте от 18 до 50 лет с распространенными стадиями кЛХ с симптомами интоксикации и/или с МПИ 3-7 как альтернатива режимам BEACOPP-14 или BEACOPPesc **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме EACOPP-14 (6 циклов) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером 2,5 см и более СОД 30 Гр с последующим сокращением поля облучения до размеров резидуального очага «буст» и подведением дозы 6 Гр [22].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

  Комментарий: *если после окончания терапии для оценки эффективности лечения выполнялась ПЭТ/КТ, то при метаболическом ответе 1-3 по шкале Deauville достаточной является СОД 30 Гр, а при ответе 4-5 по шкале Deauville предпочтительно СОД 36 Гр или обсуждение вопроса о II линии терапии. Решение о проведении II линии терапии целесообразно принимать на основании биопсии ПЭТ+ лимфатического узла, так как частота ложноположительных результатов ПЭТ на этом этапе повышена.*

  Схемы BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 и EACOPP-14 характеризуются бóльшей токсичностью, чем схема ABVD, и требуют обязательного планового применения колониестимулирующих факторов (Г-КСФ).

  *С целью уменьшения проявлений синдрома лизиса опухоли у пациентов с выраженными симптомами интоксикации и общим статусом 2 и более по шкале ECOG лечение следует начинать с префазы – одного введения винбластина**) или введения циклофосфамида** в монорежиме или в сочетании с глюкокортикоидами в течение 1-3 дней (при отсутствии противопоказаний) или одного введения по схеме ABVD. После префазы начало плановой терапии по схемам BEACOPP-14,*

BEACOPP-эскалированный и EACOPP-14 возможно только после прохождения пика снижения лейкоцитов.

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте от 50 до 60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с распространенными стадиями кЛХ с симптомами интоксикации и/или с МПИ 3-7 **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме BEACOPP-14 (8 циклов) или EACOPP-14 (6 циклов) (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером 2,5 см и более СОД 30 Гр [22,23].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- У пациентов от 18 до 60 лет с распространенными стадиями кЛХ, получивших интенсивную лекарственную терапию в полном объеме, с резидуальной опухолью ≤2,5 см и с полным метаболическим ответом по данным ПЭТ-2 и ПЭТ/КТ после окончания терапевтического лечения, **рекомендуется** рассмотреть вопрос о возможности отказа от лучевой терапии [21,24].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- У пациентов от 18 до 60 лет с распространенными стадиями кЛХ, выполнивших ПЭТ/КТ до начала лечения, ПЭТ/КТ-позитивных (4-5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов ABVD, **рекомендуется** интенсификация терапии до BEACOPP-эскалированный (4-6 циклов) или BEACOPP-14 (6 циклов) (описание режимов – см. приложение А3.1) [25].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- Всем пациентам с кЛХ, получающим терапию режимами BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 или EACOPP-14, **рекомендуется** плановое назначение Г-КСФ для обеспечения возможности проведения следующего очередного цикла терапии в требуемые сроки и при требуемых показателях крови [22,26,27].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

  Комментарий: *введение Г-КСФ начинается на 9 сутки (через 1 сутки после введения винкристина**) независимо от количества лейкоцитов и продолжается*

до восстановления уровня нейтрофилов >1 × 10^9/л и тромбоцитов >100 × 10^9/л, но только в том случае, если пик падения уже пройден. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении химиотерапии в зависимости от показателей крови – см. приложение А3.2.

- Пациентам от 18 до 60 лет с кЛХ, завершившим плановую полихимиотерапию, **рекомендуется** локальная лучевая терапия с консолидирующей целью в следующих случаях [4,28,29]:
  - пациентам с исходным поражением костей, в случае сохранения ПЭТ-позитивных резидуальных очагов в костях и отсутствии других проявлений заболевания - локальная лучевая терапия СОД 36 Гр на остаточные очаги;
  - пациентам с исходным поражением позвонка с мягкотканным компонентом и неврологической симптоматикой - до СОД 36 Гр на исходно пораженный позвонок, независимо от результатов лекарственного лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам старше 18 лет с кЛХ, подтвержденной иммуногистохимически, которым показано, но невозможно проведение или продолжение интенсивных программ химиотерапии первой линии или имеющим высокий риск развития пульмонита при применении блеомицина**, в качестве варианта терапии первой линии может быть **рекомендована** комбинация брентуксимаба ведотина** с химиотерапией по схеме AVD – режим BV-AVD (описание режимов – см. приложение А3.1) [30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам с кЛХ, получающим в качестве первой линии терапии режим BV-AVD, **рекомендована** первичная профилактика нейтропении Г-КСФ, начиная с первого цикла химиотерапии [30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *профилактику нейтропении следует начинать не позднее 5 дня после каждого введения химиопрепаратов по схеме BV+AVD, начиная с 1-го введения, независимо от числа лейкоцитов в день введения.*

3.3 Первая линия терапии кЛХ у детей и подростков до 18 лет

Терапия детей и подростков до 18 лет с верифицированной ЛХ начинается

немедленно после верификации диагноза и установления стадии. В случае проведения лапароскопии терапия начинается через 5 дней от операции.

Параллельно химиотерапии пациент может получать гипергидратацию 2,5-3 л/м^2/сут глюкозо-солевыми растворами.

После проведения каждых 2-х циклов химиотерапии проводится контрольное обследование (см. раздел «2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики» данных рекомендаций) – через 10-14 дней от окончания цикла.

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IA/B или IIA стадиями ЛХ **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме OEPA (2 цикла) (описание режимов – см. приложение А3.1) [31].

  Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам в возрасте до 18 лет с IA/B или IIA стадиями ЛХ, достигшим полного метаболического ответа (подтвержденного ПЭТ/КТ) после 2 циклов OEPA, **рекомендуется** проведение 1 цикла по схеме COPDAC (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующим отказом от лучевой терапии [32].

  Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IEA/B, IIEA, IIB, или IIIA стадиями ЛХ **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме OEPA (2 цикла) + COPDAC (2 цикла) (описание режимов – см. приложение А3.1) [31].

  Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IIEB, IIIEA/B, IIIB, IVA/B стадиями ЛХ **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме OEPA (2 цикла) + COPDAC (4 цикла) (описание режимов – см. приложение А3.1) [31].

  Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ с ПЭТ/КТ позитивной опухолью после 2 блока ПХТ **рекомендуется** лучевая терапия на первично пораженные области СОД 19,8 Гр [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *при наличии показаний к проведению лучевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина необходимо облучить все пораженные лимфоузлы, выявленные при инициальном, выполненном до начала химиотерапии, ПЭТ исследовании. При формировании объемов облучения необходимо следовать ICRU 50/62* [34].

Минимальные требования к проведению облучения у детей – 3-D конформная лучевая терапия. Лучевая терапия должна проводиться на линейном ускорителе фотонами с энергией не менее 6 MV, оснащенном многолепестковом коллиматором и системой контроля положения пациента и/или мишени (КТ в коническом пучке, система портальной визуализации и др.). Не исключается использование электронных пучков с подходящей энергией для облучения поверхностно расположенных групп лимфатических узлов, например, паховых. Возможно применение ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT), объемно-модулированная ЛТ (VMAT), TomoTherapy, протонотерапии.

Лучевая терапия опухолей у детей должна проводиться с применением механической иммобилизации (индивидуальная маска из термопластического материала, вакуумный матрац). Необходимо предусмотреть возможность облучения под общей анестезией пациентов в возрасте до 4-х лет и по показаниям в более старшем возрасте.

Все области поражения предпочтительно облучать одновременно. При III-IV стадиях решение о последовательном облучении принимается индивидуально, при этом, в первую очередь, в объем лучевой терапии включаются остаточные опухолевые массы, либо зоны с исходным обширным поражением. Перерыв между этапами лучевой терапии должен быть не более 2 недель.

В макроскопический объем опухоли (GTV) входит объем пораженных лимфоузлов. Клинический объем мишени (CTV) включает в себя GTV с безопасным краем 1-2 см с учетом анатомических барьеров для распространения болезни (обычно в анатомических границах региона). Планируемый объем мишени (PTV_1) включает в себя CTV плюс принятый в данном учреждении отступ, обычно 7-10 мм во всех направлениях. Для средостения, парааортальной зоны и области таза отступ CTV в краниокаудальном направлении должен составлять не менее 2 см. Лимфоузлы корней легких рассматриваются как самостоятельный регион.

СОД облучения составляет 19,8 Гр, при стандартном фракционировании с РОД 1,8 Гр за фракцию, 5 фракций в неделю. Все поля облучаются ежедневно. Допустимо снижение РОД до 1,5-1,6 Гр при больших объемах облучения и/или у детей младшего возраста.

Граница планируемого лучевого воздействия определяется размерами опухоли по окончании химиотерапии с дополнительным захватом 1-2 см.

Лучевая терапия должна быть начата на 2-4 неделе после завершения химиотерапии, то есть на 14-28 день от приема последней дозы преднизолона.

- Пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ, с остаточной опухолью > 100 см^3, а также у пациентов с остаточной опухолью > 5 см^3 и регрессией опухоли ≤ 75% от исходного объема **рекомендуется** дополнительное облучение СОД 10 Гр (РОД 2 Гр) [33].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

  Комментарий: *объем буста ($PTV_{буст}$) определяется размером остаточной опухоли с безопасным краем по 1 см плюс принятый в данном учреждении отступ на PTV ($PTV_{буст}$ определяется по аналогичному алгоритму определения PTV). При этом границы объема $PTV_{буст}$ не должны выходить за границы PTV_1.*

- Пациентам в возрасте до 18 лет с экстранодальным поражением ЛХ **рекомендуется** проведение ЛТ в зависимости от пораженного органа [29]:
  - Селезенка: орган считается пораженным, при наличии очагового накопления РФП при инициальном ПЭТ/КТ. При этом необходимо проведение облучения всей селезенки с учетом возможных смещений органа до СОД 19,8 Гр. Диффузное накопление РФП в селезенке не всегда считается поражением и должно обсуждаться индивидуально.
  - Легкие: показанием к облучению легкого является сохранение в нем остаточных очагов после двух курсов химиотерапии, выявленных на первичном ПЭТ/КТ. При наличии солитарного поражения органа после 2-х курсов ПХТ – очаг облучается локально с РОД 1,8 Гр, СОД 19,8 Гр. Отступ на CTV – 1 см, плюс дополнительный отступ на PTV. При наличии двух и более очагов орган облучается тотально до СОД 12-15 Гр, РОД 1-1,2 Гр.
  - Печень: показанием к облучению печени является ее инициальное поражение. При наличии солитарного очага поражения в печени необходимо проведение локальной лучевой терапии СОД 19,8 Гр. При

этом необходимо учесть безопасный край 1-2 см и отступ PTV. В случае выявления двух или более очагов необходимо проведение тотального облучения печени с учетом возможных смещений органа до СОД 15 Гр с РОД 1-1,2 Гр.

- Почки: показанием к облучению почки является ее инициальное поражение, также регистрируемое после 2-х курсов ПХТ. Орган облучается тотально с учетом возможных смещений органа до СОД 12 Гр с РОД 1-1,2 Гр.
- Кости: показанием к облучению костей скелета является их инициальное поражение. При выявлении у пациента 1-2 очагов поражения костей - необходимо их облучение с безопасным краем 1-2 см и с учетом погрешности смещения до СОД 19,8 Гр с РОД 1,8 Гр. В случае выявления более двух очагов костного поражения необходимость их облучения обсуждается индивидуально.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ с компрессией трахеи и синдромом сдавления нижней полой вены при наличии рисков анестезии оперативное вмешательство должно проводиться с последующей продленной интубацией, при отсутствии такой возможности **рекомендуется** предфаза преднизолоном** 30-60 мг/м^2 в течение 3-5 дней до проведения манипуляций под общей анестезией [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.4 Первая линия терапии кЛХ у пациентов старше 60 лет

- Ранее не получавшим лечение пациентам старше 60 лет с распространенными стадиями кЛХ **рекомендуется** индивидуальный выбор программы лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента [4,36,37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *относительная редкость участия лиц старше 60 лет в клинических исследованиях (менее 10%) создает сложности в доказательстве эффективности тех или иных программ лечения и, соответственно, в выборе терапии первой линии для этих пациентов. Плохая переносимость относительной дозо-интенсивности*

лечения, приближенной к адекватной расчетной величине, приводит к снижению относительной дозо-интенсивности до ≤65% от запланированной и к существенному укорочению как ОВ, так и выживаемости до прогрессирования.

*Приемлемая по гематологической токсичности и эффективности программа ABVD – «золотой стандарт» – представляет высокий риск развития легочной токсичности, вызванной блеомицином**, частота которой в группе ≥60 лет составляет 24%, а связанная с ней смертность – 18%. Применение интенсивных программ в этой возрастной группе сопряжено с высоким риском смертности, ассоциированной с терапией: при использовании программы BEACOPP в базовых дозах смертность, связанная с терапией, достигает 21%, но исключение этопозида** – программа BACOPP – снижает данный показатель до 12%, что все же является неприемлемым риском для пациентов с ЛХ. В двух проспективных исследованиях, показавших эффективность режима VEPEMB, смертность от токсичности терапии составляла 3% и 7%.*

*Имеющаяся сердечная патология и/или риск развития кардиальных осложнений требуют проведение программ без препаратов из группы антрациклинов, например, ChlVPP, CVPP, COPP. Следует учитывать, что терапевтический потенциал схем COPP/CVPP реализуется в полной мере лишь при условии получения пациентом не менее 95% дозы каждого из препаратов. Также следует минимизировать объем ЛТ на область средостения. В случае сочетания кардиальной и легочной патологии возможно применение #идарубицин**-содержащей программы IVDG, в которой отсутствует блеомицин**, а режим введения препаратов предполагает возможность оптимального контроля миелотоксичности* [38].

*С целью снижения риска кардиотоксических осложнений доксорубицина** возможна замена последнего на менее кардиотоксичные – митоксантрон** или #идарубицин** (из расчета: доксорубицин** 50 мг/м^2 – митоксантрон** или #идарубицин** 12 мг/м^2, доксорубицин** 25 мг/м^2 – митоксантрон** или идарубицин** 5 мг/м^2)* [38].

Кроме того, с целью минимизации риска миелотоксических осложнений или при коморбидной отягощенности возможно применение программ CHOP-21, CVP. В крайних случаях пациентам, имеющим серьезные противопоказания к назначению ПХТ, можно назначать метрономную терапию типа PEPC или монотерапию агентами, активными против ЛХ. Кратность назначения и длительность курса в данном случае будут зависеть от эффективности и токсических осложнений.

*Применяются винбластин** по 10 мг в/в 1 раз в 10 дней, этопозид** по 50 мг/м^2 или циклофосфамид** по 50 – 150 мг перорально, курсами по 7 – 14 дней.*

3.5 Выбор терапии второй и последующих линий у пациентов с кЛХ

- Пациентам от 18 до 60 лет с кЛХ из группы низкого риска (ранние стадии ЛХ без неблагоприятных прогностических признаков), получивших в качестве первой линии терапии только 2 цикла по схеме ABVD с последующим облучением зон исходного поражения, при рецидиве заболевания **рекомендуется** рассмотреть возможность проведения 6 циклов по схеме BEACOPP-эскалированный (описание режимов – см. приложение А3.1) [4].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам до 50 лет с кЛХ с хорошим соматическим статусом (ECOG 0-1, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний) с рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника и костей таза, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как #мелфалан** и ломустин**, **рекомендуется** проведение консультации в трансплантологическом центре для решения вопроса о возможности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), и, при возможности ее выполнения, планирование режимов и сроков противорецидивной терапии [4,39].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, не получавших в первом рецидиве высокодозной химиотерапии с аутоТГСК, если на

предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как #мелфалан** и ломустин**, которым планируется аутоТГСК, **рекомендуется** проведение химиотерапии по любой из схем терапии второй линии на выбор лечащего врача для определения химиочувствительности опухолевых клеток, уменьшения опухолевой массы и мобилизации стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии (ВДХТ) [39,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *в качестве терапии второй линии могут применяться комбинации ICE, DHAP, IGEV, GDP, ESHAP, GemOx, IEP и др. (описание режимов – см. приложение А3.1). Все эти режимы имеют сопоставимую эффективность и токсичность и могут применяться в зависимости от опыта и предпочтений лечащего врача.*

- Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника и костей таза и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как #мелфалан** и ломустин**, которым планируется аутоТГСК и начата химиотерапия рецидива, **рекомендуется** проведение стимуляции гемопоэза с мобилизацией и последующим сбором гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для последующего проведения аутоТГСК [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *сроки и режим мобилизации ГСК должны выполняться в соответствии с рекомендациями трансплантационного центра, в котором планируется аутоТГСК.*

- Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом

позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза и грудины, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как #мелфалан** и ломустин**, которым запланирована аутоТГСК и у которых достигнута полная ремиссия ПЭТ-негативная ремиссия после химиотерапии рецидива, **рекомендуется** проведение высокодозной терапии одним из режимов кондиционирования (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей трансплантацией ГСК [39,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника и костей таза, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как #мелфалан** и ломустин**, которым запланирована аутоТГСК и у которых не достигнута полная ремиссия ПЭТ-негативная ремиссия после химиотерапии рецидива, **рекомендуется** проведение альтернативной терапии рецидива для достижения полной ПЭТ-негативной ремиссии перед высокодозной терапией с последующей трансплантацией ГСК [42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с иммуногистохимически доказанной кЛХ, которым была выполнена аутоТГСК, имеющим повышенный риск рецидива или прогрессирования заболевания (резистентность к первой линии терапии, рецидив или прогрессирование лимфомы в течение 12 месяцев после окончания 1 линии терапии, наличие экстранодального поражения при рецидиве до аутоТГСК), после восстановления от аутоТГСК **рекомендуется** проведение консолидирующей терапии брентуксимабом ведотином** с целью воздействия на минимальную остаточную болезнь [43].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *консолидирующую терапию рекомендовано проводить в объеме 16 циклов (введений), с контрольным обследованием каждые 4 введения.*

*Пациентам с кЛХ до 18 лет терапия брентуксимабом ведотином** проводится после аутоТГСК только в тех случаях, когда до трансплантации не была достигнута метаболическая ремиссия.*

- Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением кЛХ, которым не планируется аутоТГСК, **рекомендуется** проведение химиотерапии рецидива по любой из схем терапии второй линии на выбор лечащего врача [39,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *в качестве терапии второй линии могут применяться комбинации ICE, DHAP, IGEV, GDP, ESHAP, GemOx, IEP и др. (описание режимов – см. приложение А3.1). Все эти режимы имеют сопоставимую эффективность и токсичность и могут применяться в зависимости от опыта и предпочтений лечащего врача.*

- Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК, а также не-кандидатам на аутоТГСК, рецидивировавшим после 2 или более линий предшествующей терапии, **рекомендуется** проведение терапии брентуксимабом ведотином** в монорежиме *(описание режима – см. приложение А3.1)* [44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: *при подтверждении чувствительности опухоли проводится как минимум 8, но не более 16 циклов (введений) терапии с осуществлением контроля в процессе лечения каждые 4 цикла. После окончания лечения контроль осуществляется в стандартном режиме.*

- Пациентам с кЛХ старше 18 лет с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК и брентуксимаба ведотина** либо после трех и более линий системной терапии, включающей аутоТГСК, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** проведение терапии ниволумабом** *(описание режима – см. приложение А3.1)* [45].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: *лечение препаратом проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 месяцев.*

- Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после трех и более линий системной терапии в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** проведение терапии пембролизумабом** *(описание режима – см. приложение А3.1)* [46].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

  Комментарий: *лечение препаратом проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 месяцев.*

- Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК, брентуксимаба ведотина** и ингибиторов иммунных контрольных точек (ниволумаб**, пембролизумаб** и др.), **рекомендуется** консультация в трансплантологическом центре для решения вопроса о целесообразности и возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови [47,48].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам с ЛХ, исчерпавшим возможности трансплантации, таргетной терапии и иммунотерапии, может быть **рекомендовано** рассмотреть вопрос о проведении низкотоксичной цитостатической терапии или лучевой терапии по усмотрению лечащего врача с паллиативной целью [4].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий: *с паллиативной целью возможно использование гемцитабин**- (для пациентов старше 18 лет) или ломустин**-содержащих режимов, бендамустина** в монорежиме, и/или локальной ЛТ, что позволяет у части пациентов получить достаточно длительные ремиссии, удовлетворительное качество жизни и хорошие показатели длительной выживаемости. Выбор терапии*

для этих пациентов всегда индивидуален. У пациентов с цитопенией с паллиативной целью возможно использование различных метрономных режимов на фоне сопроводительной терапии. Такой подход позволяет у части пациентов достичь удовлетворительного качества жизни даже без достижения ремиссии.

3.6 Лечение нодулярной с лимфоидным преобладанием лимфомы Ходжкина

*Вторым типом ЛХ в пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. является нодулярная с лимфоидным преобладанием ЛХ. НЛПЛХ это самостоятельная редкая (заболеваемость – 1,5 на 1 млн) индолентная лимфома с иным, чем у кЛХ, патогенезом и иммунофенотипом НЛПЛХ отличается от кЛХ и клеточным составом (лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки), и иммунофенотипом, и клиническим поведением, и, соответственно, подходом к терапии. Заболевание чаще диагностируется у мужчин в возрасте 20-40 лет, и неплохо поддается лечению. Прогноз нодулярной лимфомы благоприятный, однако у 3-5% пациентов отмечается ее трансформация в крупноклеточную В-клеточную лимфому, богатую Т-лимфоцитами. Лечение в ранних стадиях может проводится даже без применения химиопрепаратов, но с лучевой терапией +/- #ритуксимаб**. В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, т.к. есть вероятность трансформации НЛПЛХ в диффузную В-клеточную крупноклеточную неходжкинскую лимфому, богатую Т-лимфоцитами.*

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18 лет и старше с НЛПЛХ I-IIA стадий без массивного опухолевого поражения **рекомендовано** проведение лучевой терапии СОД 30 Гр и/или монотерапии #ритуксимабом** в режиме для ранних стадий В-клеточных неходжкинских лимфом [49–51].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Ранее не получавшим лечение пациентам моложе 18 лет с НЛПЛХ I-IIA стадий без массивного опухолевого поражения **рекомендовано** хирургическое удаление очага и динамическое наблюдение [52,53].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18 лет и старше с НЛПЛХ I-II стадий с массивным опухолевым поражением и/или с симптомами интоксикации (В-

симптомами) **рекомендовано** проведение химиотерапии по схеме ABVD в комбинации с #ритуксимабом** и лучевой терапии СОД 30 Гр [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *ЛТ пациентам с НЛПЛХ проводится на зоны исходно поражённых лимфатических узлов, определяемых по данным ПЭТ/КТ, с отступами 2-5 см. При невозможности выполнения ПЭТ/КТ до начала лечения объём ЛТ определяется по данным исходных УЗИ, КТ.*

- Ранее не получавшим лечение пациентам моложе 18 лет с НЛПЛХ I-II стадий с массивным опухолевым поражением и/или с симптомами интоксикации (B-симптомами) **рекомендовано** проведение химиотерапии по схеме CVP с #ритуксимабом** [55].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам с распространенными (III-IV) стадиями НЛПЛХ **рекомендовано** применение режима R-CHOP (описание режимов – см. приложение А3.1) [56].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением НЛПЛХ без признаков трансформации в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому **рекомендована** терапия рецидивов по схемам химиотерапии, аналогичным схемам для лечения рецидивов кЛХ, с добавлением #ритуксимаба** [57].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с повторными рецидивами НЛПЛХ без признаков трансформации в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому **рекомендуется** проведение консультации в трансплантологическом центре для решения вопроса о возможности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [58,59].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.7 Лимфома Ходжкина и беременность

- Пациенткам с активным течением ЛХ, у которых определяется беременность, или при выявлении ЛХ во время беременности **рекомендовано** проведение консилиума, включающего гематолога и акушера-гинеколога, для индивидуального выбора тактики ведения пациентки [7,60]. Диагноз ЛХ обязательно должен быть верифицирован морфологически, для определения степени распространенности процесса предпочтение отдается ультразвуковой диагностике и магнитно-резонансной томографии [7,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *при любых формах, степени агрессивности и стадиях ЛХ возможны три варианта тактики ведения: прерывание беременности, выжидательная тактика или начало противоопухолевой терапии. Выбор тактики должен базироваться на следующих принципах:*

1. *Сочетание беременности с ЛХ в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности.*
2. *При выявлении ЛХ во II или III триместрах возможно, если это необходимо, проведение ПХТ во время беременности. Желательно, если это возможно, избегать схем ПХТ, содержащих алкилирующие препараты. При проведении ПХТ необходимо назначение низкомолекулярного гепарина с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.*
3. *При выявлении ЛХ в I триместре беременности у женщин с благоприятным и промежуточным прогнозом (пациенты с IA и IIA стадиями без факторов риска — массивного поражения средостения и поражения >4 областей лимфатических коллекторов) возможна выжидательная тактика и начало лечения во II или III триместре беременности.*
4. *При рецидивирующем течении ЛХ, а также всем женщинам с впервые диагностированной лимфомой с неблагоприятным прогнозом заболевания, выявленной в I триместре, показано прерывание беременности.*
5. *Во всех случаях возможность сохранения беременности при активном течении ЛХ, сроки начала лечения, а также вопросы выбора схем лечения во время беременности решает только врач-гематолог или врач-онколог. В такой ситуации всегда необходимо стремиться организовать родоразрешение в перинатальных центрах или роддомах с наличием детской реанимации.*

6. *Время родоразрешения должно быть определено совместно врачами-акушерами и врачами-онкогами или врачами-гематологами. Когда это необходимо, плод должен быть извлечён в срок наибольшей безопасности для его здоровья (после 33-34 недель беременности) и здоровья матери. В связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и у плода, ПХТ должна быть отменена за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения. Наиболее благоприятным и безопасным методом родоразрешения на фоне ПХТ являются роды через естественные родовые пути. Оперативное родоразрешение должно проводиться по акушерским показаниям.*

- Беременным пациенткам с ЛХ с симптомами интоксикации, синдромом сдавления верхней полой вены или угрозой прогрессирования ЛХ **рекомендовано** начать проведение монохимиотерапии #винбластином** 6 мг/м^2 каждые 2-4 недели для стабилизации болезни и до родоразрешения [7,60].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий: *у пациенток с симптомами ЛХ, резистентных к монохимиотерапии #винбластином**, схемой выбора является схема ABVD* [61]. *После родоразрешения проводят полное обследование и адекватный для конкретной ситуации объем лечения, учитывающий уже полученную терапию.*

- Беременным пациенткам с ЛХ **рекомендовано** проведение профилактики тромбоэмболических осложнений в течение беременности и в послеродовом периоде (6 недель после родов) [7].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий: *тромбопрофилактика должна подбираться индивидуально на основании профильных рекомендаций.*

3.8 Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ЛХ, после 2 и 4 циклов химиотерапии, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения, **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом для определения дальнейшей тактики ведения пациента (см. раздел 7.4 данных рекомендаций) [1,4,62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.9 Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Всем пациентам с ЛХ с исходно массивным поражением, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендовано** проведение профилактики синдрома лизиса опухолей согласно существующим профильным рекомендациям [63].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛХ со сниженной концентрацией гемоглобина крови **рекомендовано** лечение анемии согласно существующим профильным рекомендациям [64,65].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛХ, получающим противоопухолевую химио- или лучевую терапию, **рекомендована** профилактика и лечение тошноты и рвоты в зависимости от эметогенного потенциала проводимого лечения согласно существующим профильным рекомендациям [66].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ЛХ с выявленной симптоматической гипогаммаглобулинемией (перенесенная тяжелая инфекция, IgG < 4 г/л) **рекомендовано** проведение заместительной терапии #иммуноглобулином человека нормальным 0,2-0,4 г/кг в/в каждые 3-4 недели в течение 12 месяцев [67,68].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий: *терапия проводится под контролем уровня IgG каждые 6 месяцев, пересмотр дозы #иммуноглобулина человека нормального каждые 6 месяцев. После завершения терапии проводится пожизненное мониторирование уровня IgG 1 раз в год, в случае повнорного снижения IgG < 4 г/л проводятся повторные курсы заместительной терапии аналогичным препаратом в аналогичном режиме в течение 12 месяцев.*

- Для пациентов с ЛХ детородного возраста **рекомендуется** проведение консультации

о риске бесплодия после терапии и о потенциальных методах сохранения фертильности (криоконсервация спермы у мужчин, овариальная супрессия у женщин) [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Для пациенток с ЛХ – девочек и молодых женщин, у которых планируется лучевая терапия на подвздошную область, **рекомендуется** рассмотрение вопроса о необходимости лапароскопической транспозиции яичников для защиты яичников [70].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *транспозиция яичников особенно показана, если ожидаемая доза облучения на яичники составит более 5 Гр, так как при этом может возникнуть длительная дисфункция яичника. Этого можно избежать, если лучевая терапия проводится с противоположных полей в СОД 20 Гр и яичник находится, как минимум, на расстоянии 2 см от границы лучевой области.*

При проведении овариопексии нить должна быть обязательно помечена клипсой. Процедура выполняется хирургом немедленно после консультации лучевого терапевта до начала лучевой терапии на поддиафрагмальную область.

Обезболивание

- Пациентам с ЛХ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или сипмтоматическую терапию болевого синдрома в соответствии с существующими профильными рекомендациями [71,72].

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

Диетотерапия

Не применяется.

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

- Всем пациентам с ЛХ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [73].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий: *Специальных методов реабилитации при ЛХ не существует. Реабилитация пациентов с ЛХ должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.*

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

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

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

- Всем пациентам с ЛХ на протяжении всей жизни пациента – как в период лечения, так и вне лечения – **рекомендуется** соблюдать предписания врача-гематолога по лечению, избегать провоцирующих заболевание факторов, изменить виды и условия труда на невредные и облегченные, ограничить инсоляции и физиотерапевтические методы лечения, женщинам детородного возраста в полной ремиссии заболевания придерживаться тактики планирования беременности [4].

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

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога в течение первого года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно, после 5 лет – каждые 2 года [1,4].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий: *диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов. Для пациентов, получавших антрациклины и блеомицин** в сочетании с облучением средостения – исследование функции сердца и легких.*

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога по графику, представленному в табл. 5.1 [35].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий:

Таблица 5.1. График диспансерного наблюдения детей после завершения терапии по поводу ЛХ (время от окончания ЛТ)

Обследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
Клинический осмотр	4-8х	4-8х	4х	2х	2х	Индивидуально
ОАК	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1х	Индивидуально				
УЗИ	4х	4х	2х	2х	2х	
КТ, МРТ	2х	2-1х	1х	1х	1х	
Гормоны щитовидной железы	1х	1х	1х	1х	1х	
ЭКГ, ЭХО-КГ		1х			1х	

- Всем пациентам, достигшим ПР после лечения по поводу ЛХ, включавшего лучевую терапию на область шейно-надключичных лимфатических коллекторов, **рекомендуется** ежегодно в течение 5 лет исследование функции щитовидной железы (уровень тиреостимулирующего гормона) и при необходимости – консультация врача-эндокринолога [1,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, **рекомендуется** скрининг поздних эффектов терапии (см. табл. 5.2), скрининг органных осложнений проведенного лечения (см. табл. 5.3) и скрининг по кардиотоксическим эффектам (в зависимости от проведенного лечения и возраста пациента – см. табл. 5.4) [35].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий:

Таблица 5.2. Скрининг поздних эффектов противолимфомной терапии

1 год от окончания терапии (каждые 3 мес.)	• осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) • ежемесячное самообследование молочных желез • общий анализ крови + СОЭ • Рентгенография органов грудной клетки/КТ шеи/грудной клетки для I-II + КТ живота/таза для III-IV стадий • ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогены/тестостерон, гормоны щит. железы
2 год от окончания терапии	• осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес. • ежегодно – исследование молочных желез, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
3 год от окончания терапии	• осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. • ежегодно – исследование молочных желез, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
4 год от окончания терапии	То же
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катамнестическую службу

Таблица 5.3. Скрининг органных осложнений проведенного лечения

Рак молочной железы	Самообследование ежемесячно после пубертата + клиническое обследование ежегодно, начиная с пубертата. Маммография через 8 лет после лучевой терапии или с 25-летнего возраста.
Болезни щитовидной железы	Пациенты после облучения 25 Гр и выше - группа риска развития узлов и рака, после уже 20 Гр – риск гипотиреоза. Ежегодный осмотр и ТТГ/Т4 для всех.

Болезни легких	Пациенты после облучения гр. клетки и блеомицина** – группа риска. Рентгенография органов грудной клетки и ФВД базово, перед любым наркозом и по потребности (симптоматика)
Другие опухоли	Все те, кто получал лучевую терапию – в группе риска рака кожи. Ежегодный осмотр с напоминанием о солнцезащитных мероприятиях
Бесплодие или недостаточность яичников	Выше всего риск у мужчин, получавших 3 или более циклов с прокарбазином, более 7,5 г/м циклофосфамида** или облучение таза/яичек Менархе чаще всего наступает, но LH, FSH и эстрадиол могут говорить о незрелой функции яичников. У мужчин редко снижен тестостерон, даже если они бесплодны и FSH повышен

Таблица 5.4. Скрининг по кардиотоксическим эффектам

Функция сердца			
Возраст	Облучение средостения	Доза антрациклинов	ЭхоКГ
< 1 года	+	любая	раз в год
	-	<200 мг/м^2	каждые 2 года
		>200 мг/м^2	раз в год
1-4 лет	+	любая	раз в год
	-	<100 мг/м^2	каждые 5 лет
		100-300 мг/м^2	каждые 2 года
		>300 мг/м^2	раз в год
> 5 лет	+	<300 мг/м^2	каждые 2 года
		>300 мг/м^2	раз в год
	-	<200 мг/м^2	каждые 5 лет
		200-300 мг/м^2	каждые 2 года
		>300 мг/м^2	раз в год

6. Организация медицинской помощи

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

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

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

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Показания для плановой госпитализации:

1. Начало специфической терапии.
2. Плановое продолжение специфической терапии.
3. Диагностические процедуры, для проведения которых необходимы стационарные условия.

Показания для экстренной госпитализации:

1. Осложнения основного заболевания, требующие специфического лечения в условиях стационара.
2. Осложнения специфической терапии, угрожающие жизни пациента и требующие соответствующего лечения в условиях стационара

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Окончание специфической терапии (при отсутствии осложнений специфической терапии, угрожающих жизни пациента).

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

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

7.1 Общие требования к морфологической диагностики лимфом

До биопсии лимфатического узла необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, чтобы исключить выполнение биопсии у пациентов хроническим лимфолейкозом, моноклональным В-клеточным лимфоцитозом, острыми лейкозами, при лимфоцитозе инфекционной (HIV, EBV, CMV-инфекции, коклюш, вирусные гепатиты, токсоплазмоз и др.) или другой этиологии (поствакцинальный, лекарственная реакция, курение, тимома, «стрессорный» лимфоцитоз).

Диагноз лимфомы Ходжкина устанавливают на основании морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного или операционного материала. В части случаев необходимо проведение молекулярно-биологических и генетических тестов. Цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов является дополнительным методом исследования и не может служить достаточным основанием для диагноза лимфомы и ее нозологической верификации.

При первичном обследовании пациента во всех случаях проводится гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала инцизионной или эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала при обязательном предоставлении врачу-патологоанатому выписки из амбулаторной карты/истории болезни пациента. Пунктировать лимфатические узлы для аспирации клеточной взвеси не следует. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах, тяжесть состояния пациента) при обосновании невозможности выполнения эксцизионной биопсии (отраженном в медицинской документации), объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью пистолетной («кор»-) биопсии. Пригодным для исследования является биоптат диаметром не менее 16 G, при длине опухолевого инфильтрата в ткани не менее 1,5 см. Объем иммуногистохимического исследования определяет врач-патологоанатом при гистологическом изучении материала. Разделение материала между различными лабораториями категорически недопустимо. Протокол морфологического и иммуногистохимического исследования должен содержать:

1. Макроскопическое описание материала, присланного для исследования; при исследовании готовых блоков и микропрепаратов в протоколе должны быть указаны количество и идентификационные номера всех присланных объектов.
2. Гистологическое описание лимфомы с указанием типа роста (диффузный, нодулярный и т. п.), характеристики клеточного состава (мелкие, крупные клетки, полиморфный состав, анапластическая, бластная/бластоидная морфология, наличие многоядерных форм, характеристика ядер), наличия реактивных и резидуальных компонентов. Для кЛХ варианта нодулярный склероз необходимо описание

наличия. характера и выраженности фиброзного компонента и клеточного состава нодулей. Для НЛПЛХ необходимо описание клеточного состава нодулей и указание на наличие/отсутствие фиброзного компонента.

3. Результаты иммуногистохимического исследования с указанием использованных антител и подробностей окрашивания, указывающих на специфический характер реакции (например, окрашивание ядер в реакциях с антителами к TdT, BCL-6, Cyclin D1; цитоплазмы – в реакциях на CD79a; гранулярная цитоплазматическая реакция - цитотоксические молекулы; окрашивание цитоплазмы или мембраны - в реакциях с антителами к CD3, тяжелым или легким цепям иммуноглобулинов; мембраны – в реакциях на CD20, CD10), интенсивность, особенности иммуногистоархитектоники. Представление результатов иммуногистохимических тестов только в виде «крестов» («плюсов») и перечня антител недопустимо.
4. Патоморфологическое заключение, сформулированное в соответствии с действующей редакцией классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2017 г.).

Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально.

Морфологическое исследование пунктата костного мозга (стернального или др.) не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата.

Показания к трепанобиопсии для кЛХ и НЛПЛХ описаны в разделе 2.5

При наличии в общем анализе крови или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях необходимо выполнить иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для анализа методом проточной цитометрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т. д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции лимфатических узлов.

При определении стадии опухолевого процесса может потребоваться биопсия других очагов поражения, если нельзя исключить их опухолевую природу другими способами.

При рецидиве или прогрессировании заболевания обязательно выполнение повторной биопсии и морфологического исследования пораженных лимфатических узлов или экстранодальных очагов. Повторная биопсия также показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии, за исключением случаев ПЭТ-негативных резидуальных образований при лимфоме Ходжкина (ЛХ). Проведение повторной биопсии патологического очага является обязательным при первично-резистентном течении или рецидиве заболевания в целях подтверждения диагноза или верификации опухолевой трансформации, а также исключения второй опухоли, инфекционного процесса.

Повторная аспирация и трепанобиопсия костного мозга выполняются для плановой оценки результатов лечения и при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки. Аспират костного мозга может быть информативен для оценки регенерации и диспластических изменений миелопоэза. У пациентов с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не всегда информативно.

7.2 Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ЛХ

Все варианты классической ЛХ характеризуются одинаковым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER).

Экспрессия CD15 отмечается примерно в 85% случаев ЛХ, PAX-5 – в 95% случаев. При отсутствии экспрессии CD30 диагноз ЛХ сомнителен и требует углубленного иммуногистохимического исследования.

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция), CD19 (мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. Дополнительным признаком, позволяющим отличить ЛХ от диффузной В-крупноклеточной лимфомы, является отсутствие экспрессии CD79a, BCL-6, В-клеточного транскрипционного фактора BoB.1 (в части случаев наблюдается слабая ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках).

При установлении диагноза классической ЛХ необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV,) (см. табл. 7.1.1). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи ЛХ.

Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием отличается от классической ЛХ по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые (LP-) клетки

одинаково интенсивно экспрессируют CD20, PAX-5, Oct-2 и другие В-клеточные антигены, их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ T_{FH} -лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

Согласно новой редакции классификации ВОЗ 2017 г., случаи ЛХ с наличием морфологических и иммунофенотипических признаков как классической ЛХ, так и нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием, следует относить к классической ЛХ, богатой лимфоцитами.

Таблица 7.2.1

Морфологическая классификация ЛХ

ВОЗ, 2017 г.

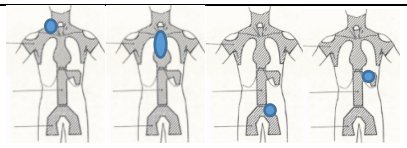
Лимфома Ходжкина	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Классическая лимфома Ходжкина	с нодулярным склерозом, типы I и II; смешанно-клеточный; богатый лимфоцитами; с лимфоидным истощением	CD30+, CD15+, CD20-/+ (экспрессия в 20-40% случаев), CD45-, PAX-5+ (слабо), BoB.1-, Oct-2- (или окрашивание в части клеток)
Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием		CD20+, CD45+, CD30- (экспрессирован в единичных случаях), CD15-, Oct-2+ (очень ярко), BoB.1+, BCL-6+, J-chain+

7.3 Стадирование и определение прогностической группы при ЛХ

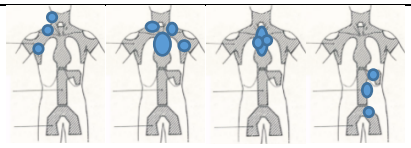
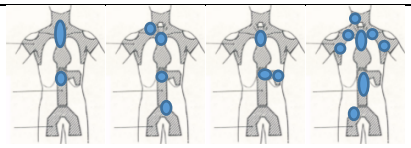
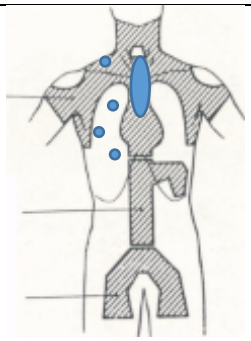
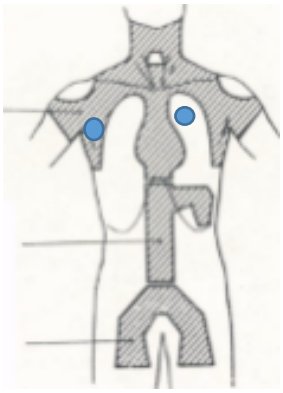
Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (модификация Cotswold) (табл. 7.3.1).

Таблица 7.3.1

Стадирование лимфом по Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	• Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры[1]	

[1] К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

Стадия II	• Поражение двух или более[2] лимфатических зон по одну сторону диафрагмы[3]	
Стадия III	• Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы[4]	
Стадия IV	• Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов • Поражение печени и/или костного мозга	 
Для всех стадий		
A	• Отсутствие признаков B-стадии	
B[5]	Один или более из следующих симптомов: • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления	

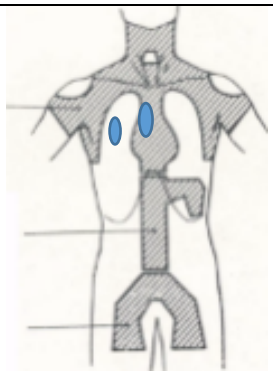
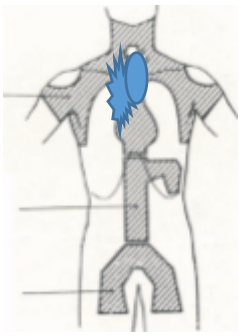
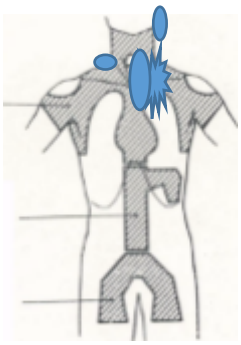
---

[2]При ЛХ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II_4).

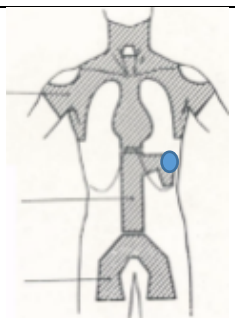
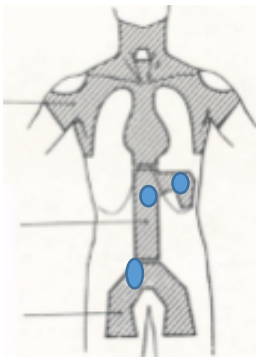
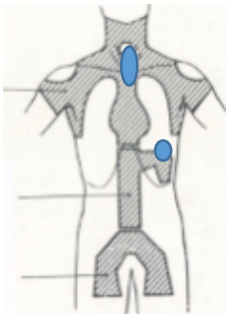
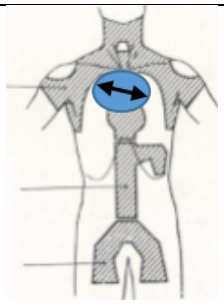
[3] Средостение – единая лимфатическая зона, бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)

[4] Рекомендуется различать стадию III_1, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III_2, с поражением забрюшинных лимфузлов.

[5] Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

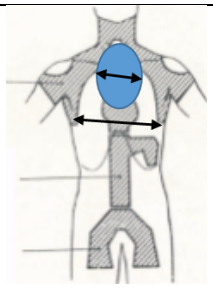
	• Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев	
E[6]	• Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I-II стадиях): • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только региональных лимфатических узлов • При стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани	  

[6] Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

S	• Поражение селезенки (при I-III стадиях)	  
X[7]	• Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс[8] более 1/3	

[7] Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

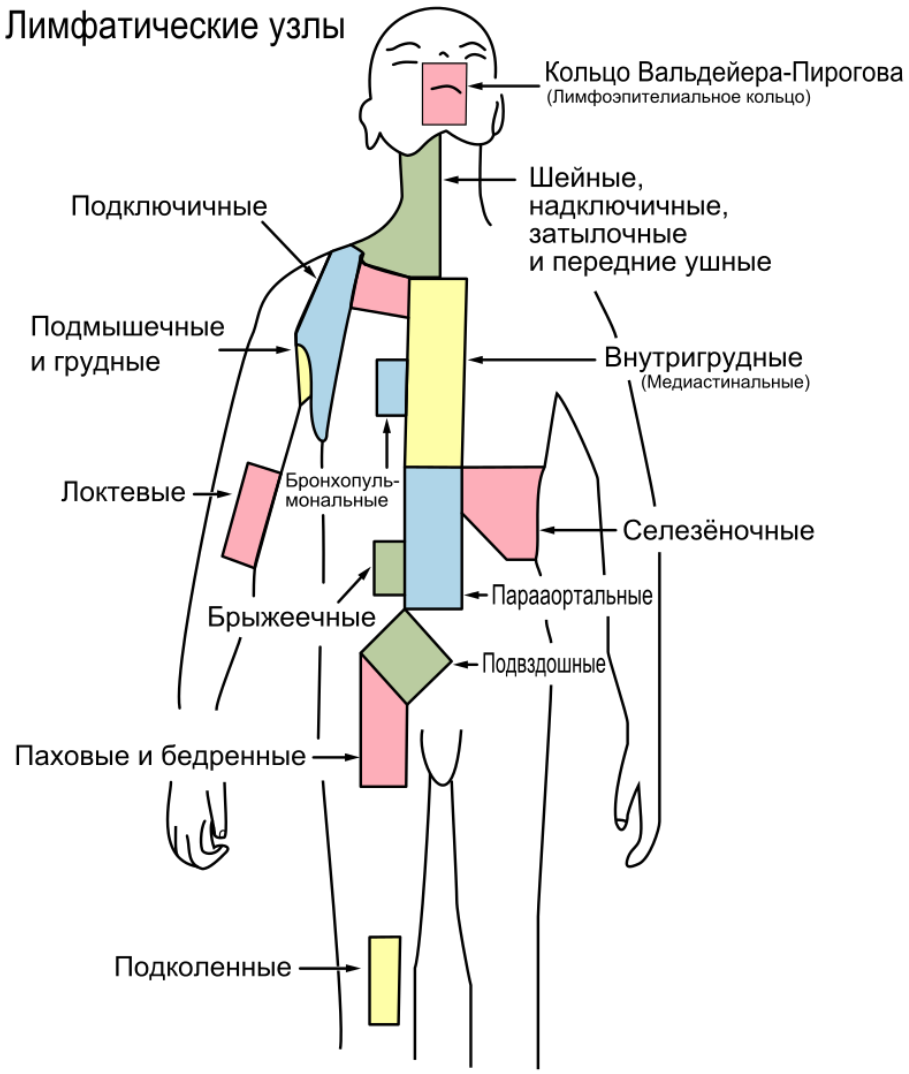
[8] Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

При установлении стадии лимфомы по критериям классификации Ann Arbor используется понятие «зона» (zone) – рис 7.3.1

Рисунок 7.3.1

Лимфатические зоны



После завершения стадирования пациент должен быть отнесен к одной из прогностических групп: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с

неблагоприятным прогнозом и распространенные стадии (табл. 7.3.2, 7.3.3) согласно критериям Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSG). В группе пациентов с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ; табл. 7.3.4).

Таблица 7.3.2

Прогностические группы при лимфоме Ходжкина для пациентов старше 18 лет

Схема определения прогностической группы и выбора терапии по критериям GHSG.

<table>
<tr><th rowspan="2">Факторы риска по критериям GHSG</th><th colspan="4">Стадия (Ann Arbor)</th></tr>
<tr><th>IA, IB, IIA</th><th>IIB</th><th>IIIA, IIIB</th><th>IVA, IVB</th></tr>
<tr><td>Нет</td><td colspan="2">Ранние стадии
благоприятный прогноз</td><td colspan="2" rowspan="4">Распространенные стадии</td></tr>
<tr><td>Поражено ≥3 областей*</td><td colspan="2" rowspan="2">Ранние стадии
Неблагоприятный прогноз</td></tr>
<tr><td>Высокая СОЭ**</td></tr>
<tr><td>Массивные л/у в средостении***</td><td rowspan="2">Ранние стадии
Неблагоприятный прогноз
(с обязательной верификацией ПЭТ/КТ)</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>Стадия E</td></tr>
</table>

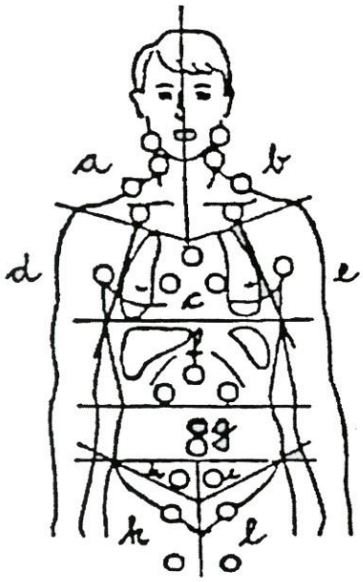
*При определении прогностической группы используется понятие «область» поражения, которое может включать несколько зон (рис. 7.3.2):

a. правые шейные + правые над-/подключичные лимфатические узлы;
b. левые шейные + левые над-/подключичные лимфатические узлы;
c. лимфатические узлы правого/ левого корня + медиастинальные;
d. правые подмышечные лимфатические узлы;
e. левые подмышечные лимфатические узлы;
f. верхние абдоминальные лимфатические узлы (ворот печени, ворот селезенки, чревные);
g. средние абдоминальные лимфатические узлы (парааортальные и мезентериальные);

h. правые подвздошные лимфатические узлы;
i. левые подвздошные лимфатические узлы;
j. правые паховые + бедренные лимфатические узлы;
k. левые паховые + бедренные лимфатические узлы.

Рисунок 7.3.2

Области лимфатических коллекторов для определения прогностической группы по системе GHSG



** СОЭ>30 мм/час при стадии В и СОЭ>50мм/час при стадии А по Панченкову (>35 или >65 по Вестергрену)

*** Массивные л/у в средостении – максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки или более 10 см по максимальному диаметру конгломерата

Таблица 7.3.3

Определение терапевтических групп (риска) для пациентов до 18 лет.

Фактор риска	Стадия Ann-Arbor		
	I, IIA	IIB, IIIA	IIIB, IV
Нет	TL-1	TL-2	TL-3
СОЭ>30мм/ч	TL-2		
Объем>200мл			
E-поражения			

Таблица 7.3.4

Международный прогностический индекс

Международный прогностический индекс (каждый фактор = 1)
• Альбумин <40 г/л • Гемоглобин <105 г/л • Мужской пол • Возраст ≥45 лет • Стадия IV • Лейкоцитоз ≥15 × 10^9/л • Лимфопения <8% при подсчете формулы крови или <0,6 × 10^9/л

7.4. Оценка ответа на лечение при лимфомах

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 году [62].

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.
2. Размеры лимфатических узлов:
   a. ≤ 1,5см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см
   b. ≤ 1,0см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1см
3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.
4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

Для ЛХ ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 3 месяцев или констатируется дальнейшее улучшение.

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

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте

массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.

2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.

Частичная ремиссия (ЧР):

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

Стабилизация

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

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

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

7.5 Особенности планирования дозы ЛТ на критические структуры при облучении пациентов младше 18 лет.

Костная система.

Радиочувствительность является наибольшей у детей младшего возраста (до 6 лет) и в препубертатном периоде (11-13 лет). Следует ограничивать дозу на ростовые пластинки трубчатых костей (не более 20 Гр). Несимметричное облучение осевого скелета может привести к кифозу или сколиозу, тогда как симметричное облучение приводит к уменьшению роста. Чтобы избежать развития сколиоза облучение позвоночника на всем протяжении PTV должно быть симметричным. Не допустимо создавать градиент дозы в телах позвонков более 20%.

Спинной мозг.

У детей до шести лет ЦНС проходит процесс созревания и поэтому она особенно радиочувствительна. Максимальная доза на шейный отдел спинного мозга не должна превышать 20 Гр. Следует избегать доз больше 30 Гр на спинной мозг, и индивидуальное планирование должно быть направлено на минимизацию дозы на спинной мозг без влияния на запланированную дозу в мишени.

Легкие.

Толерантность легких у детей малоизучена и, по-видимому, существенно не различается у взрослых и детей школьного возраста. Доза, указанная в данных рекомендациях (12-15 Гр) для тотального облучения легкого с малой вероятностью может привести к значительному ухудшению функции легких. Тем не менее, облучение всего легкого в дозе 12 Гр у детей младше 6 лет может привести к постоянному снижению жизненной емкости легких.

Сердце.

Нарушение функции миокарда и артерий может произойти после длительного латентного периода (20 лет и более) как отдаленное последствие радиационно-индуцированной пролиферации эндотелия. Нет четкой информации о влиянии возраста на момент облучения. Облучение сердца должно быть максимально сокращено, особенно в сочетании с применением кардиотоксических антрациклинов, которые могут снизить общую толерантность сердца. Возможен фиброз и кальциноз клапанов вплоть до образования пороков. Таким образом, облучаемый объем сердца и доза на сердце должны быть сведены к минимуму. Не рекомендуется превышение дозы на сердце 30 Гр.

Молочные железы.

Поздних неблагоприятных детерминированных эффектов на полностью развитые молочные железы не следует ожидать. В то же время, неразвитые ювенильные молочные

железы обладают высокой радиочувствительностью. После облучения неразвитой молочной железы в дозе от 5 до 10 Гр, может возникнуть гипоплазия или аплазия всей молочной железы или ее части в подростковом возрасте.

Почки.

Почки очень радиочувствительны. Нет четкой информации о влиянии возраста на момент облучения. Рекомендуемая толерантная доза облучения всей почки составляет 12 Гр. При облучении целого органа в данной дозе не ожидается никаких существенных долгосрочных неблагоприятных последствий. Частичное облучении почки (например, верхний левый полюс почки при облучении селезенки и ножки селезенки) в дозе 20 Гр или более может привести к фиброзу верхнего полюса почки и вызвать локальные функциональные нарушения.

Печень.

Рекомендуется рассматривать толерантную дозу для всего органа 15 Гр. Это относится и к лучевой терапии печени при диссеминированном заболевании органа. Частичное облучение печени (например, при лучевой терапии верхней части парааортальной области) в дозах 20 Гр и более, не приведет к клинически значимому снижению функции печени в целом.

Щитовидная железа.

У пациентов может развиться субклинический гипотиреоз после латентного периода 3-4 года или более после облучения органа в дозе 20 Гр или более. Субклинический гипотиреоз может разрешиться спонтанно и потребность проведения терапии в данном случае является спорной. Риск снижения функции щитовидной железы возрастает с увеличением дозы облучения до 30 Гр и может привести к клиническому гипотиреозу, который потребует проведения заместительной гормональной терапии.

Яички.

Яички являются наиболее радиочувствительным органом. Доза 1-2 Гр может привести к необратимому нарушению сперматогенеза. Поэтому яички должны быть защищены вовремя облучение подвздошной и/или паховой областей с помощью современных методик облучения или путем прямого экранирования.

Яичники.

После накопленной дозы 5-10 Гр в яичниках индуцируется гибель клеток ооцитов, что приводит к бесплодию. Эндокринная недостаточность возникает после достижения более высоких доз (около 10-15 Гр). В таких случаях может потребоваться заместительная гормональная терапия в зависимости от гормонального статуса в пубертатный период. Чтобы избежать нарушения функции яичников, по крайней мере один яичник должен быть

защищен от действия в том числе и рассеянного излучения. Рекомендуется рассмотреть оперативное выведение яичников из полей предполагаемого облучения (овариопексия).

Вторичные опухоли

Лучевая терапия в детском возрасте увеличивает риск развития широкого спектра вторичных опухолей. Наиболее часто встречается рак молочной железы у женщин, которым в детском возрасте проводилась лучевая терапия на область средостения и подмышечные области. В связи с этим рекомендуется регулярное обследование молочных желез на выявление рака у женщин старше 25 лет или через 8 лет после проведения ЛТ. После облучения шейных лимфоузлов повышается риск развития опухолей, в т. ч. злокачественных, щитовидной железы.

7.6. 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 [66,74–79].

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

Типы тошноты и рвоты

- Острая рвота – развивается в первые 24 ч после ПХТ; отличается высокой интенсивностью; редко сопровождается тошнотой.
- Отсроченная рвота – развивается на 2-5 сутки после начала ПХТ; менее интенсивна, чем острая; часто сопровождается постоянной тошнотой.

- Условно-рефлекторная рвота – развивается как условный рефлекс на ПХТ и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку; риск ее развития увеличивается с количеством курсов ПХТ; может сохраняться в течение длительного времени после окончания ПХТ.
- Неконтролируемая тошнота и рвота – развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.
- Рефрактерная рвота – возникает на последующих курсах ПХТ при неэффективности противорвотной профилактики и / или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов

Эметогенность – это риск развития рвоты у больных, получающих противоопухолевый препарат (в монорежиме, без противорвотной терапии). Выделено 4 градации эметогенного потенциала (см. таблицу 1) [66,74–79]:

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

Таблица 1. Уровень эметогенности основных противоопухолевых препаратов

Уровень эметогенности	**Противоопухолевые препараты для внутривенного введения**	**Противоопухолевые препараты для перорального приема**
Высокий (>90%)	комбинация антрациклин/циклофосфамид дакарбазин кармустин мехлорэтамин стрептозоцин циклофосфамид ≥ 1500 мг/м^2 цисплатин	гексаметилмеламин прокарбазин
Умеренный (30–90%)	азацитидин алемтузумаб бендамустин бусульфан даунорубицин	босутиниб винорельбин иматиниб кабозантиниб кризотиниб

	доксорубицин идарубицин иринотекан иринотекан [липосомальная форма] ифосфамид карбоплатин клофарабин оксалиплатин ромидепсин темозоломид тиотепа трабектедин циклофосфамид <1500 мг/м^2 цитарабин >1000 мг/м^2 эпирубицин	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 митомицин наб-паклитаксел	аксатиниб алектиниб афатиниб вандетаниб венетоклакс вориностат дабрафениб дазатиниб ибрутиниб иделалисиб иксазомиб капецитабин кобиметиниб лапатиниб леналидомид нилотиниб олапариб осимертиниб пазопаниб палбоциклиб

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

Рекомендации экспертов по принципам противорвотного (антиэметогенного) лечения основываются на том, в какую категорию эметогенного потенциала входит цитостатик [66,74–79]. Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения

определяется, как правило, для режима однодневного введения, то есть определяется эметогенность разовой дозы. В основу эметогенной классификации таблетированных препаратов положен учет эметогенности полного курса лечения. Эметогенность комбинированного режима ПХТ определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация средне-эметогенных цитостатиков может повышать эметогенность режима в целом.

Противорвотные препараты

Для клинического применения используется 5 групп препаратов, обладающих противорвотным действием [66,74–79]:

- *Антагонисты 5-НТ3-рецепторов (НТ - гидрокситриптамин)*. Эта группа препаратов включает ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон. Механизм действия препаратов обусловлен способностью селективно блокировать серотониновые 5-НТ3-рецепторы, предупреждая возникновение рвотного рефлекса вследствие стимуляции афферентных волокон блуждающего нерва серотонином, выделяющимся из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки ЖКТ. Антагонисты 5-НТ3-рецепторов также угнетают центральные звенья рвотного рефлекса, блокируя 5-НТ3-рецепторы дна IV желудочка головного мозга. Препараты назначаются за 30-60 минут до ХТ. В таблице А3.2.2 указан режим дозирования антагонистов 5-НТ3-рецепторов. Необходим мониторинг ЭКГ, электролитов у больных с признаками кардиальных нарушений. Антагонисты 5-НТ3-рецепторов могут удлинять интервал QT, в связи с чем у пациентов с синдромом удлинения QT следует избегать применения 5-НТ3-антагонистов, за исключением палоносетрона, который не оказывает влияния на интервал QT. Палоносетрон – высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов, имеющий самый длительный период полувыведения (до 40 часов). Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла при однодневном курсе ПХТ и через день - при многодневном курсе ПХТ.

Таблица А3.2.2. Режим дозирования антагонистов 5-НТ3-рецепторов

Препарат	Разовая доза, мг	Способ применения
Ондансетрон	8 16 8	в/в внутрь суппозитории ректальные

Гранисетрон	1-3 2	в/в внутрь
Трописетрон	5	в/в или внутрь
Палоносетрон	0,25	в/в

- *Кортикостероиды*. Если схема ХТ содержит кортикостероиды, дополнительного назначения дексаметазона с противорвотной целью не требуется. Добавление дексаметазона к антагонистам серотониновых рецепторов позволяет уменьшить риск появления острой тошноты и рвоты и предотвращает развитие отсроченной тошноты и рвоты. Кроме того, он обладает самостоятельной противорвотной активностью и может использоваться в монотерапии для профилактики острой рвоты после введения низкоэметогенных цитостатиков. Препарат назначается в дозе 12 мг внутривенно однократно за 30–60 минут до ХТ. В случае высокоэметогенной терапии в последующие дни назначается внутрь в дозе 8 мг два раза в сутки, продолжительностью до 5 дней.
- *Антагонисты рецепторов нейрокинина-1 (NK-1)*. В эту группу препаратов входят апрепитант и фосапрепитант. Апрепитант – селективный высокоаффинный антагонист рецепторов NK-1 центрального механизма действия (за счет связывания с NK1-рецепторами головного мозга). Центральное действие апрепитанта обладает большой продолжительностью, причем он ингибирует как острую, так и отсроченную фазы рвоты, а также повышает противорвотную активность антагонистов 5-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, поручающих варфарин, необходимо дополнительно контролировать уровень международного нормализованного отношения). Антагонисты NK1-рецепторов применяют в комбинации с кортикостероидами и антагонистами серотониновых 5-HT3-рецепторов. Апрепитант принимается за час до ХТ, фосапрепитант вводится за 30 минут до ХТ в дозах, представленных в таблице А3.2.3.

Таблица А.3.2.3. Режим дозирования антагонистов NK1-рецепторов

Препарат	Разовая доза, мг	Способ применения / Режим дозирования
Апрепитант	125 80	Внутрь в 1 день Внутрь во 2 и 3 дни ПХТ
Фосапрепитант	150	В/в однократно

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

Принципы профилактики и терапии тошноты и рвоты.

Эксперты Международной ассоциации по поддерживающему лечению в онкологии (MASCC) разработали принципы антиэметической терапии, согласно которым используются следующие алогритм и методы профилактики тошноты и рвоты [66,79].

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 Н2-рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы. Может быть назначен апрепитант в дозе 125 мг в 1 день и 80 мг в последующие дни [66,74–79].

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

Профилактика тошноты и рвоты должна начинаться до начала ХТ и проводиться при необходимости еще 2-3 дня после ее окончания. В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист рецепторов серотонина (5-НТ3) + дексаметазон. При некоторых умеренно-эметогенных режимах, включающих карбоплатин, рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с 5-НТ3-антагонистом и дексаметазоном [66,74–79].

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

Для профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии с низкой эметогенностью следует использовать только один из препаратов: дексаметазон, антагонист 5-НТ3-рецепторов или антагонист рецепторов допамина (например, метоклопрамид). При минимально-эметогенной ХТ профилактика тошноты и рвоты не требуется [66,74–79].

Профилактика тошноты и рвоты при лучевой терапии

При облучении верхней половины туловища и конечностей в большинстве случаев антиэметическая терапия не требуется. При необходимости назначения антиэметиков эметогенный потенциал определяется по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по лекарственному препарату, в случае сочетания лучевой терапии и ХТ) и с учетом зоны облучения. Антиэметики (в основном антагонисты 5-НТ3-рецепторов) чаще применяют неивазивным путем (перорально, ректально) за 30-60 мин до облучения. При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТ3-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов [66,74–79].

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 [66,74–79].

Развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты может развиться у пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом (ускоренный метаболизм антагонистов 5-НТ3-рецепторов в печени). В таком случае целесообразна смена 5-НТ3-блокатора на другой антиэметик данного класса препаратов.

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

- Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
- Оценивать предпочтительный путь введения препаратов (парентерально, в ректальных суппозиториях, или внутрь).
- Осуществлять адекватную гидратацию и коррекцию электролитов.
- Добавлять при диспепсии Н2-блокаторы или блокаторы протонной помпы.

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне трехкомпонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет, следует рассмотреть добавление препаратов иного класса из группы резерва:

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

Возможно также использование альтернативного варианта профилактики тошноты и рвоты:

- оланзапин 5–10 мг в сутки внутрь с 1 по 3 дни;
- палоносетрон 0,25 мг в/в за 60 минут до ХТ в 1 день однократно;
- дексаметазон 20 мг в/в за 30 минут до ХТ в 1 день.

Профилактика и терапия условно-рефлекторной рвоты

Для профилактики и лечения условно-рефлекторной тошноты и рвоты, в первую очередь, важна оптимальная профилактика тошноты и рвоты в каждом цикле ХТ. Также, с учетом психогенного механизма, применяют бензодиазепины (например, лоразепам по 0,5-2 мг на ночь накануне и утром перед ХТ), и нефармакологические методы – психотерапия, гипноз, системная десенсибилизация [66,74–79].

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

В абсолютное большинство протоколов противоопухолевого лечения онкогематологических заболеваний включены высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС). Язва желудка или двенадцатиперстной кишки является одним из серьёзных побочных эффектов терапии ГКС. Механизм ульцерогенного действия ГКС заключается в повышении секреции соляной кислоты в желудке, изменении качественного состава слизи, торможении регенерации поверхностного эпителия. При сочетанном применении ГКС с

нестероидными противовоспалительными средствами и антикоагулянтами риск развития стероидных язв возрастает. В связи с ульцерогенностью, при использовании ГКС необходимо проводить антисекреторную терапию с целью профилактики стероидных язв [80,81].

Диагностика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки при применении ГСК

Формирование язв ЖКТ может проявляться диспепсическими явлениями и абдоминальными болями, но нередко протекает и бессимптомно, манифестируя кровотечением или перфорацией.

Для диагностики язвенного поражения ЖКТ применяется эзофагодуоденоскопия, при необходимости с биопсийным исследованием и тестом на наличие H. Pylori.

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

По результатам мета-анализа 300 работ[82], язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если pH внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, блокаторы H2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПП или блокаторов H2-гистаминовых рецепторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую pH-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуоденальных язв.

В настоящее время с антисекреторной целью для профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне терапии глюкокортикостероидами, применяются два класса препаратов: ингибиторы протонной помпы и блокаторы H2-гистаминовых рецепторов [83,84].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Ингибиторы протоновой помпы (ингибиторы протонового насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы H+/K+-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие H+/K+-АТФазу обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшающие секрецию соляной

кислоты, путем проникновения в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, концентрации в секреторных канальцах, и активации при кислом значении pH. При активации ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков Н+/К+-АТФазы, блокируя действие протонной помпы так, что она необратимо исключается из процесса секреции соляной кислоты. Влияние ИПП на последнюю стадию процесса образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от фактора его вызывающего. В группу препаратов ИПП входят омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, зомепразол, применяемые во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в таблице 1 дозах [83–85].

Таблица 1. Режим дозирования ИПП с целью профилактики язвенной болезни

Препарат	**Суточная доза, мг**	**Способ применения и режим дозирования**
Омепразол	20 40	Внутрь, 1 раз в сутки; в/в, 1 раз в сутки
Лансопразол	30	Внутрь, 1 раз в сутки
Пантопразол	40	Внутрь, 1 раз в сутки
Рабепразол	20	Внутрь, 1 раз в сутки
Эзомепразол	20	Внутрь или в/в, 1 раз в сутки

Время суток и прием пищи не влияют на активность ИПП. Коррекции дозы при почечной недостаточности не требуется. При невозможности перорального приема ИПП вводятся внутривенно.

Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов

Секреторные реакции желудка при действии экзогенного или эндогенного гистамина реализуются через Н2-гистаминорецепторы. Блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина и подавляют вызванную различными раздражителями секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с Н2-рецепторами париетальных клеток. Препараты этой группы поддерживают показатели внутрижелудочного pH > 3 на протяжении суток. Применение Н2-блокаторов в течение 1-1,5 месяца приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70–80 % пациентов с дуоденальными язвами и у 55–60 % пациентов с язвами желудка. Тем не менее, после

внедрения ИПП в клиническую практику в качестве базисной антисекреторной терапии, Н2-блокаторы применяются реже, главным образом при невозможности применения ИПП.

В группу препаратов – блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов входят ранитидин, фамотидин, применяемые во время проведения курсов противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в таблице А3.3.2 дозах [83,84,86].

Таблица 2. Режим дозирования блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов

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

7.8. 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 [87,88]. Причинами тромбозов у пациентов онкогематологическими заболеваниями, в частности с лимфомами, могут быть [89]:

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 [89,90]:

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 [89,90]:

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

2) Коагулограмма с определением следующих показателей:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- тромбиновое время (ТВ);
- протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО);
- плазменная концентрация фибриногена;
- плазменная концентрация антитромбина III (АТ III), особенно для групп высокого риска, в частности, получающих L-аспарагиназу;

- агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ и адреналином для пациентов, получающих терапию, соответственно клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой;
- D-димер [91];
- протеин С;
- протеин S;
- XIIa-зависимый фибринолиз;

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

Повышенная концентрация D-димера у онкогематологических больных встречается при различных ситуациях, не всегда обусловленных венозными тромбо-эмболическими осложнениями (ВТЭО): синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), гиперфибринолиз, сепсис, поражения печени, серповидноклеточная анемия и др. [91]. Поэтому не рекомендуется начинать тромбопрофилактику ориентируясь только на повышенную концентрацию D-димера. При концентрации D-димера выше порогового значения рекомендуется дополнительное проведение инструментальных методов обследования.

3) Биохимический анализ крови: общий белок, альбумины, общий и прямой/непрямой билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, индекс атерогенности – на этапе диагностике, далее по показаниям. **В***ыполнение 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 [89,90]:

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 [89].

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 [89,90]:

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

- Проводить профилактику следует до тех пор, пока сохраняется высокий риск развития тромботических осложнений (месяцы и годы).

Профилактика и лечение тромботических нарушений у онкогематологических пациентов.

При выявлении ВТЭО и определении его давности, локализации, распространенности, назначается соответствующая терапия [89,90]. 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 [87,89,90].

Осуществляется лечение нефракционированным гепарином (НФГ),

предпочтительно путем постоянного внутривенного введения при помощи инфузомата [92]. Доза гепарина подбирается по АЧТВ, которое должно составлять 1,5-2 нормы. Начальная доза гепарина составляет 1000 МЕ/час. Профилактические и лечебные режимы введения НФГ представлены в таблицах 1 и 2.

Если количество тромбоцитов в крови меньше 100 х 10^9/л, дозу НФГ снижают вдвое; если меньше 50х10^9/л, НФГ отменяют. При развитии геморрагического синдрома любой тяжести введение НФГ прекращают и вводят протамина сульфат или свежезамороженную плазму (СЗП) 10—15 мл на кг массы тела. При гепаринотерапии обязателен контроль количества тромбоцитов в крови каждые 2-3 дня. В случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа (ГИТ II) любые формы гепарина отменяются, не допускается промывка гепарином катетеров. При этом с антикоагулянтной целью применяются фондапаринукс или прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) [93].

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

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

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

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

Таблица 1. Дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений

Терапия	Дозы
Нефракционированный гепарин	500 МЕ/час в/в непрерывно под контролем АЧТВ
Далтепарин натрия	5000 МЕ 1 раз в день, п/к

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

Таблица 2. Режимы антикоагулянтной терапии для лечения тромботических осложнений

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

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

Мониторинг анти-Ха активности абсолютно необходим в случае рецидивирующего тромбоза при использовании терапевтических доз НМГ или у пациентов с почечной недостаточностью. Больным с нарушением функции почек рекомендуется коррекция дозы

НМГ и мониторинг анти-Ха активности с частотой один раз в неделю. Для больных с клинически выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) дозу НМГ корректируют таким образом, чтобы она соответствовала уровню анти-Ха 0,2—0,3 анти-Ха МЕ/мл.

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

Коррекция дозы НМГ у онкогематологических пациентов в связи с высоким риском кровотечений по причине тромбоцитопений заключается в двукратном снижении дозы при количестве тромбоцитов $<70\times10^9$/л; временная отмена НМГ при количестве тромбоцитов $<30\times10^9$/л. При острых тромбозах и тромбоцитопении в отсутствии геморрагических проявлений целесообразно использовать внутривенное с помощью инфузомата введение НФГ под контролем АЧТВ.

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

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [93]:

- ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки во время еды в первые 3 недели, затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки во время еды. Доза ривароксабана должна быть скорректирована у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек. Следует помнить, что протромбиновое время и АЧТВ не отражают истинной концентрации и эффект ПОАК;
- дабигатрана этексилат назначают в дозе 150 г 2 раза в сутки; исследование тромбинового времени помогает подбирать необходимую дозу дабигатрана этексилата. При его удлинении более 120—150 сек дозу препарата уменьшают до 110 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет дабигатрана этексилата назначают в дозе 75 мг 2 раза в сутки;
- апиксабан применяют в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет апиксабан назначают в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Лабораторный контроль не проводится;
- сулодексид 250 ЛЕ х 2 раза в день.

Антагонист витамина К (АВК) – варфарин. Препарат следует принимать один раз в день в фиксированное время (предпочтительнее вечером) после еды. Доза варфарина корригируется по показателю МНО. Целевые значения МНО при лечении варфарином

составляют 2-2,5. У пациентов с искусственными клапанами сердца МНО на терапии варфарином должно составлять 3.0-4.0. Начальная доза препарата для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 2,5-5,0 мг/сут. Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. В случае необходимости перевода пациента с инъекций НМГ на длительный прием АВК, рекомендуется в течение первых 4-5 дней приема варфарина продолжать инъекции НМГ в профилактической дозе во избежание тромботических осложнений вследствие угнетения активности протеина С АВК. Первый контроль МНО следует проводить через 24-48 часов после начала приема варфарина. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется проводить ежедневно. Через 3-4 дня одновременного применения варфарина и гепарина проводят исследование МНО. При достижении МНО 2,0 и более - гепарин отменяется. Если МНО меньше 2,0, то дозу варфарина увеличивают на 0,5 таблетки и продолжают одновременные применение варфарина и гепарина в течение 3 дней. Вновь проводят исследование МНО. Если МНО 2,0 и более, то гепарин отменяется. Схема подбора дозы варфарина представлена в таблице 3. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель.

Таблица 3. Коррекция дозы варфарина в зависимости от МНО

Дни приема варфарина 2-5	Дни приема варфарина 6 и далее
МНО 1.1–1.3 – повторить инициальную дозу	МНО 1.1–1.4 – увеличить дозу на 20%
МНО 1.4–1.9 – 50% инициальной дозы	МНО 1.5–1.9 – увеличить дозу на 10%
МНО 2.0–3.0 – 50% инициальной дозы	МНО 2.0–3.0 – продолжать без изменений
МНО 3.1–3.5 – 25% инициальной дозы	МНО 3.1–3.5 – уменьшить дозу на 10%
МНО > 3.5 – пауза до тех пор, пока МНО не станет < 3.5, затем начать повторный прием 50% предшествующей дозы	МНО 3.6–4.0 – однократно 50% дозы, затем в уменьшенной на 20% дозе
	МНО > 4.0 пауза до тех пор, пока МНО не станет < 3.5, затем начать повторный прием (25% предшествующей дозы)

В случае если при лечении варфарином появляется патологическая кровоточивость, необходимо определить протромбин по Квику (МНО), отменить варфарин. В лечении

тяжелых варфариновых кровотечений используются: концентраты протромбинового комплекса или свежезамороженная плазма (СЗП).

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

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

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

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

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

Гематологическим пациентам с высоким риском тромботических осложнений необходимо обязательное проведение антитромботической профилактики в случае проведения хирургического вмешательства. Дозы и режимы лекарственных препаратов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений при проведении хирургических вмешательств

Нефракционированный гепарин	5000 МЕ за 10—12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после, п/к
Далтепарин натрия	5000 МЕ за 10—12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после, п/к
Эноксапарин натрия	0,4 мл за 10—12 ч перед операцией и 0,4 мл 1 раз в день после, п/к

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

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

2) Фибринолитическая терапия [89,90].

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 [89,90].

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

- Ацетилсалициловая кислота 75-150 мг в сутки. Подбор осуществляют с учетом показателей адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 50%.
- Клопидогрел (непрямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y12) 75 мг/сут; в острых случаях клопидогрел принимается внутрь в дозе 300–600 мг/сут. Подбор осуществляют с учетом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 45—50%.
- Дипиридамол 25-75 мг/сут.
- Пентоксифиллин 0,1 х 3 раза в день; или 400 мг 2-3раза в день.
- Тикагрелор (прямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y12) 90 мг х 2 раза в день совместно с ацетилсалициловой кислотой. Применяется при проведении химиотерапии у больных ишемической болезнью сердца. Подбор осуществляют с учетом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 30—40%.

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

4) Вазопротекторная терапия [89]:

- 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 [89]:

- При гипергомоцистеинемии используются витамины B6, B12, фолиевая кислота.
- При применении гепаринов может развиться резистентность к ним, наиболее часто обусловленная дефицитом АТ III вследствие его увеличенного потребления, длительной гепаринотерапией, патологией печени и действием лекарственных препаратов. Препарат Антитромбин III показан также при наследственном и приобретенном дефиците АТ III.
- Для коррекции дефицита АТ III используют СЗП или концентрат АТ III в дозе, рассчитываемой по формуле:
- Необходимая доза АТ III (МЕ) = масса тела (кг) × (целевое значение – исходная активность АТ III (%)) × 0.5
- При дефиците плазменных антикоагулянтов, таких как АТ III, протеин С, протеин S применяется СЗП.
- При глубоком дефиците протеина С возможно использование препарата очищенного протеина С (Сепротин).
- В комплексной терапии АФС может быть эффективна комбинация: дипиридамол, витамин Е, плаквенил.

Инструментальные методы лечения.

1) Кава-фильтр устанавливается либо для профилактики ТЭЛА (если были эпизоды ТЭЛА ранее), либо при наличии флотирующего тромба в крупных венозных стволах [89]. 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 [89]. 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.

Особенности профилактики и лечения ВТЭО при лимфомах

Частота возникновения ВТЭО при лимфомах колеблется от 1,5 до 59,5% и зависит от варианта лимфомы, стадии заболевания, ее локализации [94,95]. Наибольшая частота ВТЭО отмечается у больных лимфомами ЦНС, при которых риск их возникновения увеличивается в 4,19 раз, а также при первичной медиастинальный В-крупноклеточной лимфоме. При лимфомах высокой степени злокачественности риск ВТЭО выше, чем при лимфомах низкой степени злокачественности (8.3% против 6.3%). Развитию ВТЭО способствует сдавление венозных сосудов опухолевой массой, которое встречается у 22% больных лимфомами [94,95].

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

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

При решении вопроса о проведения профилактики необходимо учитывать индивидуальный риск развития ВТЭО (табл. 5).

Таблица 5. Оценка риска развития ВТЭО у пациентов с лимфомами и множественной миеломой

<table>
<tr><th>Факторы риска</th><th>Рекомендуемые действия</th></tr>
<tr><td>Индивидуальные для пациента:
• ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м^2)
• ВТЭО в анамнезе
• ЦВК или водители ритма
• сопутствующие заболевания (ИБС, ХБП, сахарный диабет, инфекции, иммобилизация)
• хирургия, анестезия, травмы
• применение эритропоэтина
• тромбофилии</td><td rowspan="2"><u>0– 1 факторов риска:</u>
- ацетилсалициловая кислота 75-325 мг/сут

<u>≥ 2 фактора риска:</u>
- НМГ (эквивалентно 40 мг/сут эноксапарина натрия) или
- Прямые оральные антикоагулянты</td></tr>
<tr><td>У пациентов с ММ:
• гипервискозный синдром
• применение ингибиторов ангиогенеза в комбинации с
- высокими дозами дексаметазона (≥ 480 мг/мес);
- доксорубицином;
- в схемах ПХТ</td></tr>
</table>

Определение продолжительности антитромботической профилактики должно проводиться на основании оценки сохранения/прекращения действия факторов риска развития тромбоза. К таким факторам, в первую очередь, относятся активность основного заболевания, химио- и лучевая терапия, ограничение подвижности пациента, наличие у него воспалительной активности инфекционного или неинфекционного генеза, дыхательной или сердечной недостаточности. В случае неполного устранения провоцирующих тромбоз факторов и сохранения высокого риска развития ВТЭО необходимо продолжение антитромботической профилактики. На начальной стадии антитромботической профилактики у пациентов с 0-1 фактором риска ВТЭО может применяться ацетилсалициловая кислота; у пациентов с ≥ 2 факторами риска препаратами выбора являются НМГ или ПОАК. Нет однозначных преимуществ тех или иных НМГ или ПОАК.

7.9. 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 [96]. Без оказания неотложной нейрохирургической помощи массивные ВЧК у гематологических больных закономерно приводят к фатальному исходу. Из всех ВЧК, требующих оперативного лечения, наиболее часто у гематологических пациентов встречаются следующие (в порядке убывания): внутримозговая гематома с признаками внутричерепной гипертензии и дислокационного синдрома (в т. ч. с прорывом в желудочки) по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга; острые и подострые субдуральные (СДГ) и острые эпидуральные гематомы (ЭДГ); декомпенсация хронической субдуральной гематомы (ХСДГ).

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

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

Клиническая картина

Клиническая картина ВЧК зависит от локализации кровоизлияния.

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

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

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

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

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

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

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

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

Инструментальная диагностика.

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

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

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

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

Лабораторная диагностика.

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

Рекомендуемые исследования для выявления патологии гемостаза:

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

- маркеры тромбофилии (при тромбозе мозговых синусов): АЧТВ, протромбин, фибриноген, тромбиновое время, XII-а зависимый фибринолиз, протеины C 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 [96]

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

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

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

При острых субдуральных и эпидуральных гематомах, при развитии у пациента гипертензионно-дислокационного синдрома и смещения срединных структур головного мозга более 9 мм выполняется костно-пластическая краниотомия, удаление и дренирование гематомы головного мозга. При выявлении на операции признаков отёка / набухания

вещества головного мозга объём вмешательства расширяется до декомпрессивной трепанации с пластикой твердой мозговой оболочки.

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

Внутримозговые гематомы и внутрижелудочковые кровоизлияния у гематологических пациентов требуют нейрохирургического вмешательства только по жизненным показаниям, так как любая дополнительная травма вещества головного мозга при удалении внутримозговых гематом усугубляет неврологических дефицит, и кроме того, у гематологических пациентов имеется высокий риск рецидива гематомы. При нетипичных локализациях спонтанных внутримозговых гематом требуется исключить тромбоз венозных синусов. При подтверждении тромбоза целесообразно выполнить эндоваскулярное вмешательство с целью восстановления кровотока (локальный эндоваскулярный трансвенозный тромболизис, эндоваскулярная тромбэктомия аспирационная). В случае принятия решения об открытом оперативном вмешательстве выполняется декомпрессивная краниотомия, удаление и дренирование внутримозговой гематомы. При кровоизлиянии в желудочки головного мозга у гематологических пациентов выполнение только вентрикулостомии неэффективно.

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

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

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

Благоприятные факторы	Неблагоприятные факторы

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

7.10. Профилактика, диагностика и лечение асептических остеонекрозов.

Асептический остеонекроз (АОН) относится к группе вторичных остеонекрозов. Его развитие связано с нарушением кровоснабжения и гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани на фоне химиотерапии или воздействия глюкокортикостероидов.

АОН у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, преимущественно локализуется в длинных трубчатых костях. По расположению в трубчатой кости очаги могут выявляться как вне связи с эпифизами, это медуллярные остеонекрозы, так и поражать эпифизы, суставные отделы трубчатых костей. В этих случаях остеонекроз определяют как асептический некроз, и далее название эпифиза, например «асептический некроз головки бедренной кости» и т. п. Как синоним, часто используется определение – аваскулярный некроз (АВН) головки бедренной кости или других локализаций остеонекрозов эпифизов длинных костей, хотя, словосочетание «асептический некроз» более точно отражает патологический процесс (аваскулярный некроз кости часто сопровождает инфекционные заболевания костей и суставов, что не относится к рассматриваемой проблеме).

Диагностика

Выявить остеонекроз возможно при рентгенографии и КТ костей по характерному признаку – наличие географической формы тонкой линии остеосклероза, которая формируется при прорастании костной ткани из непораженного участка в очаг остеонекроза. При секвестрировании выявляется полоска просветления по форме очага. Рентгенография и КТ костей и суставов используются также при планировании оперативных вмешательств на поздних стадиях остеонекроза при развитии деформации суставного отдела длинной трубчатой кости. Дополнить инструментальную диагностику

может двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, которая позволяет выявить проявления системного остеопороза и состояние костной ткани в области установленных имплантов, если пациентам выполнялось эндопротезирование суставов.

Всем пациентам с подозрением на асептический остеонекроз необходимо выполнять исследовать маркеры костного метаболизма (уровень кальция крови, уровень кальция суточной мочи, паратгормон, активность щелочной фосфатазы, 25-(OH) вит D, дезоксипиридинолин (ДПИД) или beta-crocc laps, остеокальцин), которые могут помочь в определении тактики дальнейшего сопроводительного лечения и назначении специфической терапии остеопороза.

Классификация остеонекроза головки бедренной кости по ARCO (Association Research Circulation Osseous):

Стадия 0: жалоб нет. Клинически без патологии. Остеонекроз при гистологическом исследовании.

Стадия 1: рентгенологически без патологии. При МРТ или радионуклидном исследовании (сцинтиография костей) – остеонекроз.

Стадия 2: на рентгенограммах при МРТ выявляются ранние признаки остеонекроза. Форма головки не нарушена, субхондральный симптом полумесяца отсутствует.

Подгруппы в зависимости от площади поражения суставной поверхности:

A – менее 15%

B – 15-30%

C – более 30%

Стадия 3: на рентгенограммах имеется симптом полумесяца, но сферичность головки сохранена.

Подгруппы в зависимости от соотношения размера полумесяца к размеру суставной поверхности:

A – менее 15%

B – 15-30%

C – более 30%

Стадия 4: признаки уплощения или коллапса головки.

Подгруппы:

A – менее 15% суставной поверхности.

B – 15-30% суставной поверхности.

C – более 30% суставной поверхности.

Стадия 5: то же, что и выше, но имеется сужение суставной щели (вторичный артроз)

Стадия 6: то же, что и выше, но имеется выраженная деструкция суставных поверхностей.

Лечение

Консервативное лечение:

- Охранительный режим
- Нормализация костного метаболизма
- Обезболивание

Таблица 1. Базисная терапия препаратами кальция и альфакальцидола при остеонекрозе.

Исходный показатель кальция крови	Доза альфакальцидола	Доза препаратов кальция
2,35 ммоль/л и выше	0,5–0,75 мкг ежедневно в течение 3 мес. с контролем уровня кальция каждые 3 месяца в течение 1 года для коррекции дозы препарата	С 1-го дня лечения оссеин-гидроксиапатитный комплекс по 1 таблетки 2 раза в день или препарат кальция 500–1000 мг в сутки в течение всего периода лечения
2,0 –2,30 ммоль/л	0,75–1,0 мкг ежедневно в течение 3 мес. с контролем кальция крови 1 раз в 3 мес. в течение всего периода лечения	С 1-го дня лечения оссеин-гидроксиапатитный комплекс по 2 таблетки 2 раза в день первые 3 мес., далее по 1 таблетке 2 раза в день или препарат кальция 500–1000 мг в течение всего периода лечения

Хирургическое лечение:

Начиная со стадии 3В консервативное лечение малоэффективно. Этим пациентам показано хирургическое лечение в объёме тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Иные варианты оперативного лечения, как ресурфейсинг головки бедра, остеоперфорация (туннелизация) и пластика васкуляризованными трансплантатами у гематологических пациентов увеличивают риски послеоперационных осложнений и не могут быть рекомендованы. Оперативное лечение выполняется в плановом порядке после достижения стойкой ремиссии гематологического заболевания.

В послеоперационном периоде в течение года пациентам с остеонекрозом должна проводиться фармакотерапия остеопороза, направленная на нормализацию нарушенного метаболизма костной ткани.

7.11. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении заболеваний системы крови. Наиболее высокая частота определяется у пациентов с острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного трансплантата стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК), варьирует от 30 до 90%. Так, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами инфекционные осложнения составляют 80-90% на этапах индукции и консолидации ремиссии; у пациентовострыми лимфоидными лейкозами инфекции развиваются преимущественно на этапе индукции ремиссии (55%), реже – в период консолидации ремиссии (10%), у реципиентов аллогенных ТГСК – в период гранулоцитопении на этапе приживления гемопоэтических клеток (40-70%) и при развитии реакции “трансплантат против хозяина” (10-70%) [97,98]. У других категорий пациентов с лейкозами и лимфомами частота инфекционных осложнений варьирует от 10 до 30%, она выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопуствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима.

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

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

Этиология инфекционных осложнений

Этиологическая структура возбудителей у гематологических пациентов, в том числе, пациентов с лимфомами, разнообразна и включает бактерии, грибы (дрожжевые и плесневые), герпесвирусы. В первые 7-10 дней инфекционный процесс, как правило, бывает обусловлен бактериями, а по мере удлинения нейтропении возрастает риск возникновения инвазивного аспергиллеза [97]. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов – 7,4% [99]. Основными возбудителями сепсиса являются *Escherichia coli* (17,8%), коагулазонегативные стафилококки (17,4%), *Enterococcus* spp. (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%), *Klebsiella pneumoniae* (8,2%). В последние годы увеличилась детекция *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas maltophilia*, и они входят в число пяти ведущих грамотрицательных бактерий при инфекциях кровотока после *E.coli, K. pneumoniae, P.aeruginosa*.

Основными механизмами устойчивости у энтеробактерий являются продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) – в 40-50% случаев, и детекция карбапенемаз, преимущественно у *K. pneumoniae* (10-30%). Устойчивость *P. aeruginos*a составляет к карбапенемам и колистину 40-50% и 29%, соответственно, шатммов *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам - 65-70% [100]. 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* [99].

Клинические проявления инфекций

Для инфекций периода нейтропении/лейкопении характерными признаками являются

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

Под лихорадкой подразумевают однократно зарегистрированное повышение температуры тела ≥38,0°С, не связанное с другими причинами (реакции на трансфузии компонентов крови, на вводимые медикаменты, опухолевая лихоракдка).

Существует обобщающий термин “фебрильная нейтропения”, включающий все

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

Диагностика инфекционных осложнений.

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

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

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

- активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности;
- ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта при нейтропении, особенно периодонта. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв;
- осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб (при лечении глюкокортикостероидами септикопиемические очаги могут быть при нормальной температуре тела);
- осмотр места установки венозного катетера;
- внимательная аускультация грудной клетки (жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии);

- тщательная пальпация живота (первые симптомы псевдомембранозного колита — появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки).

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

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

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

Показаниями для *микробиологического исследования мочи* являются клинические

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

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

Микробиологическое исследование кала проводят у пациентов с диареей для определения токсинов *Clostridioides difficile* в кале. Если результат этого теста оказывается отрицательным, проводят количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на *Cryptosporidium parvum, Salmonella spp., Shigella spp., Listeria spp., Yersenia spp.*, вирусы (ротавирусы, аденовирусы). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida spp*. При количественном исследовании кала следует обращать

внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli, Klebsiella spp.),* продуцирующих БЛРС или карбапенемазы. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отсутствием положительной гемокультуры эти микроорганизмы могут быть причиной инфекции.

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

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

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

Исследование показано:

- при инфекции промежности, воспалении или повреждении слизистой прямой кишки (трещина, парапроктит и др.);
- у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией длительностью от 4-5 дней и отсутствием диагностически значимых результатов исследований;
- в качестве скрининга в группе высокого риска развития инфекций у пациентов острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного костного мозга при поступлении в стационар, затем каждые 7 дней до восстановления

гранулоцитов в крови или лейкоцитов >1,0 × 10^9/л;

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

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

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

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

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

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

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

- мониторинг в период нейтропении у пациентов острыми миелоидными

лейкозами и у реципиентов аллогеннных гемопоэтических клеток, если не проводится профилактики противогрибковыми препаратами, активными в отношении плесневых грибов;

- у пациентов с факторами риска (длительность нейтропении от 10 дней и более, применение глюкокортикоидов, флударабина) и радиологическими признаками, характерными для инвазивного аспергиллеза, в период нейтропении.
- при клинико-радиологических признаках, подозрительных в отношении инвазивного аспергилеза, независимо от нейтропении.

Исследование проводят не менее двух раз в течение 5 дней. Антиген *Aspergillus* исследуют до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов. Тест включен в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза. Положительные значения индекса оптической плотности определения антигена *Aspergillus* в сыворотке крови: ≥0,5, в жидкости БАЛ: ≥1,0, в СМЖ: ≥1,0 [101].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Эхокардиография (ЭхоКГ), включая чрезпищеводную ЭхоКГ

Проводится для исключения бактериального эндокардита, особенно в случае:

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

Чрезпищеводную ЭхоКГ назначают при сохраняющейся гипертермии и отрицательных результатах ЭхоКГ.

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

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

Показания	**Исследование**
Температура ≥38°С, впервые возникшая	Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена)
Температура ≥38°С в течение ≥ 5 дней и лейкопения	Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю Микробиологическое исследование мочи Ректальный мазок КТВР легких
Температура ≥38°С, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении	УЗИ брюшной полости Определение антигена *Candida* (маннан) и антител *Candida* (антиманнан) в крови КТВР или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ
Катетер-ассоциированная инфекция	Взятие одновременно крови из вены и из ЦВК для микробиологического исследования Положительная гемокультура из ЦВК получена раньше на 2 часа и более чем из вены – удаление ЦВК ввиду высокой вероятности его инфицирования
Ожидаемая нейтропения (лейкопения) >10 дней	Исследование крови на антиген *Aspergillus* 2 раза в неделю
Стоматит	Мазок со слизистой ротоглотки
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее $50x10^9$/л) Исследование - соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия
Некроз слизистой оболочки носового хода	Мазок со слизистой оболочки носа
Гайморит	Исследование содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции
Симптомы инфекции мочевыводящих путей Лейкоцитурия	Микробиологическое исследование мочи
Пневмония	КТВР легких Бронхоальвеолярный лаваж после КТВР легких Полное исследование жидкости БАЛ (микроскопия, микробиологическое исследование на бактерии и грибы, определение галактоманнана, флюоресцентная микроскопия на *P. jirovecii,* определение ДНК вирусов, *P. jirovecii, M. pneumoniae, C. pneumoniae*) Исследование крови на антиген *Aspergillus*

Симптомы менингита «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция Полное исследование СМЖ (см. текст), включая исследование на антиген *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннан)
Диарея	Исследование кала на токсин *C. difficile*
Парапроктит Трещина в области прямой кишки	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки
Образования (инфильтраты) на коже	Биопсия Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата

Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа

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

Показанием к назначению антибактериальных препаратов является повышение температуры ≥38,0°С, сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) ***или*** наличие очага инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.) вне зависимости от показателей температуры.

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

линии на антипсевдомонадный карбапенем (имипенем, меропенем или дорипенем). В 1й линии терапии фебрильной нейтропении не назначают цефтриаксон, цефоперазон, фторхинолоны.

Показаниями к назначению антипсевдомонадных карбапенемов (имипенема/циластатина, меропенема, дорипенема) в 1-й линии фебрильной нейтропениии являются септический шок; пневмония с дыхательной недостаточностью.

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

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов

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

Превентивная терапия инвазивного микоза

Показаниями к превентивному назначению противогрибковых препаратов являются пневмония с радиологическими признаками, нехарактерными для инвазивного аспергиллеза,

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

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

Лечение микробиологически подтвержденных инфекций

Грамотрицательные возбудители

Энтеробактерии с продукцией БЛРС, Enterobacter spp

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

Энтеробактерии с продукцией карбапенемаз

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

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

Препарат	Доза
Цефтазидим-авибактам	2,5 г каждые 8 часов, длительность инфузии 2 часа
Меропенем	2 г каждые 8 часов пролонгированная инфузия в течение 3х часов

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

Pseudomonas aeruginosa

Выбор антибиотиков проводится согласно чувствительности выделенных штаммов. Лечение проводят сочетанием антибиотиков. При инфекциях кровотока, вызванных *P. aeruginosa,* часто наблюдается диссеминация в легких, и в этих случаях необходимо использовать антибиотики, для которых характерна высокая концентрация в легких. Такими параметрами обладает цефтолозан-тазобактам, который активен против карбапенем-резистентных *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз [102]. Препараты для лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3. Лечение инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

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

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

Acinetobacter baumannii

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

Stenotrophomonas maltophilia

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

Грамположительные возбудители

Коагулазонегативные стафилококки

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

Enterococcus spp.

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

Staphylococcus aureus

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

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

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

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

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

Отдельные инфекции, требующие особого лечения, у иммунокомпрометированных больных.

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes (L. monocytogenes) вызывают инфекции кровотока и менингоэнцефалит. Инфекция возникает преимущественно у больных с нарушениями Т-клеточного звена иммунитета [103]. Характерным является стремительное развитие инфекции – в течение 2-3 часов изменяется клиническая картина: возникает нарушение сознания вплоть до комы, определяются ригидность затылочных мышц и положительный

симптом Кернига. Препарат выбора для лечения инфекции, вызванной *L. monocytogenes***,** ампициллин по 2 г внутривенно 6 раз в сутки, при менингоэнцефалите – в сочетание с гентамицином 5мг/кг/сутки, внутривенно. Больным с нейтропенией и инфекцией ЦНС дополнительно назначают меропенем по 2 г х 3 раза. Меропенем отменяют при восстановлении гранулоцитов и продолжают лечение сочетанием ампициллина с гентамицином. Альтернативный препарат - триметоприм/сульфаметоксазол (расчет дозы по триметоприму 15 мг/кг в сутки, дозу разделяют на 3 приема). Такая доза используется у больных с вовлечением и без вовлечения ЦНС в инфекционный процесс. Длительность лечения инфекции без вовлечения ЦНС составляет 14 дней, менингита - 21 день, энцефалита или абсцессов в головном мозге - от 6 недель и более, эндокардита - 4-6 недель. При инфекции ЦНС отмену антибиотиков выполняют только при полной регрессии изменений в головном мозге.

Legionella pneumophila

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

Clostridioides difficile

Факторами патогенности *Clostridioides difficile (C. difficile)* являются токсины А и В [104]. Токсин А — энтеротоксин, нарушает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Токсин В — цитотоксин, оказывает цитопатический эффект, сильнее токсина А в 1000 раз, наличие его является обязательным для развития инфекции. Около 10% штаммов *C. difficile* продуцируют бинарный токсин. Штаммы *C. difficile*, не продуцирующие токсины, не являются патогенными. Клиническими проявления инфекции, вызванной *C. difficile*, являются диарея, ассоциированная с *C. difficile* (наличие диареи + положительный токсин *C.difficile* в кале), псевдомембранозный колит (эндоскопическая диагностика). Лечение диареи, обусловленной *C. difficile* включает, помимо назначения антибиотиков, отмену, по-возможности, или/и сокращение числа используемых антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы [102]. При нетяжелом течении инфекции (диарея, температура, боль в животе) - метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки перорально или внутривенно, при тяжелом течении

(повышение уровня креатинина на 50% и более от исходного значения, снижение уровня альбумина) – ванкомицин по 125 мг 4 раза в день перорально или введение в зонд, оро – или назогастральный, при рефрактерном течении - используют сочетание метронидазола с ванкомицином (метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки внутривенно, ванкомицин по 500 мг 4 раза в день через оро- или назогастральный зонд). Длительность лечения составляет 10-14 дней.

Назначение антибиотиков в зависимости от локализации инфекции

Мукозит. Гингивит

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

Пневмония

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

Инфекция перианальной области (парапроктит, обострение геморроя и другие)

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

Критерии прекращения противомикробной терапии

При лихорадке неясной этиологии в период нейтропении/лейкопении антибиотики отменяют через 72 часа, если у пациента не было эпизода нестабильной гемодинамики в данный эпизод инфекции и нормальная температура отмечается в течение 48 ч.

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

Лечение пациентов в амбулаторных условиях

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

Амбулаторно назначают сочетание амоксициллина/клавуланата (625 мг внутрь 3 раза в сутки) с ципрофлоксацином (0,5 г внутрь 2 раза в сутки) *или* левофлоксацин (по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки) *или* моксифлоксацин (0,4 г внутрь1 раз в сутки).

Перианальная инфекция

Перианальная инфекция чаще встречается при нейтропении, которая существенным образом меняет клинику и течение инфекционных процессов, формирование воспалительных изменений в тканях может быть отсроченным и иметь атипичные формы; так, формирование абсцессов в условиях нейтропении происходит редко, изменения в тканях могут представлять собой воспалительные инфильтраты и некрозы. Кроме того, нейтропения определяет возможность для появления дополнительных механизмов инфицирования – распространения микроорганизмов в ткани и кровоток со слизистой кишечника, через повреждения кожи анального канала и перианальной области. Поэтому

в условиях нейтропении частыми источниками инфицирования параректальной клетчатки становятся анальные трещины, язвы, эрозивные проктиты, дерматиты и другие процессы, нарушающие барьерную функцию кожи и слизистой. Опасность перианальной инфекции на фоне нейтропении обусловлена высокой (до 30%) вероятностью сепсиса.

Клиническая картина.

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

Диагностика.

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

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

Лечение

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

Для пациентов страдающих нейтропенией или иной формой иммуносупресии, аноректальные инфекции рассматриваются как состояние, требующее неотложного лечения с помощью антибиотиков, что позволяется остановить развитие аноректальной инфекции и сепсиса. Показано применение на первом этапе антимикробных препаратов,

проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, введение антимикробных препаратов проводится только внутрь и внутривенно.

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

Пациенты с абсолютным количеством нейтрофилов более $1000x10^9$/л имеют более высокие показатели излечения при хирургическом дренировании, пациенты с более низким количеством нейтрофилов и / или отсутствием флюктуации более успешно лечатся применением только антибиотиков.

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

7.12. Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями

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

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

HSV вызывают у пациентов гематологическими заболеваниями прежде всего повреждение слизистых оболочек (мукозиты), чаще HSV 1 тип. До 80% взрослых пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) являются серопозитивными по HSV. Мукозиты, вызванные HSV, являются, как правило, проявлением реактивации латентной вирусной инфекции во время курсов полихимиотерапии (ПХТ) и у реципиентов ТГСК.

Частота мукозитов, вызванных HSV, среди серопозитивных пациентов ОМЛ во время ПХТ составляет 61%- 66%, среди реципиентов аллогенных ТГСК достигает 80%, из них основная доля в первые 4 недели после ТГСК. При реактивации HSV орофарингеальные дефекты на слизистой оболочке возникают у 85-90%, в области промежности (генитальный гесрпес) – у 10-15% больных. Другая манифестация реактивации HSV – это эзофагит (10%). К редким проявлениям относят пневмонию (2-3% при отсутствии профилактики), гепатиты, менингит, энцефалит [105].

Диагностика

Серологические тесты (выявление антител в крови, биологических жидкостях) проводят до индукционного курса ПХТ и перед ТГСК с целью выявдения серопозитивных пациентов [105].

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 [105].

Лечение

Назначают ацикловир в дозе 250 мг/м^2 или 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 7-10 дней. При нетяжелых мукозитах проводят лечение пероральной формой препаратов-ацикловир по 200 и 5 раз или по 400 мг 5 раз в сутки, валацикловир – по 500 мг х 2 раза, фамцикловир по 500 мг 2 раза в течение 10 дней. При пневмонии или менингите используют высокие дозы ацикловира внутривенно 500 мг/м^2 или 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 14-21 дня [105].

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 [105].

Герпес зостер вирус (Herpes zoster virus, HZV)

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

Гематологические пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями составляют группу повышенного риска, независимо от этапа лечения / наблюдения.

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

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

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

Цитомегаловирус (Cytomegalovirus, CMV)

CMV остается частым осложнением у гематологических пациентов, в частности, у реципиентов аллогенных ТГСК, может быть причиной заболевания как на раннем, так и позднем этапе после ТГСК, приводит к угнетению костно-мозгового кровообращения. Виремия при лимфоидных гематологических заболеваниях (ХЛЛ, лимфомы, острый лимфобластный лейкоз) и множественной миеломе достигает 13,6% в то время при миелоидных гемобластозах составляет 3,9%. Выделяют CMV-инфекцию и CMV-заболевание. При CMV-инфекции определяется виремия и температура в сочетании или без подавления костно-мозгового кроветворения. В случае CMV-заболевания вирус определяется в биоптате или из образцов, полученных в ходе инвазивных вмешательств (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, СМЖ), с наличием симптомов, ассоциированных с локализацией мест получения образцов исследования. Наряду с пневмонией, энцефалитом, ретинитом может развиться CMV-гастроинтестинальное заболевание, диагностика которого является наиболее трудной, особенно у пациентов с РТПХ [106].

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 [106]. 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) [106]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не мене 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [106].

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 [105].

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 [105]. 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 [106].

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

7.13. Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами

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

Диагностика и лечение кандидоза [100,101,107,108]

Кандидоз полости рта и глотки (орофарингеальный кандидоз)

Возбудители

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

Факторы риска

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

Симптомы инфекции

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

Диагностика

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

Показания к назначению противогрибковых препаратов

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

Лечение

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

Кандидоз пищевода

Возбудители

Среди возбудителей преобладают *C. albicans.*

Факторы риска те же, что при орофарингеальном кандидозе.

Симптомы инфекции

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

Диагностика

Проводят эзофагоскопию, при которой выявляют гиперемию или фибриновые налеты на слизистой оболочке пищевода. С измененной слизистой оболочки пищевода берут соскоб браш-методом (при гранулоцитопении и тромбоцитопении) или биоптат (если тромбоцитов в гемограмме более $50{,}0\times10^9$/л) для микробиологического исследования. При выделении *Candida* spp. проводят идентификацию до вида и определение чувствительности. Биоптат пищевода исследуют в лаборатории микробиологии (микроскопия и культуральное исследование/посев), вирусологии

(молекулярно-биологическое определение ДНК герпес-вирусов методом ПЦР) и гистологии (гистологическое исследование биоптата).

Показания к назначению противогрибковых препаратов

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

Лечение

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

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

Инвазивный кандидоз

Наличие симптомов инфекции и выделение *Candida* spp из стерильных в норме образцов (кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты). Наиболее частым проявлениям является кандидемия. При кандидемии у больных с нейтропенией может развиться острый диссеминированный кандидоз в результате диссеминации кандид, септический шок, полиорганная недостаточность, смерть. Выделение *Candida* spp. со слизистых оболочек, включая биоптаты слизистых, из мокроты, из жидкости БАЛ, из мочи не относят к инвазивному кандидозу. Диагноз кандидозной пневмонии не устанавливают на основании выделения *Candida* spp. из мокроты или жидкости БАЛ, независимо от их количественного содержания в этих образцах. Выделение *Candida* spp. из мокроты, жидкости БАЛ

свидетельствует о колонизации дрожжевыми грибами слизистой оболочки дыхательных путей. Кандидозная пневмония может быть заподозрена только у больных с кандидемией.

Возбудители

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

Факторы риска

Факторами риска являются нейтропения, колонизация кандидами слизистых оболочек, применение антибиотиков широкого спектра действия, а также глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов; абдоминальные операции, наличие центральных венозных катетеров, проведение полного парентерального питания, прием антацидов, H_2-блокаторов и иных средств, снижающих кислотность желудочного сока.

Симптомы инфекции

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

Диагностика

Диагноз инвазивного кандидоза ставят на основании выделения грибов из стерильных в норме образцов при микроскопии (прямая микроскопия, цитология или гистология) или в культуре (посев). К стерильным образцам относят кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты. При подозрении на кандидемию кровь для микробиолгического исследования берут в 4 флакона для гемокультур, при необходимости исследование повторяют. При выделении *Candida* spp. из гемокультуры проводят ежедневно дополнительные посевы крови до получения двух отрицательных результатов подряд; для исключения диссеминации - офтальмоскопию с расширением зрачка (консультация офтальмолога), а также ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерную томографию/спиральную компьютерную томографию (КТ/СКТ) с контрастированием, или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной

полости. Инструментальные исследования повторяют при восстановлении гранулоцитов (>0,5×10^9/л). Все штаммы *Candida* spp., выделенные из стерильных в норме образцов, идентифицируют до вида и исследуют чувствительность к противогрибковым препаратам. На фоне лечения инвазивного кандидоза противогрибковыми препаратами может изменяться чувствительность (возможно формирование приобретенной резистентности) и вид возбудителя.

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

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

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

Лечение

Основными принципами лечения кандидемии (инвазивного кандидоза) являются:

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

Препараты выбора для лечения инвазивного кандидоза (кандидемии) – эхинокандины, которые в отличие от азолов оказывают фунгицидное действие на кандиды. Замена эхинокандинов на флуконазол возможна только при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp. и стабильном состоянии пациента. Из группы эхинокандинов назначают один из препаратов – каспофунгин (в 1-й день 70 мг, далее по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки); микафунгин (по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки);

анидулафунгин (в 1-й день 200 мг, далее по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки). Эхинокандины – это единственные препараты, применение которых при инвазивном кандидозе привело к достоверно значимому увеличению числа излечений и к снижению летальности в сравнении с другими антимикотиками (азолами, липидными формами амфотерицина В). Не используют сочетание противогрибковых препаратов в 1-й линии терапии кандидемии (инвазивного кандидоза). Альтернативные препараты для лечения инвазивного кандидоза - вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки); амфотерицин В (0,7-1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки). Амфотерицин В назначают только при отсутствии других опций для лечения ввиду его высокой токсичности и низкой эффективности. Флуконазол в качестве препарата 1-й линии не используют у больных с гематологическими заболеваниями. При сочетании кандидемии и инвазивного аспергиллеза назначают вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки внутрь) или липидную форму амфотерицина В (5 мг/кг, внутривенно, 1 раз в сутки).

Для штаммов *Candida* spp. характерным является высокая способность к формированию биопленок, которая составляет 50% и преобладает у *C. tropicalis* и *C. krusei* (80%) [109]. Удаление центрального венозного катетера (ЦВК) является обязательным у больных вне гранулоцитопении и в случаях повторного выделения *Candida* spp. из гемокультуры на фоне терапиии противогрибковыми препаратами. Не проводят замену ЦВК по проводнику.

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

Длительность лечения

Противогрибковый препарат отменяют при наличии всех следующих критериев - регрессия клинических проявлений инфекции; число гранулоцитов в гемограмме более $0,5\times10^9$/л; не менее двух недель от последней положительной гемокультуры; регрессия очагов диссеминации кандидоза в случаях их развития.

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

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Симптомы

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

Диагностика

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

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

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

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

Инвазивный кандидоз центральной нервной системы (ЦНС)

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

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

Диагностика

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

Лечение

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

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

Длительность лечения

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

Кандидозный эндофтальмит

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

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

Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит, тромбофлебит

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

клапанах не проводят, то назначают пожизненно флуконазол в дозе 400-800 мг в сутки внутрь или внутривенно 1 раз в сутки. Лечение кандидозного перикардита и миокардита продолжается несколько месяцев.

Кандидоз мочевыводящих путей

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

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

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

Длительность лечения кандидозного цистита флуконазолом составляет 2 недели. Если цистит вызван флуконазолрезистентными *Candida* spp., то лечение амфотерицином В

проводят в течение 7-10 дней. Продолжительность лечения кандидозного пиелонефрита составляет 2 недели.

Диагностика и лечение криптококкоза [100,101,107]

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

Симптомы

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

Диагностика

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

Диагноз устанавливают на основании:

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

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

Лечение

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

Микозы, вызванные редкими дрожжеподобными грибами [100,101,107]

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

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

В структуре фунгемий не превышают 0,5%. Фунгемии, вызванные *S. capitata* в сравнении с *Candida* spp, характеризуются высокой частотой диссеминации в

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

Микозы, вызванные Malassezia spp.

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

Микозы, вызванные Trichosporon spp.

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

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

Микозы, вызванные Rhodotorula spp.

Эта разновидность грибов часто образует биопленки и способна колонизировать продукты питания, предметы личной гигиены (зубные щетки, душевые принадлежности), различное медицинское оборудование. Основным проявлением инфекции является инфекция кровотока (79%) и в большинстве случаев она ассоциирована с инфицированием ЦВК. Также описаны случаи перитонита, эндокардита, менингита и др. Летальность при инвазивных микозах, вызванных *Rhodotorula* spp., составляет 12%-14%. Основной возбудитель – *R. mucilaginosa (R. rubra)*, реже *R. glutinis* и *R. minuta.* Факторами риска являются наличие ЦВК, иммуносупрессия, обширные ожоги, перитонеальный диализ,

цирроз печени, абдоминальные операции, введение наркотических препаратов. Диагностика основана на выделении *Rhodotorula* spp. из гемокультуры или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов).

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

Микозы, вызванные Saccharomyces spp.

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

Микозы, вызванные Geotrichum candidum (Galactomyces candidus)

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

Инвазивный аспергиллез [100,101,107,108,110]

Инвазивный аспергиллез является ведущей грибковой инфекцией в современной гематологии. В структуре инвазивных микозов у гематологических пациентов доля инвазивного аспергиллеза достигает 80%. Первичный очаг локализуется в легких (90-95%) и в придаточных пазухах носа (5-10%). Инвазивный аспергиллез преобладает у реципиентов аллогенных ТСГК, особенно неродственных, у пациентов с острыми

миелоидными лейкозами и миелодиспластическом синдромом. Основные возбудители *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*, реже - *Aspergillus niger* и другие виды.

Факторы риска

Основными факторами, индуцирующими развитие инвазивного аспергиллеза, являются гранулоцитопения (нейтрофилов менее $0{,}5\times10^9$/л) длительностью от 10 дней и более на момент диагностики или в течение 60 дней до развития инвазивного аспергиллеза; трансплантация аллогенных ТГСК, лечение глюкокортикоидами и другими препаратами, приводящими к подавлению функции Т-лимфоцитов. Частота инвазивного аспергиллеза возрастает в период эпидемии вирусных инфекций.

Инвазивный аспергиллез легких

Симптомы

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

Диагностика инвазивного аспергиллеза легких

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

Радиологические особенности инвазивного аспергиллеза легких

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

изменения в легких, неспецифичные для инвазивного аспергиллеза, – это центролобулярные очаги небольших размеров или изменения по типу бронхиолита. При диагностике инвазивного аспергиллеза следует провести КТ или МРТ головного мозга с целью исключения диссеминации. У больных, излеченных от инвазивного аспергиллеза, могут определяться в легких остаточные изменения в виде паренхиматозных тяжей или небольших полостей.

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

Мониторинг исследований

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

При повышении нейтрофилов (более $0,5\times10^9$/л) объем поражения в легких может увеличиваться на фоне улучшения клинического состояния пациента. Модификацию противогрибковой терапии не проводят.

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

Лечение инвазивного аспергиллеза

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

Препаратами выбора являются вориконазол (в 1-й первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, у больных с

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

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

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

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

Инвазивный аспергиллезный риносинусит

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

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

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

Резистентный инвазивный аспергиллез

В критерии резистентного течения входят сохранение клинических признаков

инфекции и отрицательная динамика в легких по данным КТВР не ранее чем через 7-14 дней от начала лечения.

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

Инвазивный аспергиллез ЦНС

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

Диагностика и лечение мукормикоза [100,101,107,108,111]

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

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

Мукормикоз легких

Симптомы

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

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

Радиологические особенности мукормикоза легких

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

Микологическая диагностика мукормикоза

Нет серологических маркеров диагностики. Исследуют жидкость БАЛ или биоптаты органов. Диагноз устанавливают на основании обнаружения несептированного

мицелия при флуоресцентной микроскопии либо при гистологическом исследовании биоптата, или детекции культуры грибов *Mucorales* из исследуемых образцов. Вероятность получения культуры *Mucorales* выше из биоптатов, чем из жидкости БАЛ.

Лечение мукормикоза легких

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

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

Хирургическое лечение мукормикоза легких

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

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

Мукормикоз придаточных пазух носа

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

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

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

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

Мукормикоз кожи и мягких тканей

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

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

Диагностика и лечение инвазивных микозов, вызванных редкими плесневыми грибами [100,101,107,112]

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

Фузариоз

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

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

Сцедоспориоз

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

препаратам, а в ряде случаев ко всем антимикотикам. Критерии диагностики сцедоспориоза включают выделение *Scedosporium* spp. из гемокультуры или других стерильных образцов (аспират из придаточных пазух носа, биоптаты тканей и органов), жидкости БАЛ, мокроты. Препарат выбора – вориконазол (дозирование как при аспергиллезе), альтернативные - липосомальный или липидный комплекс амфотерцина В (5 мг/кг) или позаконазол (по 400 мг х 2 раза в сутки). Возможно применение сочетания антимикотиков.

Инфекции, вызванные Acremonium spp.

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

Диагностика и лечение пневмоцистной пневмонии [100,101,107,113]

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

В общей популяции передача возбудителя происходит при непосредственном контакте с носителем *P. jirovecii*. У иммунокомпрометированных пациентов *P. jirovecii* вызывают тяжелую пневмонию, в большинстве случаев сопровождающейся острой дыхательной недостаточностью. Пневмоцистная пневмония возникает, прежде всего, у реципиентов аллогенных СГК, пациентов с острыми лимфобластными лейкозами, лимфопролиферативными заболеваниями, включая пациентов хроническим лимфолейкозом, лимфомами, множественной миеломой. Сопутствующие заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма также

ассоциированы с развитием этой инфекции. Активная профилактика пневмоцистных пневмоний привели к существенному снижению частоты подобных осложнений. Развитие пневмоцистной пневмонии на фоне профилактического приема ко-тримоксазола бывает обусловлено чаще всего нарушениями в режиме приема препарата, а не резистентнотсью. Летальность от пневмоцистной пневмонии у гематологических пациентов может достигать 30-50%, особенно у реципиентов аллогенных СГК.

Факторы риска

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

Симптомы

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

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

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

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

Повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови при пневмоцистной

пневмонии более характерно для ВИЧ-инфицированных больных, а не для больных опухолями системы крови.

Радиологические особенности пневмоцистной пневмонии

Заподозрить пневмоцистную пневмонию можно только по данным КТ/СКТ.

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

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

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

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

пневмонии составляет от 2 до 3-х недель.

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

Сепсис и септический шок

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

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

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

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

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

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

В январе 2014 г. Европейское общество специалистов интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) и Общество специалистов критической медицины (Society of Critical Care Medicine) создали рабочую группу по разработке нового определения сепсиса. Это новое определение сепсиса и его осложнений получило название «Сепсис-3» [114].

«Сепсис-3»: отличительные особенности

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Системы органов	**Баллы**			
	1	**2**	**3**	**4**
Дыхание P_aO_2/F_IO_2, мм рт. ст.	399—300	299—200	199—100	< 100
Коагуляция Тромбоциты, х 10^3/мм^3	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20—30	33—101	102—204	> 204
Сердечно-сосудистая система Артериальная гипотензия	АД ср < 65 мм рт. ст.	Допамин < 5 мкг/кг/мин или добутамин (любая доза)*	Допамин > 5 мкг/кг/мин, или адреналин ≤ 0,1 мкг/кг/мин или норадреналин ≤ 0,1 мкг/кг/мин	Допамин > 15 мкг/кг/мин, или адреналин > 0,1 мкг/кг/мин, или норадреналин > 0,1 мкг/кг/мин
ЦНС Шкала комы Глазго, баллы	3—14	10—12	6—9	< 6
Почки Креатинин, ммоль/л	0,11—0,17	0,171—0,299	0,3—0,44 или	> 0,44 или
Диурез, мл/сут			< 500 мл/сут	< 200 мл/сут
* Применение ≥ 1 ч; дозы в мкг/кг/мин.				

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

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

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

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

Эпидемиология сепсиса в гематологической клинике

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

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

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

Диагностические критерии сепсиса

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Установление артериальной линии для инвазивного мониторинга АД и взятия проб крови для анализа кислотно-щелочного состояния, газов крови у всех пациентов. Устанавливается катетер в a. radialis или a. femoralis либо катетер PiCCO. Цель терапии — достижение среднего АД ≥ 65 мм рт. ст., ЦВД 8—12 мм рт. ст., диуреза > 0,5 мл/кг/ч, $S_{cv}O_2$ ≥ 70%, индекса ГКДО ≥ 680 мл/м^2. Индекс ГКДО необходимо оценивать в динамике. Но не надо стремиться к достижению условных норм индекса ГКДО при появлении признаков перегрузки объемом, так как это условные нормы не всегда отражают волемический статус пациента.

7. При катетеризации сосудов уровень тромбоцитов < 20x10^9/л является показанием для трансфузии концентрата тромбоцитов. Процедуры катетеризации сосудов следует выполнять под ультразвуковым контролем. В неотложных ситуациях катетеризация выполняется при любом уровне тромбоцитов.

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

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

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

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

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

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

12. Препараты крови: показанием для трансфузии эритроцитов является снижение уровня Hb < 70 г/л (целевой уровень Hb — 70—90 г/л) у взрослых. Не следует использовать эритропоэтин в качестве специфической терапии анемии, связанной с тяжелым сепсисом. Трансфузию тромбоцитов рекомендовано проводить при снижении уровня тромбоцитов менее $20x10^9$/л либо при наличии геморрагического синдрома. Свежезамороженная плазма (СЗП) не должна применяться для коррекции лабораторных показателей при отсутствии кровотечения или планируемого инвазивного вмешательства. Трансфузия СЗП осуществляется только при развитии геморрагического синдрома.

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

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

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

Острая дыхательная недостаточность у гематологических пациентов

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

Обструктивная ОДН

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

Паренхиматозная ОДН

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

Инфекционные поражения легких

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

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

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

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

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

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

гемобластозами после высокодозной химиотерапии встречаются в 4—52% случаев. Среди пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), цитомегаловирусная пневмония развивается в 2—36% случаев. К факторам риска цитомегаловирусной пневмонии после трансплантации относят аллогенную трансплантацию, развитие реакции «трансплантат против хозяина» и наличие антител к вирусу в сыворотке перед трансплантацией. При ОДН у больных гемобластозами цитомегаловирусная пневмония диагностируется в 29% случаев.

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

Неинфекционные поражения легких

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

легких лимфомой в легочной ткани может быть найдена клональная В-клеточная пролиферация.

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

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

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

Выделяется ряд отличительных черт паренхиматозной ОДН при гематологических заболеваниях:

1. <u>Полиэтиологичность.</u>

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

2. 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 которое развивается легочная патология, необходимо обследовать гематологических пациентов в сжатые сроки, чтобы успеть начать эффективную этиотропную терапию.

Обследование гематологических пациентов с поражениями легких

Клиническая картина

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

Данные анамнеза:

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

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

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

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

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

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

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

Лабораторные исследования

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

Инструментальные исследования

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

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

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

воспалительного процесса в условиях нейтропении. Другой метод диагностики легочной инфекции — это исследование трахеального аспирата. Метод был предложен более 30 лет назад, однако вследствие частой бактериальной колонизации трахеобронхиального дерева получаемые с помощью трахеальной аспирации результаты часто не отражают истинной причины поражения легких. С помощью исследования трахеального аспирата нельзя выявить многие внутриклеточные микроорганизмы, такие как пневмоцисты, легионеллы.

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

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

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

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

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

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

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

Бактериоскопия

При микроскопии нативного материала для выявления бактерий и грибов проводят окрашивание по Граму и Романовскому—Гимзе, для выявления грибов — окрашивание калькофлуором белым. Для выявления кислотоустойчивых микроорганизмов (микобактерий туберкулеза, нокардий) просматривают препараты, окрашенные по Цилю—

Нильсену. Данные микроскопии должны быть получены в первые же сутки после выполнения лаважа.

Посев на количественную культуру

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

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

Исследование на пневмоцистную инфекцию

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

Исследование лаважной жидкости на наличие ЦМВ

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

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

Биопсия легкого

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

Может быть выполнена трансбронхиальная, торакоскопическая либо открытая биопсия легкого. Трансбронхиальная биопсия — наименее инвазивный метод получения легочной ткани. Однако число больных в гематологической клинике, которым может быть

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

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

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

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

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

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

Интерпретация результатов

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лечение острых паренхиматозных повреждений легких

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

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

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

Респираторная терапия острой дыхательной недостаточности

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

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

Неинвазивная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

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

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

неинвазивной вентиляции легких связаны успехи респираторной поддержки у онкогематологических пациентов.

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

Искусственная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

дыхательной функций, протезирование нарушенных функций органов и систем (ИВЛ, гемодиализ, инотропная терапия и т. д.) – рис.1.

Рисунок 1. Протокол обследования больных с ОДН.

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

7.15. Диагностика и лечение 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) [115–117]. 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 [115–117]

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 Тромбоз почечных сосудов ДВС-синдром Радиационная нефропатия Болезнь Фабри	Микроангиопатия, тромбоз сосудов почки
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 [115–117].

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 паратгормоноподобного белка (PTH-fP) 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 [115–117].

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 $м^2$ (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 [115–117].

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 CKD-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 CKD-EPI определяют значение СКФ в

размерности [мл/мин/1,73 м^2], 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 CKD-EPI.

Пол	Креатинин крови	Расчетная СКФ (CKD-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 (ИМТ<15 и > 40 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:

СКФ = Ucr x V/ Scr

где V — объём мочи за данное время, мл/мин; Scr — концентрация креатинина в сыворотке; Ucr — 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 $\geq$ $70x10^9$/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 [115–117].

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 [115–117]

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 х мин)] х [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 [115–117]

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 нефропатиии. Нет данных по редукции дозы препарата.
Бифосфонаты	С осторожностью применять у пациентов со СКФ менее 30 мл/мин

7.16. 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 [118]:

1. Возникающие вследствие гематологической патологии, например:
    a. гипертрофия миокарда (чаще при длительно существующей анемии);
    b. кардиопатический AL-амилоидоз (чаще при множественной миеломе, реже при других лимфопролиферативных заболеваниях);

c. сдавление сердца опухолевым образованием средостения, часто с образованием выпота в перикард;
d. непосредственное опухолевое поражение миокарда и оболочек сердца (например, при лимфоме, множественной миеломе и др.).

2. Кардиотоксическое поражение сердца и сосудов в результате воздействия лекарственных препаратов (развивающиеся как в период гематологического лечения, так и после его завершения).
3. Кардиотоксическое поражение сердца и сосудов в период или после проведения лучевой терапии (выпотной перикардит, острый коронарный синдром, поражения клапанов сердца, аорты, коронарных сосудов).
4. Сопутствующая самостоятельная кардиологическая патология, не связанная с гематологическим заболеванием (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, аритмии, и др.)

Диагностика кардиальной патологии у гематологических пациентов

На этапе диагностики гематологического заболевания одновременно рекомендовано обследование для уточнения/исключения возможной кардиологической патологии [118].

- 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) [119]. При наличии клинических показаний или при проведении лечения с возможными кардиотоксическими проявлениями,

на любом вышеуказанном этапе рекомендуется дополнительно проведение ЭХО-КГ.

- Лабораторные исследования:
  - Клинический анализ крови с определением гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ;
  - Биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

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

Дополнительное кардиологическое обследование [118]

Манипуляции:

- *Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру* – рекомендуется пациентам при выявлении удлинения интервала QT, ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости; диспозицией сегмента ST на ЭКГ; синусовой бради/тахикардией, при наличии жалоб на аритмию, эпизоды внезапной слабости, головокружений. Также проведение исследования рекомендуется при проведении лечения препаратами, способными вызывать кардиотоксические эффекты. Исследование проводится на любых этапах – в период диагностики гематологического заболевания, перед проведением гематологического лечения, в процессе проведения лечения, при оценке эффективности лечения и в процессе динамического наблюдения, при рефрактерном течении, при развитии осложнений (по показаниям).
- *Суточное мониторирование АД* – рекомендуется пациентам с артериальной гипертензией (АГ), и при назначении лекарственных препаратов, способных вызывать АГ. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *Тредмил-тест* – рекомендуется для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) при атипичном болевом синдроме, а также при назначении препаратов, способных вызвать ишемию миокарда. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *МРТ сердца и сосудов (с контрастированием по показаниям)* – рекомендуется для диагностики патологии аорты, миокарда и оболочек сердца, выявления образований в полостях и на клапанах сердца, атеросклеротического поражения коронарных

артерий. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).

- КТ сердца и сосудов – рекомендуется пациентам с притивопоказаниями к проведению МРТ (наличие водителя ритма, механических протезов, при подозрении на сдавливающий перикардит, и др). Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХО-КГ)* – рекомендуется для исключения тромбоза ушка левого предсердия; при врожденных пороках сердца; при выявлении образований на клапанах и в полостях сердца, при протезированных клапанах. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *Коронароангиография (КАГ)* – рекомендуется при назначении гематологического лечения препаратами, способными вызвать ишемию, при наличии факторов риска ИБС; при стенокардии, не поддающейся лекарственной коррекции, или с эпизодами безболевой ишемии на фоне антиангинальной терапии. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).

<u>Лабораторные исследования:</u>

- Кардиологические маркеры: тропонин I, высокочувствительный тропонин, NTproBNP.
- Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин, фибриноген, тромбиновое время, XII-а зависимый фибринолиз, протеины С и S, гомоцистеин, агрегация тромбоцитов, Д-димер, волчаночный антикоагулянт, антитела к бета2 гликопротеину 1, антитела к кардиолипину, мутации генов V фактор Лейден, метилентетрагидрофолат редуктазы, протромбина (по показаниям).
- Определение уровня калия и магния.
- Показатели липидного обмена: общий холестерин и фракции (липиды высокой, низкой, очень низкой плотности), триглицериды, индекс атерогенности).

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

Сроки и объем планового кардиологического обследования зависят от наличия исходной кардиальной патологии и от типа проводимого лечения. При отсутствии исходно

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

Кардиомониторинг гематологического пациента при проведении (потенциально) кардиотоксичного лечения.

Необходима настороженность в отношении возможных проявлений кардиотоксичности как в дебюте лечения, так и при его продолжении, поскольку некоторые проявления кардиотоксичности развиваются отсроченно и протекают малосимптомно, а некоторые проявления кардиотоксичности, напротив, развиваются молниеносно и требуют неотложных кардиологических мероприятий [118].

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 [118]:

1. Кардиотоксические химиопрепараты не должны рутинно применяться у больных с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 30 %. Вопрос о назначении потенциально кардиотоксической противоопухолевой терапии в этом случае рекомендуется решать на консилиуме с участием кардиолога.
2. При ФВЛЖ 30 – 50 % необходимо оценивать функцию левого желудочка по ЭхоКГ перед каждой новой дозой антрациклинов.

3. При ФВЛЖ ≥ 50 %, необходимо оценивать функцию левого желудочка по ЭхоКГ повторно при достижении суммарной дозы кардиотоксичных химиопрепаратов 300 – 350 мг/м^2.

Оценка безопасности продолжения лечения при использовании (потенциально) кардиотоксичных препаратов [118]:

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

Степени кардиальных осложнений (нежелательных явлений) [118]:

- Первая степень: изменения сердечно-сосудистой системы, не оказывающие влияние на ее нормальное функционирование и не влияющими на прогноз (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия без гемодинамических нарушений, АВ-блокада 1 степени, полная и неполная блокада правой ножки пучка Гиса, полная блокада левой ножки пучка Гиса, блокады ветвей левой ножки пучка Гиса). Лекарственная коррекция выявленных изменений не требуется; отмена гематологического лечения не требуется; динамическое наблюдение гематолога и кардиолога.
- Вторая степень: умеренные изменения сердечно-сосудистой системы (развитие или усугубление АГ, развитие фибрилляции предсердий (ФП)). Проведение лекарственной коррекции; отмена гематологического лечения не требуется.
- Третья степень: значимые, но не жизнеурожающее изменения сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, кардиомиопатия, снижение систолической функции левого желудочка с ФВЛЖ < 50 %). Проведение лекарственной коррекции, подбор постоянной кардиальной терапии (возможно стационарно). Обсуждение вопроса об изменении/отмене гематологического лечения.
- Четвертая степень: жизнеугрожающие изменения сердечно-сосудистой системы (кардиогенный шок, тромбоэмболия легочной артерии, жизнеугрожающие аритмии). Показано срочная госпитализация, отмена/коррекция гематологического лечения.

- Пятая степень: летальный исход, связанный с кардиальным нежелательным явлением.

Профилактика нежелательных кардиальных явлений при лечении в онкогематологии.

Возникновение побочных кардиологических явлений может стать причиной прекращения гематологического лечения, ухудшения состояния пациента, сокращения продолжительность жизни при излеченном гематологическом заболевании [118].

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 [120].

Химиотерапевтические препараты	Возможные кардиопротективные мероприятия
Любой вариант химиотерапевтического лечения	Перед лечением выявить факторы риска сердечно-сосудистого заболевания и провести соответствующее лечение.
	Лечить коморбидные состояния (ИБС, ХСН, АГ, БПА).
	Удлинение QTc и тахикардия типа «пируэт»: избегать препаратов, удлиняющих интервал QT, коррекция электролитного дисбаланса.
	Минимизировать лучевую нагрузку на сердце.
Антрациклины и их аналоги	Ограничивать суммарную дозу (мг/м^2): Даунорубицин < 800 Доксорубицин < 360 Эпирубицин < 720 Митоксантрон < 160 Идарубицин <150

	Применить липосомальный доксорубцин или длительную инфузию.
	Назначить ингибитор АПФ или АРА
	Назначить блокатор бета-адренергических рецепторов
	Назначить статины
	Осторожно ввести аэробные упражнения.

Вероятность развития кардиотоксичности особенно высока у пациентов, получающие лечение анрациклин-содержащими режимами. Для оценки возможности снижения кардиотоксических эффектов необходимо учитывать факторы риска развития антрациклиновой кардиотоксичности [118]:

1. суммарная доза (для доксорубицина доза, превышающая 500 - 550 мг/м^2)
2. общая доза, введенная за день или курс химиотерапии
3. скорость и порядок введения препаратов
4. облучение средостения в анамнезе
5. возраст (младше 15 и старше 65 лет)
6. женский пол
7. одновременное введение нескольких противоопухолевых средств (антрациклино-вые антибиотики, циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат)
8. предшествующая терапия антрациклинами
9. сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы
10. дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия).

Основные лекарственные средства профилактики кардиотоксичности – назначаемые совместно эналаприл, карведилол и низкие дозы статинов [118]. Карведилол, вероятно, обладает наибольшими защитными свойствами из-за его антиоксидантной активности, способности блокировать апоптозные сигнальные пути, предполагаемой способности восстанавливать работу Ca2+-АТФ-азы и блокировать приток кальция в кардиомиоциты.

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

Таблица 2. Оценка риска кардиотоксичности при лечении опухолей [120,121].

<table>
<tr><td colspan="2">Риск, связанный с применяемым препаратом (% кардиальных осложнений препаратов)</td><td>Риск, связанный с пациентом (каждый из факторов – 1 балл)</td></tr>
<tr><td>Высокий риск – 4 балла</td><td>Антрациклины (3 – 48%, в зависимости от суммарной дозы)
Циклофосфан (7 – 28%)
Ифосфамид (до 17% в зависимости от дозы)
Клофарабин (27%)
Карфилзомиб (11 – 25%)</td><td rowspan="4">• Заболевание 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</td></tr>
<tr><td>Промежуточный риск – 2 балла</td><td>Бортезомиб (2 – 5%)
Дазатиниб (2 – 4%),
Сорафениб (4 - %)</td></tr>
<tr><td>Низкий риск – 1 балл</td><td>Иматиниб (0,2 – 2,7%),
Нилотиниб (1%).</td></tr>
<tr><td>Отсутствие риска (очень низкий риск) – 0 баллов</td><td>Этопозид,
Ритуксимаб,</td></tr>
<tr><td colspan="3">Уровень риска – сумма баллов лекарственных и коморбидных рисков: > 6 – очень высокий, 5 – 6 – высокий, 3 – 4 – промежуточный, 1 – 2 – низкий, 0 – очень низкий</td></tr>
</table>

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) [118].

Модифицируемые факторы риска ИБС: АГ, курение, ожирение, недостаточная физическая активность; потенциально или частично модифицируемые – дислипидемия, сахарный диабет, психоэмоциональное перенапряжение [118].

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 [121].

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 [121].

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

Низкий риск	По возможности ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца и/или ЭКГ, cTn, в конце химиотерапии.
Очень низкий риск	По возможности ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца и/или ЭКГ, cTn, в конце химиотерапии.

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

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

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

Кардиологическими нежелательными явлениями 1-2 степени нередко являются АГ и ФП. ФП может возникать на фоне лечения ибрутинибом, циклофосфаном, изофосамидом, мельфаланом, антрациклинами, интерферонами, ритуксимабом, понатинибом. ФП нужно лечить совместно с кардиологом, чаще всего противоопухолевое лечение можно не прерывать. Сложность заключается в профилактике кардиоэмболического синдрома (прежде всего инсульта), возникающего при этом нарушении ритма. Профилактика состоит

из назначения антикоагулянтов в соответствии со шкалой CHA_2DS_2Vasc. В то же время, при онкогематологических заболеваниях нередко имеется склонность к кровоточивости, а также некоторые препараты, применяемые для лечения этих больных (ибрутиниб) также индуцируют гипокоагуляцию. В таких случаях применяют новые антикоагулянты - ривароксабан, апиксабан, (некоторые авторы предпочитают их дабигатрану). АГ лечится по общим правилам гипотензивной терапии с учетом возможного взаимодействия гипотензивных средств с противоопухолевыми препаратами.

Кардиологическое лечение гематологического пациента.

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

Спектр основных применяемых сердечно-сосудистых препаратов:

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

- Сердечные гликозиды –Дигоксин и др.

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

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

Эффективное лечение заболеваний системы крови может быть достигнуто только за счет реализации в полном объеме принципов, основанных на соблюдении дозы и интенсивности химиотерапевтического воздействия, что предполагает выполнение протокола лечения в максимально полном объеме. Нарушение этого принципа неизбежно приведет к нарушению принципа лечения. Затруднять реализацию протокола могут такие факторы, как токсические, инфекционные осложнения, и в том числе психические нарушения. Кроме того, последние существенно нарушают качество жизни пациентов. Следовательно, их купирование является важным не только само по себе, но и способствует реализации химиотерапевтического протокола в полном объеме, т. е. влияет на результаты лечения. Психические расстройства при заболеваниях системы крови характеризуются достаточно высокой частотой встречаемости, по данным различных авторов составляющей 9,6-71,3%, в зависимости от используемых критериев и методов оценки психических расстройств [122,123].

Клинические проявления

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

- соматогенные психозы, включающие:
    - делирий (F05.0 Делирий не на фоне деменции, так описанный);
    - эндогеноморфные психозы (F06.2 Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство) – галлюцинаторно-бредовые, депрессивно-бредовые, онейроидные симптомокомплексы;
    - соматогенно провоцированные обострения шизофрении (F20.0 Параноидная шизофрения);

- нозогенные реакции, включающие психогении, сопряженные с соматическим заболеванием (F43.2 Расстройство приспособительных реакций).

Лекарственные терапия

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

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

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

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

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

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

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

ЭМП – эндогеноморфные психозы; ПШ – приступ шизофрении

Дозы транквилизаторов, антидепрессантов и нейролептиков при лечении нозогенных расстройств соответствуют стандартным рекомендованным средним суточным дозам. Лечение пациентов осуществляется как на стационарном, так и на амбулаторном этапах. Общая продолжительность лечения составляет в среднем 8 недель. Выбор психотропных средств, назначающихся как в виде монотерапии, так и комбинированной терапии, во многом определяется структурой психопатологических проявлений. Транквилизаторы (анксиолитики) назначаются при нозогенных реакциях, протекающих с преобладанием невротических расстройств (тревожно-фобические) и нарушениями сна. Антидепрессанты (тимолептики) используются при нозогенных тревожно-депрессивных реакциях. Нейролептики показаны в первую очередь при лечении шизофренических нозогенных реакций. При выраженных нарушениях сна в структуре нозогенной реакции применяется комбинированная терапия антидепрессант - транквилизатор (снотворное), нейролептик - транквилизатор (снотворное) в указанных дозах (см. Таблицу 2).

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

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

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

Алгоритм действий врача:

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

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

Острые расстройства психики выявляют прежде всего во время беседы с пациентом, в ходе которой определяют тактику ведения пациента. Основные задачи такой беседы определяют правила общения с пациентами с острыми расстройствами психики:

1. установление первоначального контакта;
2. налаживание доверительных отношений между врачом и пациентом;
3. определение диагноза на синдромальном уровне;
4. разработка плана оказания медицинской помощи и дальнейшей тактики, заключающейся, в общем плане, в изоляции пациента, при необходимости – фиксации в пределах постели и проведение терапевтических мероприятий при участии психиатра.

При выявлении нозогенных реакций терапия проводится консультирующим психиатром.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	У пациента с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов	Да/Нет
2.	У пациента с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: ЛДГ, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций	Да/Нет
3.	У пациента при установлении диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) либо (при наличии противопоказаний к КТ либо при невозможности выполнения КТ) рентгенография органов	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	грудной клетки в двух проекциях и ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов	
4.	Пациенту с подозрением на ЛХ выполнена биопсия лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза	Да/Нет
5.	Пациенту с ЛХ после 2 и 4 циклов химиотерапии, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения выполнена оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом	Да/Нет

Список литературы

1. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 9–27.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
4. Демина Е.А. et al. Лимфома Ходжкина // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 28–43.
5. Kennedy-Nasser A.A., Hanley P., Bollard C.M. Hodgkin disease and the role of the immune system // Pediatric Hematology and Oncology. NIH Public Access, 2011. Vol. 28, № 3. P. 176–186.
6. Good R.A. Relations between immunity and malignancy. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1972. Vol. 69, № 4. P. 1026–1032.
7. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Лимфомы и беременность // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 143–150.
8. Kanoun S., Rossi C., Casasnovas O. [18F]FDG-PET/CT in hodgkin lymphoma: Current usefulness and perspectives // Cancers. 2018.
9. Yokoyama K. Thrombosis in lymphoma patients and in myeloma patients // Keio Journal of Medicine. Keio University School of Medicine, 2015. Vol. 64, № 3. P. 37–43.
10. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006.
11. Adams H.J.A., Nievelstein R.A.J., Kwee T.C. Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma // Blood Rev. Churchill Livingstone, 2015. Vol. 29, № 6. P. 417–425.
12. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Дорохина Е.И. Протокол диагностики и лечения классической лимфомы Ходжкина // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. НМИЦ Гематологии. Под ред. В.Г. Савченко. 2018. P. 39–56.
13. Engert A. et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus

extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: Final results of the GHSG HD7 trial // J. Clin. Oncol. 2007.

14. Meyer R.M. et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 2012.
15. Allen P.B., Gordon L.I. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors // Clinical Medicine Insights: Oncology. SAGE Publications Ltd, 2017. Vol. 11.
16. Skoetz N. et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017.
17. Von Tresckow B. et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30, № 9. P. 907–913.
18. Hoppe B.S. et al. Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 84, № 2. P. 449–455.
19. Hoppe B.S. et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28, № 9. P. 2179–2184.
20. Tseng Y.D. et al. Evidence-based Review on the Use of Proton Therapy in Lymphoma From the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Elsevier Inc., 2017. Vol. 99, № 4. P. 825–842.
21. Engert A. et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. // Lancet (London, England). 2012. Vol. 379, № 9828. P. 1791–1799.
22. Демина Е.А. et al. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы EACOPP-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России). // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017. Vol. 10, № 4. P. 443–452.
23. Sieber M. et al. 14-Day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, № 9. P. 1734–1739.
24. Gallamini A. et al. Consolidation radiotherapy could be omitted in advanced Hodgkin

lymphoma with large nodal mass in complete metabolic response after ABVD. Final analysis of the randomized HD0607 trial // Hematol. Oncol. Wiley, 2019. Vol. 37. P. 147–148.

25. Barrington S.F. et al. PET-CT for staging and early response: Results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study // Blood. American Society of Hematology, 2016. Vol. 127, № 12. P. 1531–1538.
26. Wedgwood A., Younes A. Prophylactic use of filgrastim with ABVD and BEACOPP chemotherapy regimens for Hodgkin lymphoma. // Clin. Lymphoma Myeloma. 2007. Vol. 8 Suppl 2. P. S63-6.
27. Engel C. et al. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2000. Vol. 11, № 9. P. 1105–1114.
28. Lymphoma H. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) NCCN.org NCCN Guidelines for Patients ® available at www.nccn.org/patients. 2019.
29. Yahalom J. et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: Field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Elsevier Inc., 2015. Vol. 92, № 1. P. 11–31.
30. Connors J.M. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378, № 4. P. 331–344.
31. Mauz-Körholz C. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPOH-HD-2002 study // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, № 23. P. 3680–3686.
32. Dörffel W. et al. Treatment of children and adolescents with hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95 // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31, № 12. P. 1562–1568.
33. Hudson M.M., Constine L.S. Refining the role of radiation therapy in pediatric hodgkin lymphoma. // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. From the Department of Oncology, Division of Cancer Survivorship, St. Jude's Children's Research Hospital, Memphis, TN; Departments of Radiation Oncology and Pediatrics, Philip Rubin Center for Cancer Survivorship, James P. Wilmot Cancer Center at Univers: American Society of Clinical Oncology, 2012. P. 616–620.
34. International Commission on Radiation Units and Measurments. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). 1999. 1–62 p.

35. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. Медпрактика-М, Москва, 2004.
36. Borchmann S., Engert A., Böll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients // Current Opinion in Oncology. Lippincott Williams and Wilkins, 2018. Vol. 30, № 5. P. 308–316.
37. Thyss A. et al. Hodgkin's lymphoma in older patients: An orphan disease? // Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. Universita Cattolica del Sacro Cuore, 2014. Vol. 6, № 1. P. 1–10.
38. Капланов К.Д. et al. Программа IVDG — возможный выбор первой линии терапии лимфомы Ходжкина у пациентов пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями // Клиническая онкогематология. 2017. Vol. 10, № 3. P. 358–365.
39. Fedele R. et al. Clinical Options in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Updated Review. // J. Immunol. Res. 2015. Vol. 2015. P. 968212.
40. Nikolaenko L., Chen R., Herrera A.F. Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. // Ther. Adv. Hematol. 2017. Vol. 8, № 10. P. 293–302.
41. Mohty M. et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: A position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation // Bone Marrow Transplantation. 2014.
42. Moskowitz A.J. et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. // Blood. 2010. Vol. 116, № 23. P. 4934–4937.
43. Moskowitz C.H. et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. // Blood. 2018. Vol. 132, № 25. P. 2639–2642.
44. Chen R. et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. // Blood. 2016. Vol. 128, № 12. P. 1562–1566.
45. Younes A. et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. // Lancet. Oncol. 2016. Vol. 17, № 9. P. 1283–1294.
46. Chen R. et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087 // Blood. American Society of Hematology, 2019. Vol. 134, № 14. P. 1144–1153.
47. Rashidi A., Ebadi M., Cashen A.F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. // Bone Marrow Transplant.

2016. Vol. 51, № 4. P. 521–528.

48. Peggs K.S. Should all patients with Hodgkin lymphoma who relapse after autologous SCT be considered for allogeneic SCT? // Blood Adv. American Society of Hematology, 2018. Vol. 2, № 7. P. 817–820.
49. Wirth A. et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. // Cancer. 2005. Vol. 104, № 6. P. 1221–1229.
50. Nogová L. et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2005. Vol. 16, № 10. P. 1683–1687.
51. Eichenauer D.A. et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocytepredominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group // Blood. 2011. Vol. 118, № 16. P. 4363–4365.
52. Appel B.E. et al. Minimal treatment of low-risk, pediatric lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma: A report from the children's oncology group // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2016. Vol. 34, № 20. P. 2372–2379.
53. Mauz-Körholz C. et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma // Cancer. 2007. Vol. 110, № 1. P. 179–185.
54. Cencini E., Fabbri A., Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 176, № 5. P. 831–833.
55. Shankar A. et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma - An Anglo-French collaborative report // Eur. J. Cancer. 2012. Vol. 48, № 11. P. 1700–1706.
56. Fanale M.A. et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma // Blood. 2017.
57. Advani R.H., Hoppe R.T. How i treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma // Blood. 2013. Vol. 122, № 26. P. 4182–4188.
58. Eichenauer D.A. et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: An analysis from the German Hodgkin Study Group // Blood. American Society of Hematology, 2018. Vol. 132, № 14. P. 1519–1525.
59. Eichenauer D.A., Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A unique disease deserving unique management // Hematology. American Society of

Hematology, 2017. Vol. 2017, № 1. P. 324–328.
60. Bachanova V., Connors J.M. Hodgkin lymphoma in pregnancy // Curr. Hematol. Malig. Rep. NIH Public Access, 2013. Vol. 8, № 3. P. 211–217.
61. Avilés A., Neri N., Nambo M.J. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester // Int. J. Cancer. 2012. Vol. 131, № 11. P. 2678–2683.
62. Cheson B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // Journal of Clinical Oncology. 2007. Vol. 25, № 5. P. 579–586.
63. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251–253.
64. Aapro M. et al. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
65. Орлова Р.В. et al. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018. P. 494–501.
66. 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.
67. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 289–311.
68. Srivastava S., Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis // Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London. 2016.
69. Traila A. et al. Fertility preservation in hodgkin’s lymphoma patients that undergo targeted molecular therapies: An important step forward from the chemotherapy era // Cancer Management and Research. Dove Medical Press Ltd, 2018. Vol. 10. P. 1517–1526.
70. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // Hum. Reprod. Update. 2001. Vol. 7, № 6. P. 535–543.
71. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России., 2016. 94 p.
72. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 278–288.
73. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
74. 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.
75. Ettinger D.S. et al. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021. 2020.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.

84. 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.
85. 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.
86. Poynard T., Lemaire M., Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1995. Vol. 7, № 7. P. 661–665.
87. 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.
88. 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.
89. Воробьев А.И. et al. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия // Гематология и трансфузиология. 2016. Vol. 61, № 3. P. 116–122.
90. Пантелеев М.А. et al. Практическая коагулология. 2010. 192 p.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Sanfilippo K.M. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma // Thromb. Res. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 143. P. 86–90.
95. Park L.C. et al. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: Results from a prospective cohort study with Asian population // Thromb. Res. Elsevier Ltd, 2012. Vol. 130, № 3. P. e6.
96. Мамонов В.Е. Неотложная нейрохирургия внутричерепных кровоизлияний у пациентов гематологического стационара // Гематология и трансфузиология. 2020. Vol. 65, № S1. P. 174–175.

97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.

108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. Джумабаева Б.Т. et al. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях // Онкогематология. 2017. Vol. 7, № 1. P. 44–54.
116. 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.
117. 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.
118. Гендлин Г.Е. et al. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. // Российский кардиологический журнал. 2017. Vol. 143, № 3. P. 145–154.
119. Васюк Ю.А. et al. Возможности современных эхокардиографических технологий в

ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. // Кардиология. 2017. Vol. 57, № S4. P. 31–17.

120. Zamorano J.L. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines // European Heart Journal. Oxford University Press, 2016. Vol. 37, № 36. P. 2768–2801.
121. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: What you need to know now for clinical practice and echocardiography // Echo Research and Practice. BioScientifica Ltd., 2017. Vol. 4, № 1. P. R33–R41.
122. 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.
123. 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.
124. Hancock B.W. et al. ChIVPP alternating with PABIOE is superior to PABIOE alone in the initial treatment of advanced hodgkin's disease: Results of a british national lymphoma investigation/central lymphoma group randomized controlled trial // Br. J. Cancer. 2001. Vol. 84, № 10. P. 1293–1300.
125. Pavlovsky S. et al. Randomized trial of CVPP for three versus six cycles in favorable-prognosis and CVPP versus AOPE plus radiotherapy in intermediate-prognosis untreated Hodgkin's disease // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 1997. Vol. 15, № 7. P. 2652–2658.
126. Sieber M. et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2004. Vol. 15, № 2. P. 276–282.
127. Zallio F. et al. Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL) // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 172, № 6. P. 879–888.
128. Levis A. et al. Results of a low aggressivity chemotherapy regimen (CVP/CEB) in elderly Hodgkin's disease patients. // Haematologica. Vol. 81, № 5. P. 450–456.
129. Santoro A. et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: A new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma // Haematologica. 2007. Vol. 92, № 1. P. 35–

41.
130. Jeon S.Y. et al. The effect of the dexamethasone, cytarabine, and cisplatin (Dhap) regimen on stem cell mobilization and transplant outcomes of patients with non-hodgkin's lymphoma who are candidates for up-front autologous stem cell transplantation // Korean J. Intern. Med. Korean Association of Internal Medicine, 2018. Vol. 33, № 6. P. 1169–1181.
131. Ramzi M., Rezvani A., Dehghani M. GDP versus ESHAP Regimen in Relapsed and/or Refractory Hodgkin lymphoma: A Comparison Study. // Int. J. Hematol. stem cell Res. Tehran University of Medical Sciences, 2015. Vol. 9, № 1. P. 10–14.
132. Hu B. et al. Phase-I and randomized phase-II trial of panobinostat in combination with ICE (Ifosfamide, carboplatin, etoposide) in relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma // Leuk. Lymphoma. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 59, № 4. P. 863–870.
133. Gutierrez A. et al. Gemcitabine and oxaliplatinum: An effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma // Onco. Targets. Ther. Dove Medical Press Ltd., 2014. Vol. 7. P. 2093–2100.
134. Schellong G. et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: Results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD Study Group // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, № 25. P. 6181–6189.
135. Long G. V. et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer // Ann. Oncol. Oxford University Press, 2018. Vol. 29, № 11. P. 2208–2213.
136. Singer S. et al. BEAM versus BUCYVP16 Conditioning before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Hodgkin Lymphoma // Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Inc., 2019. Vol. 25, № 6. P. 1107–1115.
137. Haanen J.B.A.G. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29, № Supp. 4. P. iv264–iv266.
138. Armand P. et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure // Journal of Clinical Oncology. 2016.
139. Hua Q., Zhu Y., Liu H. Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to b-cell non-hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: A meta-analysis // J. Chemother. 2015.
140. 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.

141. Hoorn E.J. Intravenous fluids: balancing solutions // Journal of Nephrology. Springer New York LLC, 2017. Vol. 30, № 4. P. 485–492.
142. Криволапов Ю.А. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга. Клиническая онкогематология 2014; 7:290—295 // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7. P. 290–295.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. Zerati A.E. et al. Totally implantable venous catheters : history , implantation technique and complications. // J Vasc Bras. 2017. Vol. 16, № 2. P. 128–139.
148. 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.
149. Yeral M. et al. Tunnelled central venous catheter-related problems in the early phase of haematopoietic stem cell transplantation and effects on transplant outcome. // Turkish J. Haematol. Off. J. Turkish Soc. Haematol. Galenos Yayinevi, 2015. Vol. 32, № 1. P. 51–57.
150. 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.
151. Hamilton H. Central Venous Catheters / ed. Bodenham A.R. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
152. Biffi R. Introduction and Overview of PICC History // Peripherally Inserted Central Venous Catheters. Milano: Springer Milan, 2014. P. 1–6.
153. Linenberger M.L. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2006. Vol. 4, № 9. P. 889–901.
154. 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.

155. Цепенщинков Л.., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литераутры. // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7, № 2. P. 220–228.
156. 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.
157. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // Ann. Surg. Vol. 225, № 2. P. 165–171.
158. 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.
159. 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.
160. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. 2008.
161. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // Злокачественные опухоли. 2014. № 3. P. 164–171.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Krause D.S. et al. CD34: Structure, biology, and clinical utility // Blood. American Society of Hematology, 1996. Vol. 87, № 1. P. 1–13.

168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. Hohaus S. et al. Successful autografting following myeloablative conditioning therapy with blood stem cells mobilized by chemotherapy plus rhG-CSF. // Exp. Hematol. 1993. Vol. 21, № 4. P. 508–514.
172. 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.
173. Olivieri A. et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: An analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2012. Vol. 47, № 3. P. 342–351.
174. Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet, 2011. Vol. 50, № 5. P. 295–306.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.

179. Бабенецкая Д.В., Моторин Д.В., Петров А.В., Алексеева Ю.А. З.А.Ю. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток препаратами циклофосфамид и цитарабин в сочетании с колониестимулирующим фактором у больных множественной миеломой, кандидатов для проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток // Гематология и трансфузиология. 2017. № 62(4). P. 180-187.
180. 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.
181. Афанасьева О.И., Воинов В.А. Г.Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. P. 7–15.
182. 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.
183. 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.
184. Enric Carreras D.C., Mohty Mohamad K.N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019. 702 p.
185. Frankiewicz A. et al. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. // Contemp. Oncol. (Poznan, Poland). Termedia Publishing, 2018. Vol. 22, № 2. P. 113–117.
186. Caballero M.D. et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 1997. Vol. 20, № 6. P. 451–458.
187. Mills W. et al. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin’s lymphoma. // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 1995. Vol. 13, № 3. P. 588–595.
188. Colita A. et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bon // Front. Oncol. 2019. Vol. 9. P. 892.
189. Sharma A. et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. // Springerplus. Springerplus, 2013. Vol. 2. P. 489.

190. Perz J.B. et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2007. Vol. 39, № 1. P. 41–47.
191. Ramzi M. et al. Autologous noncryopreserved hematopoietic stem cell transplant with CEAM as a modified conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma: a single-center experience with a new protocol. // Exp. Clin. Transplant. Exp Clin Transplant, 2012. Vol. 10, № 2. P. 163–167.
192. Visani G. et al. XRCC1 399GG genotype predicts significantly longer overall survival in resistant lymphoma patients treated with Benda-EAM and ASCT // Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group, 2020. Vol. 55, № 4. P. 818–820.
193. Visani G. et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. // Blood. 2011. Vol. 118, № 12. P. 3419–3425.
194. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. // Lancet (London, England). Lancet, 2017. Vol. 390, № 10094. P. 613–624.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. Клясова Г.А. et al. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми

лейкозами: итоги многоцентрового исследования // Терапевтический архив. 1998. Vol. 70, № 7. P. 15–21.

201. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
208. Camblor-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.
209. Baiu I., Spain D.A. Parenteral Nutrition // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2019. Vol. 321, № 21. P. 2142.
210. Протоколы трансплантации аллогенных гепомоэтических стволовых клеток. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2020. 320 p.
211. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
212. Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma // Leukemia and Lymphoma. 2009. Vol. 50, № 8. P. 1257–1260.
213. Gratwohl A. The EBMT risk score // Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing

Group, 2012. Vol. 47, № 6. P. 749–756.
214. Sorror M.L. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. // Blood. The American Society of Hematology, 2005. Vol. 106, № 8. P. 2912–2919.
215. Sorror 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. **Демина Елена Андреевна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
2. **Тумян Гаяне Сергеевна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
3. **Моисеева Татьяна Николаевна** – к.м.н., заведующий консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии, член Национального гематологического общества
4. **Михайлова Наталья Борисовна** – д.м.н., руководитель отдела клинической онкологии (химиотерапии) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, член Российского общества онкогематологов.
5. **Мякова Наталья Валерьевна** – д.м.н., профессор, Заместитель главного врача по лечебной работе, зав. отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального общества детских гематологов и онкологов
6. **Румянцев Александр Григорьевич** – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов

7. **Масчан Алексей Александрович** – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Национального общества детских гематологов и онкологов
8. **Капланов Камиль Даниялович** – к.м.н., зав. отделением гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ассистент кафедры онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ Волгоградского Государственного медицинского университета, член Российского общества онкогематологов и Национального гематологического общества
9. **Шмаков Роман Георгиевич –** профессор РАН, д.м.н., директор института акушерства, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени Академика В.И. Кулакова» Минздрава России, член Правления Российского общества акушеров-гинекологов
10. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
11. **Птушкин Вадим Вадимович** – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов.
12. **Османов Евгений Александрович** – д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
13. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
14. **Байков Вадим Валентинович** – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.

15. **Ковригина Алла Михайловна** – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
16. **Коновалов Дмитрий Михайлович** – к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
17. **Трофимова Оксана Петровна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
18. **Сотников Владимир Михайлович** – д.м.н., руководитель лаборатории лучевой терапии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.
19. **Ильин Николай Васильевич** – д.м.н., профессор, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.
20. **Виноградова Юлия Николаевна** – д.м.н., руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.
21. **Нечеснюк Алексей Владимирович** – д.м.н., зав. отделением лучевой терапии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, член Национального общества детских гематологов и онкологов
22. **Пархоменко Роман Алексеевич** – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории комплексных методов лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
23. **Стефанов Дмитрий Николаевич** – научный сотрудник научно-организационного отдела, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Росси йского общества онкогематологов
24. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
25. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

26. **Хайлова Жанна Владимировна** – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
27. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Блок по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

28. **Савченко Валерий Григорьевич** – д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист гематолог Министерства здравоохранения РФ, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
29. **Дроков Михаил Юрьевич –** к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
30. **Васильева Вера Алексеевна –** к.м.н., заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
31. **Власова Юлия Юрьевна –** к.м.н., зав. отделением транспантации костного мозга для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
32. **Гапонова Татьяна Владимировна –** к.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Министерства здравоохранения РФ, заместитель Генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, зав. отделом процессинга клеток крови и криоконсервирования
33. **Грицаев Сергей Васильевич –** д.м.н., руководитель Республиканского центра ТКМ ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России
34. **Зарицкий Андрей Юрьевич –** д.м.н., директор института гематологии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова,
35. **Зюзгин Илья Сергеевич** – заведующий отделением гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
36. **Капорская Татьяна Семеновна –** к.м.н., зав. отделением гематологии с блоком трансплантации костного мозга ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»
37. **Климко Николай Николаевич –** д.м.н, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им.И.И. Мечникова

38. **Клясова Галина Александровна –** д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
39. **Константинова Татьяна Семеновна –** к.м.н., заведующая отделением гематологии ГАУЗ СО «Свердловская областная больница №1», главный внештатный гематолог УрФО и Свердловской области, доцент ФГБОУ ВО «Уральского Государственного Медицинского Университета» МЗ РФ
40. **Кузьмина Лариса Анатольевна –** зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
41. **Кулагин Александр Дмитриевич –** д.м.н., и. о. директора НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
42. **Минаева Наталья Викторовна –** зам. директора по лечебной работе ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России
43. **Моисеев Иван Сергеевич –** д.м.н., зам. директора по науке НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
44. **Морозова Елена Владиславовна –** к.м.н., руководитель отдела гематологии, онкологии и трансплантации для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
45. **Моторин Дмитрий Васильевич –** к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии №2, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
46. **Паровичникова Елена Николаевна –** д.м.н., заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
47. **Петрова Галина Дмитриевна –** к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ "НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина" Минздрава России

48. **Попова Марина Олеговна –** к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
49. **Эстрина Мария Аркадьевна –** к.м.н., зав. отделением клинической трансфузиологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Врачи-детские онкологи.
4. Специалисты лучевой диагностики.
5. Студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

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

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Методология валидизации рекомендаций

Методы валидизации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

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

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

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

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

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

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ЛХ

При проведении химиотерапии рекомендуется контролировать вес пациента и производить пересчет доз химиопрепаратов при изменении веса.

3.3.1 Схемы 1 линии терапии классической лимфомы Ходжкина

ABVD [13,14,16]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Доксорубицин**	25 мг/м^2	в/в капельно или струйно	1, 15 (каждые 14 дней)
Блеомицин**	10 мг/м^2	в/в струйно	1, 15 (каждые 14 дней)
Винбластин **	6 мг/м^2 (не более 10 мг)	в/в, за 5-10 мин	1, 15 (каждые 14 дней)
Дакарбазин**	375 мг/м^2	в/в капельно	1, 15 (каждые 14 дней)
Лечение возобновляется на 29 день			

BEACOPP-эскалированный [4,15,17]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	1250 мг/м^2	в/в капельно	1
Доксорубицин**	35 мг/м^2	в/в капельно или струйно	1
Этопозид**	200 мг/м^2	в/в капельно	1-3
Прокарбазин**	100 мг/м^2	внутрь	1-7
Блеомицин**	10 мг/м^2	в/в струйно	8
Винкристин**	1,4 мг/м^2 (не более 2 мг)	в/в, за 5-10 мин	8
Преднизолон**	40 мг/м^2	внутрь	1-14
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению		С 8 до 12 дня или до восстановления лейкоцитов
Лечение возобновляется на 22 день Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивают объем потребляемой жидкости до 2 литров в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол** в дозе 300мг/сутки и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м^2 при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [12]			

BEACOPP-14 [16,21]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	650 мг/м^2	в/в капельно	1
Доксорубицин**	25 мг/м^2	в/в капельно или струйно	1
Этопозид**	100 мг/м^2	в/в капельно	1-3
Прокарбазин**	100 мг/м^2	внутрь	1-7
Блеомицин**	10 мг/м^2	в/в струйно	8
Винкристин**	1,4 мг/м^2 (не более 2 мг)	в/в, за 5-10 мин	8
Преднизолон** или Дексаметазон**	40 мг/м^2 20 мг	Внутрь в/в	1-7 отмена преднизолона** в один день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня 1-3 дни
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению		9-13 дни в плановом порядке независимо от количества лейкоцитов
Лечение возобновляется на 15 день Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивают объем потребляемой жидкости до 2 литров в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол** в дозе 300мг/сутки и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м^2 при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [12]			

EACOPP-14 [22]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	650 мг/м^2	в/в капельно	1
Доксорубицин**	50 мг/м^2	в/в капельно или струйно	1
Этопозид**	100 мг/м^2	в/в капельно	1-3
Прокарбазин** или Дакарбазин**	100 мг/м^2 375 мг/м^2	Внутрь в/в	1-7 1
Винкристин**	1,4 мг/м^2 (не более 2 мг)	в/в, за 5-10 мин	8
Преднизолон** Или	40 мг/м^2	Внутрь	1-7 отмена преднизолона** в один день на 8-й день цикла. При возникновении

Дексаметазон**	2 0 мг	В/в	синдрома отмены – в 3 дня 1-3
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению		9-13 дни в плановом порядке независимо от количества лейкоцитов
Лечение возобновляется на 15 день Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивают объем потребляемой жидкости до 2 литров в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол** в дозе 300мг/сутки и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м^2 при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [12]			

BV-AVD [30]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,2 мг/кг	в/в инфузия 30 минут через 1 час после завершения введения AVD	1, 15
Доксорубицин**	25 мг/м^2	в/в капельно или струйно	1, 15
Винбластин **	6 мг/м^2 (не более 10 мг)	в/в, за 5-10 мин	1, 15
Дакарбазин**	375 мг/м^2	в/в капельно	1, 15
Лечение возобновляется на 29 день Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивают объем потребляемой жидкости до 2 литров в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол** в дозе 300мг/сутки и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м^2 при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [12]. Первичная профилактика Г-КСФ рекомендована всем пациентам независимо от их возраста, начиная с первой дозы, начиная в первые 4 дня после введения химиопрепаратов, но не позднее 5-го дня [30].			

3.3.2 Схемы терапии лимфомы Ходжкина у пациентов до 18 лет

OEPA [31]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднизолон**	60 мг/м^2/сут на 3 приема	внутрь	1-15
Винкристин**	1,5 мг/м^2 (макс. 2 мг)	в/в струйно	1,8,15
Доксорубицин**	40 мг/м^2	в/в в течение 1-6 час	1,15
Этопозид**	125 мг/м^2	в/в в течение 1-2 час	2-6
Лечение возобновляется на 29 день			

COPDAC [31]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднизолон**	40 мг/м^2/сут р.о. на 3 приема	внутрь	1-15
Винкристин**	1,5 мг/м^2 (макс. 2 мг)	в/в струйно	1, 8
Дакарбазин**	250 мг/м^2	в/в в течение 30 мин	1, 2, 3
Циклофосфамид**	500 мг/м^2	в/в в течение 1 часа	1, 8
Лечение возобновляется на 29 день			

3.3.3 Схемы терапии пожилых пациентов с лимфомой Ходжкина

ChlVPP [124]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Хлорамбуцил**	6 мг/м^2	в/в	1-14
Прокарбазин**	100 мг/м^2	в/в	1-14
Винбластин**	6 мг/м^2	в/в	1, 8
Преднилозон**	40 мг/м^2	внутрь	1-14
Лечение возобновляется на 29 день			

CVPP [125]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	600 мг/м^2	в/в	1, 8
Прокарбазин**	100 мг/м^2	Внутрь	1-14
Винбластин**	6 мг/м^2	в/в	1, 8
Преднилозон**	40 мг/м^2	внутрь	1-14
Лечение возобновляется на 29 день			

COPP [126]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	600 мг/м^2	в/в	1, 8
Прокарбазин**	100 мг/м^2	Внутрь	1-14
Винкристин	1,4 мг/м^2 (не более 2 мг)	в/в, за 5-10 мин	1, 8
Преднилозон**	40 мг/м^2	внутрь	1-14
Лечение возобновляется на 29 день			

IVDG [38]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Идарубицин**	5 мг/м^2	в/в	1, 15
Винбластин**	5 мг/м^2	в/в	1, 15
Дакарбазин**	375 мг/м^2	в/в	1, 15
Гемцитабин**	800 мг/м^2	в/в	1, 15
Лечение возобновляется на 29 день			

Редукция дозы гемцитабина** до 500 мг/м^2, дакарбазина** — до 300 мг/м^2 предусмотрена при числе лейкоцитов < 2 × 10^9/л и/или тромбоцитов < 75 × 10^9/л ко дню очередного введения препаратов, т. е. ко времени окончания перерыва или при лейкопении IV степени по критериям ВОЗ длительностью > 4 дней в период предыдущего цикла.

VEPEMB [127]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Винбластин**	6 мг/м^2	в/в	1
Циклофосфамид**	500 мг/м^2	в/в	1
Прокарбазин**	100 мг/м^2	внутрь	1-5
Преднизолон**	30 мг/м^2	внутрь	1-5
Этопозид**	60 мг/м^2	внутрь	15-19
Митоксантрон**	6 мг/м^2	в/в	15
Блеомицин**	10 мг/м^2	в/в	15
Лечение возобновляется на 29 день			

CVP [128]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	1000 мг/м^2	в/в	1
Винбластин**	6 мг/м^2	в/в	1
Преднизолон**	40 мг/м^2	внутрь	1-5
Лечение возобновляется на 22 день			

3.3.4 Схемы второй линии терапии лимфомы Ходжкина

IGEV [129]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднизолон**	100 мг	внутрь	1-4
Ифосфамид**	2000 мг/м^2	в/в кап.	1-4
Винорелбин**	20 мг/м^2	в/в	1
Гемцитабин**	800 мг/м^2	в/в кап.	1, 4

DHAP [130]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Дексаметазон**	40 мг	в/в	1-4
#Цисплатин**	100 мг/м^2	в/в кап. 24-часовая инфузия	1
Цитарабин**	2 г/м^2	в/в кап. 2 раза в день	2

ESHAP [131]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Этопозид**	40 мг/м^2	в/в кап.	1-4

Метилпреднизолон**	500 мг	в/в кап	1-4
#Цисплатин**	25 мг/м^2/сут	в/в непрерывная инфузия	1-4
Цитарабин**	2000 мг/м^2	в/в кап.,	5

ICE [132]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Этопозид**	100 мг/м^2	в/в кап	1-3
Ифосфамид**	5000 мг/м^2	в/в 24-часовая инфузия	1
#Карбоплатин**	AUC 5	в/в кап.	1

GDP [131]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Цисплатин**	75 мг/м^2	в/в кап	1
Гемцитабин**	1000 мг/м^2	в/в кап	1, 8
Дексаметазон**	40 мг	внутрь	1-4

GemOX [133]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Гемцитабин**	1000 мг/м^2	в/в кап	1
#Оксалиплатин**	100 мг/м^2	в/в кап	1

IEP [134]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Ифосфамид**	2000 мг/м^2	в/в суточной инфузией (с месной)	1-5
Этопозид**	125 мг/м^2	в/в в течение 2 час	1-5
Преднизолон**	100 мг/м^2	в/в или внутрь	1-5

Монотерапия брентуксимабом ведотином** [44]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,8 мг/кг	в/в в течение 30 минут	1
Введения повторяются каждые 3 недели. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг. У пациентов, не кандидатов на ВХТ с аутоТГСК, при достижении стабилизации или при положительной динамике заболевания лечение продолжают до 16, но не менее 8 циклов, при отсутствии прогрессирования и с оценкой чувствительности каждые 4 введения. Полная длительность лечения составляет приблизительно 1 год.			

Монотерапия ниволумабом** [45,135]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения

Ниволумаб**	3 мг/кг или 240 мг независимо от массы тела или 480 мг независимо от массы тела	в/в в течение 60 минут	1
Лечение возобновляется на 15 день (для дозы 3 мг/кг или 240 мг) или на 29 день (для дозы 480 мг)			

Монотерапия пембролизумабом [46]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Пембролизумаб**	200 мг	в/в в течение 30 минут	1
Лечение возобновляется на 22 день			

3.3.5 Схемы терапии пациентов с нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием

R-CHOP [56].

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Ритуксимаб**	375 мг/м^2	в/в кап.	0 или 1
Доксорубицин**	50 мг/м^2	в/в кап.	1
Циклофосфамид**	750 мг/м^2	в/в кап.	1
Винкристин**	1,4 мг/м^2 (не более 2 мг)	в/в, за 5-10 мин	1
Преднилозон**	100 мг	внутрь	1-5
Лечение возобновляется на 22 день			

R-CVP (дозировки для детей и подростков с НЛХЛП) [55]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Ритуксимаб**	375 мг/м^2	в/в кап.	0 или 1
Циклофосфамид**	500 мг/м^2	в/в	1
Винбластин**	6 мг/м^2	в/в	1, 8
Преднизолон**	40 мг/м^2	внутрь	1-8
Лечение возобновляется на 22 день			

3.3.6 Режимы кондиционирования при аутоТГСК

BEAM [136]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Кармустин**	300 мг/м^2	в/в кап.	-6
Цитарабин**	100 мг/м^2 каждые 12 часов	в/в кап.	-5 - -2
Этопозид**	100 мг/м^2	в/в кап.	-5 - -2
Мелфалан**	140 мг/м^2	в/в кап.	-1

CBV [86]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Кармустин**	600 мг/м^2	в/в кап.	-3
Этопозид**	400 мг/м^2	в/в кап.	-7 - -5
Циклофосфамид**	1800 мг/м^2	в/в кап.	-7 - -4

Приложение А3.2. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении миелосупрессивной цитостатической терапии

Лечение следует проводить в полных дозах в соответствии со схемой, если в день введения химиопрепаратов уровень нейтрофилов >1 × 10^9/л и тромбоцитов >100 × 10^9, но только в том случае, если пик падения уже пройден.

Если необходимый уровень нейтрофилов не достигается к плановому дню введения химиопрепаратов (15 день от начала предыдущего цикла для схем BEACOPP-14, EACOPP-14 и BV-AVD и 21 день для схемы BEACOPP-эскалированный), введение Г-КСФ продолжается в прежних дозах до достижения уровня нейтрофилов >1 × 10^9 при ежедневном контроле анализов крови, далее исследование крови повторяется через день. Лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров.

В том случае, если показатели крови восстанавливаются в течение последующих 14 дней, следующий цикл проводится в полных дозах.

В случае, если показатели крови не восстанавливаются дольше дополнительных 14 дней, а также в случае повторной отсрочки курса вследствие миелотоксичности более 10 дней, проводится снижение доз препаратов до 75% от исходной дозы (кроме доз винкристина, блеомицина и преднизолона).

Если к плановому дню введения химиопрепаратов необходимый уровень тромбоцитов не достигается, в дальнейшем исследование крови повторяется на 3, 7, 10 и 14 дни; лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров. Если показатели крови восстанавливаются в течение дополнительных 14 дней, цикл проводится в полных дозах. В случае, если показатели крови не восстанавливаются дольше дополнительных 14 дней, в следующем цикле производится редукция доз по той же схеме, как и при длительной нейтропении.

Приложение А3.3. Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител у гематологических пациентов.

Брентуксимаб ведотин [43,137]

Рекомендуемая доза препарата брентуксимаб ведотин составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин каждые 3 нед.

Для однократного применения содержимое флакона необходимо разбавить в 10,5 мл воды для инъекций до конечной концентрации 5 мг/мл. Набрать из флакона необходимое количество разведенного препарата и добавить в инфузионный пакет, содержащий 0.9% раствор натрия хлорида, чтобы конечная концентрация препарата составляла 0,4-1,2 мг/мл. Рекомендуемый объем растворителя – 150 мл.

Перед каждой инфузией брентуксимаба ведотина необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик (например, кетопрофен), антигистаминный препарат (например, клемастин), глюкокортикостеродный препарат (например, дексаметазон).

При применении брентуксимаба ведотина могут наблюдаться инфузионные реакции, из них более частые – головная боль, кожная сыпь, боль в спине, тошнота, рвота, озноб, одышка, кожный зуд, кашель. В случае возникновения реакции на инфузию введение препарата следует приостановить с назначением соответствующей лекарственной терапии (глюкокортикостероиды (например, преднизолон), бронхолитики (например, аминофиллин), антигистаминные препараты (например, клемастин), инфузионная терапия). После исчезновения симптомов инфузию можно возобновить, вводя препарат с меньшей скоростью.

При лечении брентуксимаба ведотином может развиться гематологическая токсичность (анемия, тромбоцитопения, нейтропения 3 - 4 степени). Для контроля общий (клинический) анализ крови развернутый должен проводиться перед каждым введением препарата. В случае развития цитопении 3 - 4 степени (особенно нейтропении), необходимо скорректировать дозу препарата вплоть до прекращения лечения, проводить при необходимости профилактику инфекционных осложнений, в том числе, оппортунистических инфекций (герпетическая, цитомегаловирусная, пневмоцистная, грибковая и т.д.). В случае развития инфекционных осложнений терапия брентуксимабом останавливается.

Лечение брентуксимаба ведотином может вызыватьт периферическую нейропатию (как сенсорную, так и моторную), которая является обратимой в большинстве случаев. Пациенты должны находиться под наблюдением, при необходимости – консультация / обследование невролога с целью своевременного выявления симптомов нейропатии – гипестезия, гиперестезия, парестезия, дискомфорт, жжение, нейропатическая боль или слабость. В случае возникновения или обострения периферической нейропатии необходимо приостановить лечение и снизить дозу или полностью прекратить лечение.

Ниволумаб [45,137]

Ниволумаб применяют в виде внутривенных инфузий. Рекомендуемая доза ниволумаба составляет 3 мг/кг массы тела в виде 60-минутной внутривенно инфузии каждые 2 недели. Перед введением препарата следует выдержать его при комнатной температуре 5 минут. Препарат применяется после разведения стерильным 0,9% раствором натрия хлорида для инфузий до концентрации от 1 до 10 мг/мл; приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий. Перед каждой инфузией ниволумаба необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например парацетамол или кетопрофен). Стандартной премедикацией является введение кетопрофена 100 мг внутривенно капельно на 100 мл физ.раствора.

При применении ниволумаба возможно развитие инфузионных реакций, в т.ч. тяжелых. В случае развития тяжелых инфузионных реакций введение ниволумаба должно быть прекращено, с назначением соответствующей лекарственной терапии (глюкокортикостероиды (например, преднизолон), бронхолитики (например, аминофиллин), антигистаминные препараты (например, клемастин), инфузионная терапия). Пациенты с легкой или умеренной инфузионной реакцией могут продолжать терапию ниволумабом под непрерывным наблюдением и с проведением премедикации в соответствии с действующими стандартами профилактики инфузионных реакций. При применении ниволумаба возможны тяжелые, в т.ч. отдаленные, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия, поэтому пациенты в дальнейшем должны находиться под контролем гематолога.

Пембролизумаб [46,137,138]

Рекомендованная доза препарата пембролизумаб составляет 2 мг/кг. Препарат вводится в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Необходимо довести температуру флакона с препаратом до комнатной температуры. Флакон с препаратом до разведения может находиться вне холодильника (при температуре не более 25°С) в течение 24 ч. Требуемый объем (до 4 мл, 100 мг) препарата набирается и переносится в инфузионный мешок, содержащий 0,9% раствор хлорида натрия для приготовления разведенного раствора с конечной концентрацией от 1 до 10 мг/мл. Разведенный раствор перемешивают, осторожно переворачивая инфузионный мешок. В случае если разведенный раствор не используется непосредственно после приготовления, его допускается хранить при комнатной температуре суммарно в течение до 6 ч., или в холодильнике при температуре от 2 до 8°С, в течение не более 24 ч от времени

приготовления разведенного раствора до завершения инфузии. Перед использованием инфузионные мешки необходимо довести до комнатной температуры.

Перед каждой инфузией ниволумаба необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например парацетамол или кетопрофен) – например, введение кетопрофена 100 мг внутривенно капельно на 100 мл физ.раствора.

При применении пембролизумаба возможно развитие инфузионных реакций, в том числе тяжелых (редко). У пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести инфузионных реакций может рассматриваться возможность продолжения приема пембролизумаба под тщательным наблюдением врача; премедикацией посредством анальгетика/антипиретика и антигистаминных препаратов. При тяжелой степени тяжести инфузионной реакции необходимо прервать инфузию и полностью прекратить прием препарата с назначением соответствующей лекарственной терапии – глюкокортикостероиды (например, преднизолон), бронхолитики (например, аминофиллин), антигистаминные препараты (например, клемастин), инфузионная терапия.

Применение пембролизумаба временно отменяется в случае возникновения иммунологических нежелательных реакций: пневмонит – 2 ст.; колит – 2 или 3 ст; нефрит – 2 ст; эндокринопатии – 3-4 ст; гепатиты – 2-3ст. В этом случае дополнительно назначается терапия глюкокортикостероидами в дозе эквивалентной 1-2 мг/кг метилпреднизолона в сутки. При ослаблении нежелательных реакций до 0-1 степени тяжести лечение возобновляется. Применение пембролизумаба следует отменить без возобновления и назначить глюкокортикостероидную терапию в дозе эквивалентной 2-4 мг/кг метилпреднизолона в сутки в случае:

- токсичность, связанная с лечением, не снижается до 0-1 степени тяжести в течение 12 недель после введения последней дозы пембролизумаба;
- повторное развитие любого нежелательного явления тяжелой степени;
- развитие иммуноопосредованных пульмонитов, нефритов, гепатитов 4 ст, инфузионных реакций 4 ст.

Ритуксимаб [137,139]

Внутривенное применение:

Стандартная дозировка препарата на разовое введение составляет 375 мг/м^2. Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1–4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекции или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апирогенными). Приготовленный инфузионный раствор стабилен в течение

12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С. Препарат вводят внутривенно, инфузионно (медленно), через отдельный катетер. Препарат нельзя вводить в/в болюсно или в виде в/в инъекций.

Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии — 50 мг/ч, в дальнейшем ее можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости — 400 мг/ч. Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Перед каждой инфузией ритуксимаба за 30-60 мин до введения необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например парацетамол или кетопрофен; антигистаминный препарат, например дифенгидрамин или клемастин; глюкокортикоид, например, дексаметазон). Стандартной премедикацией является введение кетопрофен 100 мг в/в капельно на 100 мл физ.раствора + клемастин 2 мг в/в капельно на 100 мл физ.раствора + дексаметазон 8 мг в/в капельно на 50 мл физ. раствора.

У большинства больных в ходе первой инфузии отмечается инфузионный симптомокомплекс от легкой до умеренной степени выраженности, заключающийся в появлении лихорадки и озноба/дрожи. Другими часто наблюдающимися инфузионными симптомами являются тошнота, зуд, ангионевротический отек, астения, гипотензия, головная боль, бронхоспазм, раздражение в горле, ринит, крапивница, сыпь, рвота, миалгия, головокружение, гипертензия. Как правило, эти реакции возникают в пределах 30–120 мин после начала первой инфузии и исчезают после замедления или прерывания введения препарата и проведения поддерживающих мероприятий (в т.ч. в/в введений физиологического раствора, клемастина/ дифенгидрамина, кетонала/парацетамола). Легкие или умеренно выраженные реакции могут быть устранены уменьшением скорости введения, которую можно вновь увеличить после исчезновения симптоматики. Пациентам, у которых развились инфузионные реакции 1-3 степени, следует снизить скорость введения при возобновлении инфузии. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции 4-й степени необходимо окончательно прекратить введение ритуксимаба и оказать необходимую экстренную помощь.

В связи с опасностью развития гипотензии рекомендуется отмена антигипертензивных препаратов за 12 ч до начала и на протяжении всего времени инфузии ритуксимаба.

Подкожное применение

Ритуксимаб в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» в дозировке 1400мг может применяться после внутривенного ведения полной первой дозы препараты, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом. Игла для подкожного

введения должна быть присоединена к шприцу непосредственно перед введением препарата для предотвращения возможной закупорки иглы. Препарат вводится в течение 5 минут подкожно в переднюю брюшную стенку, исключая места гематом, уплотнений, повышенной чувствительности, покраснений, родимые пятна, ткани рубцов. В случае прерывания инъекции ее можно возобновить в том же самом месте или, при необходимости, изменить место инъекции. Препарат в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» и другие препараты, также предназначенные для п/к введения, по возможности, следует вводить в разные места. Перед каждым применением препарата необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например парацетамол/кетопрофен; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин/клемастин). Если препарат применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

Приложение А3.4. Инфузионная терапия у гематологических пациентов

Особое место в сопроводительной терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями занимает инфузионная терапия (ИТ). Она используется почти у всех пациентов, находящихся на стационарном лечении. Однако некорректное ее применение может приводить к тяжелым осложнениям. Инфузионные растворы должны рассматриваться как лекарственные препараты со своими показаниями и противопоказаниями. Необходим обоснованный выбор типа раствора, его количества и темпа введения. Несмотря на накопленный опыт использования ИТ (первое сообщение о применении внутривенной инфузии раствора солей у больных холерой появилось почти 200 лет назад), концепции и схемы ИТ продолжают развиваться.

ИТ в гематологии используется для решения таких задач, как создание гемоделюции и форсированного диуреза для профилактики синдрома лизиса опухоли, возмещение жидкостных потерь в результате диареи, лихорадки, сепсиса, кровотечения, депонирования в полостях организма и коррекция электролитных расстройств.

Виды инфузионных растворов

Кристаллоиды и коллоиды – два основных типа растворов, которые используются для ИТ в медицине. Кристаллоиды – это растворы солей и глюкозы, которые могут легко премещаться за пределы сосудистого русла посредством диффузии в отличие от коллоидов, представляющие собой растворы крупных молекул (гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), альбумина), благодаря которым после инфузии преимущественно остаются в русле и

увеличивают коллоидно-осмотическое давление, тем самым удерживая жидкость в просвете сосуда. Однако коллоидные растворы (в частности растворы ГЭК первого и второго поколения) обладают более широким спектром побочных эффектов: нефротоксичность, способность вызывать гипокоагуляцию. Поэтому высокая способность удерживать жидкость в сосудистом русле в сочетании с потенциальной опасностью у коллоидов против низкой коллоидно-осмотической способности и относительной безопасности кристаллоидов являются предметом спора в выборе наилучшего типа раствора для инфузии. Но коллоиды и кристаллоиды не являются взаимоисключающими растворами, а используются в различных клинических ситуациях. Преимущественно для поддерживающей ИТ и при коррекции *дегидратации* в результате потери жидкости с перспирацией, лихорадкой, диареей, когда обезвоживаются все жидкостные пространства организма (сосудистое русло, интерстиций, внутриклеточная жидкость) используют сбалансированные кристаллоидные растворы. В экстренных ситуациях, например при массивном кровотечении (*гиповолемия*), когда требуется быстрое восполнение объема циркулирующей крови для поддержания гемодинамики и, соответственно, доставки кислорода тканям, используют комбинацию коллоидных и кристаллоидных растворов.

Изотонический 0,9% раствор натрия хлорида (0,9% NaCl), который исторически принято было называть физиологическим, таковым не является. Это связано с его высокой концентрацией ионов натрия 154 ммоль/л и хлорида 154 ммоль/л, что выше, чем в плазме здорового человека (см. таб. 1), и с отсутствием буфера. Поэтому инфузия изотонического раствора хлорида натрия может привести к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу с развитием хлорид-индуцированного спазма почечных капилляров с последующей острой почечной недостаточностью [140][140][140][140][140][140][140][140][140][140][140][140][140][1].

Введение 1000 мл 0,9% натрия хлорида увеличивает объем плазмы на 275 мл, а интерстициальной жидкости на 875 мл, суммарно 1100 мл (на 100 мл больше за счет диффузии воды из внутриклеточного пространства в интерстиций под действием концентрационного градиента, который создается ионами Na). Принимая во внимание побочные эффекты, следует избегать использования 0,9% NaCl для ИТ и применять его в качестве растворителя для фармакологических препаратов.

Сбалансированные кристаллоидные растворы (Стерофундин, Плазмалит, Рингер-лактат (таб.1)) обладают меньшим количеством побочных эффектов за счет снижения концентрации ионов натрия и добавления буфера в раствор, что частично решает проблемы периферических отеков: низкая концентрация ионов натрия в растворе не создает градиент для диффузии воды из внутриклеточного пространства, как это происходит при

использовании 0,9% натрия хлорида, а находящийся в растворе буфер предотвращает развитие ацидоза. Однако раствор Рингер-лактата является гипоосмолярным – 256 ммоль/л, что делает его непригодным для использования у пациентов с отеком головного мозга. В настоящее время раствор Рингер-лактата успешно применяется для коррекции гипернатриемии, инфузионной терапии во время лечения сепсиса, панкреатита и др.

Следует помнить, что у пациентов с циркуляторным шоком (тканевой гипоксией) и с заболеваниями печени лактат из раствора не будет метаболизироваться в анаэробных условиях до бикарбоната, что может приводить к гиперлактатаемии. Следует ограничивать проведение ИТ раствором Рингер-лактата у пациентов с циркуляторным шоком. Необходимо с осторожностью использовать раствор Рингер – Лактата для разведения эритроцитарной массы, так как находящийся в растворе кальций может связать цитрат (антикоагулянт для компонентов крови) и вызвать образование сгустков крови в пакете с компонентами крови.

Современные растворы, такие как *Стерофундин, Плазмалит* и др., содержат в себе меньшую концентрацию кальция за счет добавления ионов магния, а в качестве буфера – ацетат. Таким образом, у этих растворов также имеется ряд преимуществ перед изотоническим раствором натрия и раствором Рингер-лактат: более низкая концентрация хлорида уменьшает риск развития гиперхлоремического ацидоза, а применение ацетата в качестве буфера дает возможность применять эти растворы у больных с печеночной недостаточностью и циркуляторным шоком без риска ятрогенной гиперлактатемии. Эти растворы также подходят для проведения регидратации при снижении объема жидкости при диареи, рвоте, лихорадке.

Не рекомендуется использование изотонического раствора натрия хлорида у пациентов с гиперкалиемией и почечной недостаточностью (например, при синдроме лизиса опухоли) вместо сбалансированных кристаллоидных растворов, несмотря на наличие в составе последних ионов калия, так как ацидоз, возникающий при использовании 0,9% раствора натрия хлорида, может усугубить гиперкалиемию за счет трансклеточного сдвига калия, который происходит для поддержания электронейтральности плазмы во время ацидоза. Введение же сбалансированного кристаллоидного инфузионного раствора с концентрацией калия 4 ммоль/л больному с гиперкалиемией будет уменьшать концентрацию калия в сторону значения концентрации калия в вводимом растворе.

Растворы глюкозы в настоящее время для инфузионной терапии практически не применяются. Это связано как с побочными эффектами – гипергликемия и повышение концентрации лактата крови, так и с низкой волемической активностью 5% раствора глюкозы: при инфузии 1000 мл 5% раствора глюкозы только 100 мл остается в сосудистом

русле, объем жидкости в интерстициальном пространстве увеличивается на 250 мл, 650 мл раствора перемещается во внутриклеточное пространство.

Таблица 1. Кристаллоидные растворы

Компоненты	**Плазма**	**0,9% NaCl**	**Рингер-лактат**	**Плазмалит**
Натрий (ммоль/л)	135-145	154	130	140
Хлорид (ммоль/л)	98-106	154	109	98
Калий (ммоль/л)	3,5-5,0	-	4	5
Кальций (мг/дл)	3,0-4,5	-	4	-
Магний (ммоль/л)	0,7-1,2	-	-	3
Буфер (ммоль/л)	HCO^-_3 (22-28)	-	Лактат (28)	Ацетат (27) Глюканат (23)
Осмолярность (мОсм/л)	290	308	273	295

Показания к проведению инфузионной терапии

Основными показаниями для инфузионной терапии у пацментов с онкогематологическими заболеваниями (лейкозы, лимфомы) являются:

- Дегидратация, причинами которой могут быть диарея, перспирация (вследствие лихорадки), рвота, алиментарная недостаточность.
- Гиповолемия или дефицит объема циркулирующей крови (например, при кровотечении у гематологических пациентов).
- Проведение форсированного диуреза для профилактики синдрома лизиса опухоли.
- Проведение терапевтической гемоделюции (для лечения ишемических и тромботических осложнений).
- Коррекция электролитных нарушений.
- Дезинтоксикационная терапия.

Выбор инфузионных растворов [141]

Сбалансированные полиэлектролитные растворы применяются для коррекции дегидратации, форсированного диуреза, терапевтической гемоделюции.

Коллоидные растворы (такие как раствор альбумина), используются в сочетании с кристаллоидными для коррекции гиповолемии. Допустимо использовать только кристаллоидные растворы для коррекции гиповолемии легкой степени.

Для разведения лекарственных препаратов используется 0,9% раствор натрия хлорида, что исключает выпадения солей кальция в приготовленном растворе.

Объем инфузионной терапии определяется клиническими показаниями.

Алгоритм действия врача

1. Определение показаний для инфузионная терапии.
2. Выбор инфузионного раствора в зависимости от показаний.
3. Оценка волемического статуса пациента (оценка частоты сердечных сокращений, артериального давления, тургора кожи, влажности слизистых, темпа диуреза и др.). Центральное венозное давление (ЦВД) не является единственным показателем волемического статуса больного и часто может не отражать истинное состояние. Так, у больного с легочной гипертензией и гиповолемией ЦВД может превышать нормальные значения.
4. Обеспечение сосудистого доступа. Проведение инфузионной терапии и оценка ее эффекта (частота сердечных сокращений, артериальное давление, тургор кожи, влажность слизистых, темп диуреза и др.).

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

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у гематологических пациентов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов гематологическим пациентам проводят с целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежезамороженная плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, очищенные или генноинженерные препараты факторов свертывания или их комплексов, ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза, десмопрессин. Трансфузии СЗП показаны также для возмещения объема при проведении процедур плазмафереза при

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

Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)

Необходимые исследования до трансфузии

Всем гематологическим пациентам при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе АВ0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию. После первичного определения группы крови образец крови больного направляется в клинико-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, где проводят следующие подтверждающие исследования, с внесением в медицинскую документацию:

1. определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности;
2. определение антигена K;
3. скрининг аллоиммунных антител с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов;
4. определение антигенов эритроцитов C, c, E, e. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов C, c, E, e, K, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов C, c, E, e, K считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

Не допускается внесение в медицинскую документацию результатов указанных выше исследований на основании данных медицинской документации, оформленной

иными медицинскими организациями, в которых больному ранее была оказана медицинская помощь или проводилось медицинское обследование.

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе АВ0, резус-принадлежности и К. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов С, с, Е, е, C^W.

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

1. посттрансфузионные осложнения в анамнезе
2. беременность
3. рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе
4. аллоиммунные антитела.

Индивидуальный подбор не отменяет постановку пробы на совместимость на плоскости при комнатной температуре и биологическую пробу врачом, проводящим трансфузию.

При определении показаний к трансфузиям компонентов донорской крови обязательно проводятся следующие лабораторные исследования:

1. Перед трансфузией клеточных компонентов донорской крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов) - общий (клинический) анализ крови
2. Перед трансфузией СЗП, криопреципитата и криосупернатантной плазмы - коагулограмма.
3. После трансфузии компонентов крови

<u>Показания к переливанию ЭСК</u>

- Пациентам с хронической анемией переливание показано при уровне гемоглобина < 60 г/л. В данном случае переливание донорских эритроцитов проводится только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии.
- Пациентам с сепсисом, ишемической болезнью сердца (в том числе, инфарктом миокарда, стенокардией напряжения), миокардитом и другими кардиопатиями трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина < 100 г/л.
- Пациентам старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л.
- Беременным пациенткам с заболеваниями системы крови рекомендовано обеспечивать уровень гемоглобина в крови не менее 80 г/л.

<u>Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери</u>

- Кровопотеря, составляющая 15—30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях.
- Уровень гемоглобина ниже 70—90 г/л при активном кровотечении.
- Уровень гемоглобина < 100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов
- Рекомендуется соблюдение формулы 1:1:1, обозначающей должное соотношение эритроцитов, СЗП и тромбоцитов.

Трансфузии концентрата тромбоцитов

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет $10x10^9$/л при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например, установка центрального венозного катетера (ЦВК), являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови 20-$30x10^9$/л и ниже, а перед люмбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до $50x10^9$/л.

При некоторых гематологических заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском геморрагических осложнений, пороговый уровень тромбоцитов должен быть увеличен. Так, у всех пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) пороговый уровень тромбоцитов увеличен до $50x10^9$/л, поскольку ОПЛ характеризуется тяжелым геморрагическим синдромом и избыточным активированным фибринолизом; у беременных пациенток с другими опухолевыми гематологическими заболеваниями пороговый уровень тромбоцитов составляет $30x10^9$/л.

Переливание тромбоцитов не показано при тромбоцитопении иммунного генеза, за исключением случаев, когда оно необходимо по жизненным показаниям при развившемся кровотечении. При тромбоцитопатиях трансфузия тромбоцитов также рутинно не показана, и осуществляется только в неотложных ситуациях: при массивных кровотечениях, операциях, родах.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с профилактической целью приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза	Менее 10×10^9/л	При синдроме повышенного потребления тромбоцитов* данный порог необходимо повысить
Установка ЦВК	Менее 30×10^9/л	-
Люмбальная пункция	Менее 50×10^9/л	-
Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства	Менее 50×10^9/л	Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется массой тела пациента, а количество трансфузий — объемом операции
Беременные	Менее 30×10^9/л	-
Пациенты с ОПЛ	Менее 50×10^9/л	-
ДВС-синдром	Менее 50×10^9/л	Как часть основной терапии ДВС-синдрома

* Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с лечебной целью.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. 2).

Таблица 2. Шкала кровотечений по ВОЗ

1 степень (не требует трансфузии)
Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта Петехии менее 2 мм Пурпура менее 2,54 см в диаметре Экхимозы (очаги менее 10 см в диаметре) Ротоглоточные кровотечения Кровоизлияния в конъюнктиву Носовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательства Аномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки)

2 степень (в основном не требуют трансфузии)
Экхимозы (более 10 см в диаметре) Гематомы Носовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампонады Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения Аномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки) Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровью Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния
3 степень (требуют трансфузии)
Мелена Рвота с кровью Кровохарканье Гематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания Аномальные маточные кровотечения Стул с кровью Носовое кровотечение Ротоглоточное кровотечение Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани
4 степень (требуют трансфузии)
Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зрения Нефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикой Фатальные кровотечения вне зависимости от источника

Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета 50-70х10^9 тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или 200-250х10^9 тромбоцитов на 1м^2 поверхности тела реципиента.

Оптимальная доза для лечебных трансфузий — спорный вопрос; на основании общего консенсуса, терапевтические трансфузии должны увеличить количество тромбоцитов до уровня, обеспечивающего адекватный гемостаз.

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов

Клиническими критериями эффективности трансфузии концентрата тромбоцитов являются прекращение или уменьшение выраженности спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых.

Лабораторными критериями эффективности переливания тромбоцитов являются увеличение количества циркулирующих тромбоцитов — абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ) или скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ) через 1 час и 18—24 ч после окончания трансфузии, а также показатели максимальной амплитуды на тромбоэластограмме.

Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил $10x10^9$/л от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ):

СПТ = (АПТ х площадь поверхности тела, $м^2$) / количество перелитых тромбоцитов х 10^{11}

Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 час составил > 7,5 РЕ, а СПТ через 24 ч > 4,5 РЕ. В случае неэффективности трансфузий необходимо определить возможные причины. При возникновении рефрактерности к трансфузиям или наличия в анамнезе посттрансфузионных реакций и осложнений показан индивидуальный подбор тромбоцитов донора, применение плазмафереза (см. Приложение «Лечебный цитаферез и плазмаферез при гематологических заболеваниях»).

Трансфузии СЗП

Показания к переливанию СЗП:

- Экстренная реверсия действия непрямых антикоагулянтов (варфарин); переливают СЗП из расчета 5—8 мл/кг.
- Коррекция дефицита известного фактора свертывания, для которого нет в наличии специфического концентрата. Для достижения 30% концентрации факторов в плазме необходимо переливать СЗП в количестве 10—15 мл/кг.
- Коррекция геморрагического синдрома при увеличении (> 1,5 раз по сравнению с нормой) ПВ или АЧТВ.
- Возмещение объема при проведении плазмафереза.
- Дефицит антитромбина III в ходе терапии аспарагиназой. СЗП вводят в дозе 3—3,5 мл/кг/сут.
- Ингибиторная форма гемофилии А и массивные кровопотери. Показано переливание криосупернатантной плазмы (плазма со сниженной концентрацией фактора VIII).

Показания к переливанию криопреципитата

- Операции или роды у пациентов с болезнью Виллебранда (при отсутствии эффекта десмопрессина).
- Гипофибриногенемия (< 1 г/л).
- Болезнь Виллебранда с геморрагическими осложнениями.
- Периоперационный период или массивные кровотечения при уровне фибриногена < 1,5 г/л.

Расчетная доза криопреципитата составляет 1 ед на 5 кг массы тела пациента или 15—20 ед при массе тела 70 кг. В 1 единице содержится: фибриногена не менее 140 мг, FVIII — не менее 70 МЕ.

Качество компонентов крови, применяемых при сопроводительной терапии гематологических пациентов

При гематологических заболеваниях с известными показаниями к неоднократным трансфузиям компонентов крови (лейкозы, лимфомы, миелодиспластические синдромы, апластическая анемия и др), с целью профилактики нежелательных реакций и осложнений, связанных с трансфузиями, рекомендуется использование компонентов крови со следующими характеристиками:

- Лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до 1 х 10^6 клеток.
- Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25—50 Гр).
- Ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов.
- После исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.
- С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:
- Инактивация патогенов в концентрате тромбоцитов.
- Применение добавочных растворов для замещения донорской плазмы в концентрате тромбоцитов.
- Расширение спектра тестируемых маркеров вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус гепатита В, Т-лимфотропный вирус человека и другие).

Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией приведены в табл. 3.

Таблица 3. Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией (переливанием) компонентов донорской крови

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких (синдром TACO, от transfusion associated circulatory overload)	Перегрузка объемом	Симптоматическая терапия отека легких	
Острое обусловленное трансфузией повреждение легких (синдром TRALI, от transfusion-related acute lung injury)	Наличие донорских антилейкоцитарных антител в крови реципиента	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, по 4—8 мг) Симптоматическая терапия отека легких	Обязательные: рентгенография органов грудной клетки Дополнительные: 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,	Крапивница: наличие антител к белкам плазмы	Антигистаминные препараты (клемастин, 2%, 2 мг, или другой препарат с	

анафилактический шок и др.)		аналогичным действием)	
	Анафилактический шок: первичный иммунодефицит IgA у реципиента	Противошоковая терапия	Дополнительные: оценка уровня сывороточного IgA у реципиента
Пострансфузионная артериальная гипотония (HTR, от post-transfusion hypotension)	Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина	Симптоматическая терапия, в тяжелых случаях — применение вазопрессоров	
Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (FNHTR, от febrile non-hemolytic transfusion reaction)	Секреция цитокинов 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 (AHTR, от acute hemolytic transfusion reaction)	Иммунная реакция: наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (АВО, резус-фактор и другая несовместимость)	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию Дополнительные: прямая проба

		Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Кумбса, оценка химеризма эритроцитов в периферической крови реципиента
	Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами		Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию
Отсроченный гемолиз (DHTR, от delayed hemolytic transfusion reaction)	Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии —	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию; прямая проба Кумбса Дополнительные: выявление антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью

		плазмаферез и гемодиализ	
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
Посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (TA-GVHD, от transfusion-associated graft-versus-host-disease)	Введение иммунокомпетентных клеток донора (Т-лимфоцитов) иммунокомпрометированному реципиенту приводит к их пролиферации и дифференцировке в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены I и II классов (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг) Характерны кожная эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией	Глюкокортикоиды	Обязательные: общий и биохимический (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень билирубина) анализ крови, коагулограмма (уровень фибриногена), биопсия кожи с гистологическим исследованием (при наличии кожной эритемы) Дополнительные: исследование химеризма лейкоцитов; УЗИ брюшной полости

	Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии		
Пострансфузионная пурпура (PTP, от post-transfusion purpura)	Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-HPA) через 5—12 дней после трансфузии, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом	Глюкокортикоиды	Обязательные: общий анализ крови, выявление антилейкоцитарных аллоантител (анти-HLA) в сыворотке Дополнительные: выявление антитромбоцитарных антител (анти-HPA) в сыворотке
Другие	Септический шок при переливании инфицированного компонента крови	Антибактериальная терапия широкого спектра действия, противошоковая терапия	Обязательные: бактериологическое исследование крови
	Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов	Комплексообразующие средства (деферазирокс, 15—20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием)	Обязательные: определение уровня ферритина в сыворотке (не должен превышать 1000 мкг/л)

* Контейнер с компонентом крови, при трансфузии которого возникла реакция или осложнение, передается в установленном порядке для оценки параметров качества и безопасности.

Степень тяжести посттрансфузионных реакции и осложнений можно определить по шкале, приведенной в табл. 4.

Таблица 4. Шкала степени тяжести реакции или осложнения

Категория	Определение
0	Реакции и осложнений нет

1	Легкой степени: температура < 38°С, другие незначительные симптомы, без долгосрочных патологических последствий. Не требует терапевтического вмешательства
2	Средней степени: симптомы, требующие терапевтического вмешательства, стабильные гемодинамические и вентиляционные показатели, возможны долгосрочные последствия (например, аллосенсибилизация в качестве причины рефрактерности к трансфузиям)
3	Тяжелой степени (непосредственная угроза жизни реципиента): нестабильные гемодинамические и вентиляционные показатели
4	Смерть от осложнения, выявленного в первые 24 часов после трансфузии

Премедикация перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация. Алгоритм выбора премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови приведен в табл.5.

Таблица 5. Выбор премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
А. Пациент без трансфузий донорской крови и/или её компонентов в анамнезе		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Б. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов без реакций или осложнений в анамнезе*		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
В. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов с реакциями или осложнениями на в анамнезе		
I. Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести		
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 *соотнести* потенциальные *риск и* и ожидаемую *пользу*). 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 *соотнести* потенциальные *риск и* и ожидаемую *пользу*). Уменьшение скорости трансфузии.
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
III. Отсроченная серологическая трансфузионная реакция: установленное наличие антиэритроцитарных антител: положительная непрямая проба Кумбса при определении индивидуальной совместимости крови донора и реципиента в лаборатории иммуногематологии или если таковая не проводилась, ЛИБО предполагаемое - при эритроцитарном химеризме		
Отсроченная серологическая 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, свежезамороженная плазма, криопреципитат, криосупернатант	10 мл 10% кальция глюконата в 500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
V. Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»		
Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
VI.Посттрансфузионная пурпура: наличие антилейкоцитарных и (или) специфических антитромбоцитарных антител, рефрактерность к трансфузиям тромбоцитсодержащих сред		
Посттрансфузионная пурпура	Индивидуально подобранный концентрат тромбоцитов методом адгезии на твердой	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно

	фазе / в лимфоцитотоксическом тесте	
	Концентрат тромбоцитов с невозможностью проведения индивидуального подбора	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. Индивидуально рассмотреть возможность разового введения глюкокортикостероидов** с целью снижения дальнейшей аллоиммунизации и уменьшения выраженности возможной посттрансфузионной реакции или осложнений на данную трансфузию (следует *соотнести* потенциальные *риск и* и ожидаемую *пользу*).
	Другие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно

* Предшествующие реакции и осложнения, связанные с трансфузией донорской крови и (или) ее компонентов, не влияющие на объем последующей премедикации при проведении трансфузионной терапии:

- Иммунные:

1) Обусловленное трансфузией острое повреждение легких
2) Обусловленная трансфузией одышка

- Неиммуные:

1) Обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка
2) Посттрансфузионная гипертензия
3) Острый неиммунный гемолиз
4) Септический шок
5) Хроническая перегрузка железом

** Решение вопроса о введении глюкокортикостероидов и выбор дозы зависит от выраженности посттрансфузионной реакции или осложнения в анамнезе, степени тяжести сопутствующей патологии – инфекционные осложнения (особенно в период глубокой нейтропении), сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие. Глюкокортикостероидные препараты в эквивалентных дозировках, применяемые в качестве премедикации перед трансфузией: 10-50 мг преднизолона, либо 2-6 мг дексаметазона, либо 25-100 мг гидрокортизона, либо 62,5-250 мг метилпреднизолона.

Лечебный плазмаферез в терапии рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов

Если с помощью индивидуального подбора донорских тромбоцитов не удаётся получить достаточный прирост тромбоцитов и клинический эффект от трансфузий концентрата тромбоцитов, то для улучшения эффективности индивидуального подбора пары «донор-реципиент» к терапии добавляют процедуры плазмафереза. В основе развивающейся рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов лежит аллосенсибилизация реципиента лейкоцитарными и тромбоцитарными антигенами

донорских клеток крови. В этом случае целью проведения ПА является уменьшение концентрации циркулирующих аллоантител и иммунных комплексов.

Для преодоления рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов в большинстве случаев достаточно провести 5-6 процедур (от 2 до 15 процедур) ПА в сочетании с индивидуальным подбором тромбоцитов.

- ПА проводятся 2-3 раза в неделю с интервалом 2-3 дня.
- Объём удаляемой плазмы: за одну процедуру удаляется 0,5 ОЦП, в среднем 1500 мл (1000 – 2000 мл).

С целью предупреждения дополнительной аллоиммунизации антигенами донорских клеток крови и белками донорской плазмы замещение объёма удалённой плазмы проводится 5%, 10%, 20% раствором альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.

Соотношение раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка ≥ 65г/л:

- Альбумин 5% - (500мл – 1000мл) в среднем 800 мл;
- Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500 – 1000 мл).

<u>Методические аспекты проведения ПА при тромбоцитопении, рефрактерной к трансфузиям концентрата тромбоцитов:</u>

1. При наличии глубокой тромбоцитопении (≤ $20x10^9$/л) перед началом проведения процедуры ПА необходимо провести трансфузию 4 – 6 доз тромбоцитов, заказать концентрат тромбоцитов для трансфузии после окончания процедуры ПА.
2. После проведённой процедуры ПА уровень общего белка плазмы должен быть ≥ 50г/л; если уровень общего белка плазмы будет меньше, то требуется дополнительное введение альбумина.
3. После каждых 2 – 3 процедур ПА необходим контроль уровня сывороточного белка и коагулограммы для исключения дефицита факторов свёртывания крови и развития геморрагического синдрома. При сохранении дефицита факторов свёртывания крови замещение объёма удалённой плазмы надо проводить СЗП + р-ром 5% альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.
4. Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка ≥ 65г/л
   - СЗП – в среднем 500 мл (500 – 1000 мл);
   - Альбумин 5% 200 – 300мл (10 - 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 ≤ 55г/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 А3.6. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга

Пункционное (стернальная пункция, аспирация костного мозга) и биопсийное (трепанобиопсия, биопсия костного мозга) исследования костного мозга — это диагностические методы, позволяющие получить образец тканей костного мозга из грудины или костей таза, путем аспирации и чрескожной трепанобиопсии.

С помощью аспирационной биопсии (пункции) получают образцы костного мозга для морфологической оценки клеточного состава и, при необходимости, дополнительных исследований – иммунофенотипический анализ методом проточной цитометрии, цитогенетические, молекулярные и другие исследования. Биопсия костного мозга (трепанобиопсия) дополнительно позволяет получить при гистологическом исследовании более подробную информацию о клеточности костного мозга, его морфологическом составе, особенностях стромы, детально охарактеризовать клеточные популяции, в том числе, с помощью иммуногистохимического исследования.

Процедуры аспирационного и биопсийного исследования костного мозга являются рутинными и проводятся в амбулаторных и стационарных условиях. Для выполнения пункции костного мозга применяются одноразовые или многоразовые стерилизуемые иглы. Трепанобиопсия костного мозга выполняется одноразовой или многоразовой стерелизуемой иглой Jamshidi или иглой сходной с ней конструкции.

При выполнении процедур взятия костного мозга для исследований редко возможны осложнения. Так, частота возникновения осложнений биопсии костного мозга по данным Британского общества гематологов за период 7 лет (1995—2001 гг.) составила 0,05% (26 / 54890, в том числе, 2 фатальных – сепсис, массивное кровотечение). В спектре осложнений

наиболее частыми были: кровотечения (в том числе развитие массивных ретроперитонеальных гематом), поломка инструмента, инфекционные осложнения. Факторами риска развития кровотечения являлись проводимая больному терапия антикоагулянтами и антиагрегантами, миелопролиферативный или миелодиспластический синдромы, сопровождающиеся дисфункцией тромбоцитов, коагулологические нарушения, тромбоцитопения.

Показания к выполнению пункционного (аспирационного) исследования костного мозга [142]

- Дифференциальная диагностика гематологических заболеваний: острых и хронических лейкозов, миелодиспластических синдромов, миелопролиферативных и лимфопролиферативных заболеваний, множественной миеломы и других плазмоклеточных заболеваний, апластической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.
- Оценка состояния миелопоэза при цитопении (одно-, двухростковой или панцитопении) невыясненной этиологии.
- Оценка состояния миелопоэза при наличии незрелых клеток в периферической крови, особенно бластов; при лейкоцитозе невыясненной этиологии; при моноклональной гаммапатии.
- Оценка миелопоэза при макроцитарной анемии (вследствие недостаточного поступления или нарушения всасывания таких веществ как медь, цинк, витамин B_{12} или фолиевая кислота).
- Дифференциальная диагностика при лихорадке неясного генеза в сочетании с увеличением размеров селезенки и/или лимфоузлов или без их увеличения.
- Мониторинг эффективности лечения различных заболеваний системы крови.
- Оценка восстановления гемопоэза после трансплантации гемопоэтический стволовых клеток (ТГСК).
- В составе комплексного обследования при негематологических заболеваниях, например, у больных с ВИЧ-инфекцией и СПИДом.
- Дифференциальная диагностика болезней накопления и других метаболических заболеваний.
- Определение степени повреждения костного мозга у пациентов, подвергшихся воздействию радиации, наркотиков, химических веществ и других миелотоксических веществ (в том числе лекарственных средств).

- Диагностика (иногда, в составе комплексной диагностики) железодефицитной анемии, полицитемии, тромбоцитозов и инфекционного мононуклеоза.

При невозможности получить при пункции костного мозга адекватный диагностический материал («сухой» аспират), после повторной попытки показано выполнение трепанобиопсии костного мозга с приготовление отпечатков трепанобиоптата.

Показания к выполнению биопсийного исследования костного мозга (трепанобиопсии) [142]

- Диагностика и определение распространенности (стадии) при первичной диагностике и/или при рецидиве заболевания, а также оценка эффективности терапии при различных онкогематологических заболеваниях (лимфопролиферативные заболевания, в том числе хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы, волосатоклеточный лейкоз; хронические миелопролиферативные заболевания, в том числе истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, системный мастоцитоз; множественная миелома и прочие плазмоклеточноые неоплазии).
- Диагностика и оценка эффективности лечения апластической анемии, миелодиспластических синдромов, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, острых лейкозов и при других гематологических заболеваниях/состояниях.
- Диагностика, определение распространенности (стадии), оценка метастатического поражения и эффекта лечения солидных опухолей (нейробластома, рабдомиосаркома, примитивные нейроэктодермальные опухоли, саркома Юинга и другие).
- Мониторинг эффективности лечения или оценки прогрессирования заболеваний системы крови.
- Оценка миелопоэза до и после выполнения трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток (ТКМ / ТГСК).
- Обследование больных с предполагаемым первичным амилоидозом и заболеваниями костной ткани.
- Оценка состояния миелопоэза при цитопении, тромбоцитозе, лейкоцитозе, анемии, изменениях состава лейкоцитов (лейкоцитарная формула), и для диагностики перегрузки железом.

- Оценка состояния миелопоэза и вовлечения костного мозга при инфекционных заболеваниях (например, при грибковых, микобактериальных инфекциях, в том числе при туберкулезе и других гранулематозных процессах, в также при гистоплазмозе и лейшманиозе).
- Оценка состояния миелопоэза и вовлечения костного мозга при болезнях накопления (например, болезнь Нимана—Пика и болезнь Гоше) и гранулематозных заболеваниях (например, саркоидоз).

Противопоказания для выполнения биопсийного исследования костного мозга [142]

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 [142]

- 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 [142]

- Кровотечение (раннее и/или отсроченное), особенно при тромбоцитопении и/или наличии нарушений свертывания крови.

- Инфекция, особенно в условиях иммунодефицита и нейтропении.
- Длительный болевой синдром и дискомфорт в месте биопсии.
- Переломы кости.
- Поломка инструмента.
- Сквозное ранение органов средостения при выполнение стернальной пункции.
- Анафилактические реакции (на анестетики).

При выполнении стернальной пункции, из-за тонкой структуры кости грудины в области пункции (толщина ~ 1 см у взрослых), возможно сквозное проникновение в средостение с возможным повреждением органов средостения и развитием медиастинита, пневмоторакса, травмы и тампонады сердца. Для профилактики данного осложнения необходимо использовать стернальные иглы с ограничителем.

Ряд осложнений может быть обусловлен некоторыми анатомическими особенностями больного. Так у больных с ожирением выше вероятность развития осложнений, также осложнять проведение процедуры могут сопутствующие заболевания, влияющие на плотность костной ткани (например, остеопороз и резорбция кости). Для минимизации риска развития локальных и генерализованных инфекций, необходимо использовать только стерильный инструмент и строго соблюдать все правила асептики и антисептики. Основными способами профилактики геморрагических осложнений является коррекция тромбоцитопении и коагулологических нарушений перед выполнением процедуры и контроль параметров гемостаза и состояния больного в раннем периоде после биопсии. При своевременном грамотном вмешательстве осложнения процедур исследования костного мозга (пункция, биопсия) курабельны.

При развитии осложнений биопсийного исследования необходимо связаться с врачом, выполнившим процедуру, тактика терапии осложнения должна быть согласована с гематологом.

Односторонняя и двусторонняя биопсия подвздошной кости

Выполнение двусторонней биопсии подвздошной кости увеличивает вероятность выявления очаговых поражений костного мозга при подозрении на метастатическое поражение при солидных опухолях, лимфопролиферативных заболеваниях, которые при односторонней биопсии могут быть не выявлены. Выполнение билатерального биопсийного исследования костного мозга также показано для более детальной оценки клеточности и наличия фиброза стромы при диагностике апластической анемии и миелодиспластических синдромов [143].

Выполнение одностороннего биопсийного исследования подвздошной кости считался достаточным в большинстве случаев при множественной миеломе и хронических миелопролиферативных заболеваниях.

В настоящее время, с учетом применения в диагностике и стадировании лимфом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), с возможностью оценки ПЭТ-позитивного вовлечения костной ткани, указывающего на наличие поражения костного мозга, билатеральная биопсия при лимфомах, возможно, будет выполняться реже.

Необходимая документация

Перед началом выполнения процедуры пациенту (доверенному лицу или опекуну) врач объясняет показания для ее выполнения, ожидаемые результаты и возможные осложнения и риски (включая риск инфицирования, кровотечения, болевого синдрома, образования рубцов и вероятность получения неинформативного материала), отвечает на возникающие у больного вопросы. После этого пациент (доверенное лицо или опекун) подписывает информированное согласие, которое прилагается к медицинской документации и протоколу выполнения процедуры. Факт выполнения процедуры фиксируется в процедурном журнале за подписью врача, выполнявшего процедуру с указанием даты, времени, вида и локуса биопсийного исследования и возникших осложнений процедуры.

Техника выполнения пункции (аспирации) костного мозга из грудины (стернальной пункции) [142]

1. Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых больным препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), наличие сопутствующих заболеваний, остеопороза. При невозможности выполнения местной анестезии, пункция может быть выполнена как без анестезии, так и под общей анестезией.
2. Тромбоцитопения не является противопоказанием для проведения пункции костного мозга, однако при наличии развернутого геморрагического синдрома желательно предварительно выполнить заместительные трансфузии тромбоконцентратов и, при необходимости, свежезамороженной плазмы и/или криопреципитата.

3. Аспирация костного мозга может выполняться из области рукоятки грудины или тела грудины на уровне III—IV ребра, избегая область сочленения рукоятки и тела грудины (по методу Аринкина), или из гребня подвздошной кости.
4. При выполнении стернальной пункции (по методу Аринкина) больного укладывают на манипуляционный стол на спину. Для облегчения выполнения процедуры можно приподнять грудную клетку, поместив под лопатки больного валик.
5. При применении инфильтрационной анестезии выполняется обезболивание кожи («лимонная корочка») с дальнейшей послойной инфильтративной анестезией вплоть до надкостницы и под надкостницу — 2,0% раствором лидокаина или 0,25—0,5% раствором новокаина (анестетик выбирается с учетом аллергологического анамнеза) 1,0—2,0 мл. Использование 10% лидокаина недопустимо для местной анестезии в виду возможности некротизирования тканей.
6. Пункция костного мозга выполняется иглой Кассирского или иглой сходной с ней конструкции.
7. Ограничитель устанавливается с учетом возраста, выраженности подкожно-жировой клетчатки пациента из расчета, чтобы игла, пройдя мягкие ткани, продвинулась на 5 мм. При этом конец иглы, проколов наружную пластинку грудины, окажется в полости грудины.
8. Игла направляется перпендикулярно поверхности кости и вкалывается быстрым и четким движением на уровне одного из межреберий (I—III). Это момент ощущается врачом как «провал».
9. Игла должна быть неподвижно фиксирована в грудине.
10. После извлечения мандрена к игле присоединяют шприц и производят аспирацию костного мозга.
11. Из полученного пунктата готовят мазки и направляют материал на различные исследования.
12. Первые 0,5 мл костномозговой взвеси используют для приготовления мазков, которые направляются на:
    - цитологическое исследование;
    - цитохимическое исследование.
13. При необходимости остальную костномозговую взвесь помещают:
    - в пробирки с консервантом ЭДТА для проведения исследований:
        i. иммунофенотипическое исследование;
        ii. молекулярное исследование (методом ПЦР).

- в пробирки с литиевой солью гепарина для цитогенетического (кариологического) исследования.

14. После окончания процедуры аспирации иглу извлекают из грудины и на место пункции накладывают асептическую повязку.
15. Возможно приготовление гистологического препарата из аспирата костного мозга («крошка») – это так называемый clot (сверток, сгусток) аспирата, содержащий частицы костного мозга. Сформировавшийся сгусток помещают в 10% раствор формалина и направляют на гистологическое исследование, которое может быть выполнено в более короткие сроки, чем исследование трепанобиоптата, поскольку не требует выполнения декальцинации кости.

Техника выполнения процедуры трепанобиопсии костного мозга [142]

1. Во время проведения процедуры врач должен комментировать все свои действия и предупреждать пациента обо всех ощущениях, которые могут ее сопровождать.
2. Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), наличие сопутствующих заболеваний, остеопороза. При невозможности выполнения местной анестезии, трепанобиопсия может быть выполнена под общей анестезией.
3. При наличии тромбоцитопении, коагулологических нарушений и геморрагического синдрома перед началом процедуры необходимо выполнить трансфузии тромбоконцентратов и скорректировать коагулологические нарушения трансфузиями СЗП и/или криопреципитата.
4. Трепанобиопсия костного мозга выполняется иглой Jamshidi — цилиндрической иглой длиной не более 15 см, дистальная часть которой имеет коническое сужение наружного контура и внутренней полости. Игла заканчивается остро заточенным срезом. Внутрь иглы помещается стилет-обтуратор, имеющий срез, плоскость которого совпадает со срезом иглы Jamshidi.
5. Трепанобиопсию проводят в области задней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей (spina iliaca posterior superior). В особых случаях (см. ниже) — в области передней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей.
6. Пациента располагают в одном из положений:
    - лежа на животе;
    - сидя спиной к врачу, туловище несколько приведено к бедрам, для упора на колени можно положить подушку, ноги пациента стоят на скамейке;

- лежа на боку, ноги согнуты в коленях и приведены к груди, спина несколько согнута;
- в исключительных случаях (крайне тяжелое состояние пациента, искусственная вентиляция легких, поздние сроки беременности, ожирение и др.), когда ни одно из этих положений невозможно, манипуляцию выполняют в положении лежа на спине и трепанобиопсию проводят в переднюю верхнюю ость подвздошной кости.

7. Чаще всего при выполнении трепанобиопсии пациент находится в сознании. При невозможности выполнения местной анестезии пункция может быть выполнена под общей анестезией. В педиатрической практике манипуляцию проводят под наркозом.
8. Пальпацией гребня задней верхней ости подвздошной кости и крестцово-подвздошного сочленения выполняется выбор места трепанобиопсии.
9. Обработка кожи растворами антисептиков, как для оперативного вмешательства.
10. Обезболивание кожи («лимонная корочка») и далее послойная анестезия тканей вплоть до надкостницы и поднадкостнично — 2% раствор лидокаина или 0,25—0,5% раствор новокаина (выбранным с учетом аллергологического анамнеза) 4,0—6,0 мл. Использование 10% лидокаина недопустимо для местной анестезии в виду возможности некротизирования тканей.
11. Анестезия наступает не ранее через 1 мин после инфильтрации надкостницы раствором анестетика.
12. Выполняют разрез кожи длиной около 3 мм скальпелем с узким лезвием, однако возможно прохождение кожи и тканей до надкостницы иглой для трепанобиопсии с вставленным стилетом-обтуратором без выполнения кожного разреза.
13. Через кожный разрез / прокол вводят иглу Jamshidi со стилетом-обтуратором, зафиксированным внутри иглы, и продвигают сквозь мягкие ткани до надкостницы. Игла вращательно-поступательными движениями с некоторым усилием должна быть направлена с небольшим отклонением латерально и кзади. Одноразовые иглы исключительно острые и не требуют прикладывания усилий. Вращательные движения вокруг оси иглы должны совершаться попеременно по и против часовой стрелки не более чем на 120° в ту и другую сторону. Проникновение через кортикальную пластинку воспринимается врачом как ощущение «провала» в ткань меньшей плотности.
14. После того как кортикальная пластинка пройдена, вынимается из иглы Jamshidi стилет-обтуратор и вращательно-поступательным движением углубляется в кость на

3—4 см. Продвижение иглы Jamshidi в толще губчатой кости может сопровождаться для больного неприятными ощущениями с иррадиацией в бедро, о чем необходимо предупредить пациента.

15. Для отделения от костного массива столбика, вырезанного иглой и находящегося в ее просвете, его основание необходимо «подрезать». Чтобы это сделать, нужно несколько раз повернуть иглу в одном и другом направлении вокруг оси. Далее иглу медленно извлекают вращательно-поступательными движениями.
16. После извлечения иглы стержнем-толкателем трепанобиоптат длиной 3—4 см (из передней верхней ости подвздошной кости) и более, иногда до 5–6 см (из задней верхней ости подвздошной кости) выталкивается в обратном направлении от острия к рукоятке, то есть через отверстие рукоятки инструмента.
17. После выполнения трепанобиопсии через этот же кожный разрез можно получить аспират костного мозга, пропунктировав заднюю верхнюю ость подвздошной кости в стороне от трепанационного отверстия. Практически все иглы для трепанобиопсии костного мозга имеют со стороны рукоятки коническую втулку, которая позволяет присоединить шприц для создания разрежения в просвете иглы и аспирации костного мозга. Пользоваться иглой Jamshidi для аспирации не очень удобно, лучше применять специальные, более тонкие и короткие иглы. Для этого необходимо через уже существующий разрез кожи пройти аспирационной иглой до кости и, сместив иглу вместе с мягкими тканями, снова выполнить пункцию кортикальной пластинки на некотором удалении (1,5 см) от первого сделанного отверстия, после чего аспирировать костный мозг для исследований, как указано выше.
18. В случае невозможности получения аспирата костного мозга выполняют отпечатки трепанобиоптата методом «прокатывания» столбика между двумя предметными стеклами.
19. Столбик трепанобиоптата помещают в емкость с физиологическим раствором или 10% раствором формалина и направляют в лабораторию на гистологическое и, при необходимости, иммуногистохимическое исследования.
20. По окончании манипуляции на кожу накладывают асептическую повязку (наклейку), рекомендуется приложить хладоэлемент на 10-15мин во избежание образования гематомы.
21. Пациент должен провести под наблюдением медицинского персонала 2—3 часа после процедуры.
22. В первые сутки после выполнения трепанобиопсии больному необходимо избегать физических нагрузок и выполнения работ, связанных с повышенным вниманием (в

том числе управление автотранспортным средством). Повязку необходимо сохранять в течение 1-2 суток, при необходимости осуществляется замена повязки с обработкой кожи вокруг места биопсии антисептиками. При гигиенических процедурах пациент должен избегать намокания повязки.

23. На следующий день после выполнения манипуляции медицинскому персоналу необходимо проконтролировать состояние пациента (при выполнении манипуляции в амбулаторных условиях - возможно по телефону).

Приложение А3.7. Обеспечение сосудистого доступа

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

Выделяют следующие особенности сосудистого доступа в гематологии: необходимость только внутривенного введения многих лекарственных препаратов, массивность инфузионных программ сдавление крупных венозных сосудов увеличенными лимфатическими узлами и/или опухолевой массой, как с внутригрудным, так и с внутрибрюшным поражением, что значительно затрудняет задачу обеспечения сосудистого доступа [144], высокий риск геморрагического синдрома (врожденные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопения), тромбоза, большая продолжительность лечения. В общей сложности, в надежном сосудистом доступе онкогематологические пациенты нуждаются от нескольких месяцев до года, как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Использование с этой целью периферического венозного доступа неприемлемо, поскольку большинство вводимых растворов обладает раздражающим действием (везиканты, ирританты, эксфолианты) и экстравазация таких препаратов в подкожную клетчатку может привести к ее некрозу [145]. Помимо этого, у многих больных вследствие проводимой ранее химиотерапии нередко отсутствуют доступные периферические вены.

Показания к катетеризации центральных вен.

- ограниченный доступ к периферическим венам,
- необходимость проведения химиотерапии или парентерального питания, массивная инфузионная терапия,
- необходимость мониторинга гемодинамики (центральное венозное давление),

- необходимость мониторинга давления в легочной артерии,
- установка кардиостимулятора,
- необходимость проведения заместительной почечной терапии.

Противопоказания к катетеризации центральных вен

- Абсолютные:
  - воспаление в планируемом месте доступа
  - недавно проведенное оперативное вмешательство в месте доступа
- Относительные
  - выраженный геморрагический синдром (вследствие тромбоцитопении, гипофибриногенемии, наследственных или приобретенных коагулопатий).

Тромбоцитопения – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более 20 х 10^9/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены под контролем ультразвука без использования дилататора, может быть безопасной даже при количестве тромбоцитов менее 20 х 10^9/л.

Плазменная концентрация фибриногена ассоциируется с геморрагическими осложнениями при установке ЦВК: она значимо ниже у больных с геморрагическими осложнениями, чем без осложнений [146].

Типы катетеров

ЦВК – это полая трубка, устанавливаемая в одну из центральных вен. ЦВК изготавливаются из различных материалов, имеют разный диаметр. ЦВК могут быть оснащены клапанами на разных концах, или камерой на проксимальном конце, а также иметь один или несколько просветов, для возможности проведения одновременных инфузий несовместимых между собой растворов.

Нетуннелируемые катетеры

Это полиуретановые устройства длиной от 20 до 30 см и с внешним диаметром до 8 Fr, а в случае с катетером для проведения гемодиализа 12 Fr, которые имплантируются путем чрескожной пункции вены (внутренней ярёмной, подключичной, подмышечной или бедренной вены), с позиционированием дистального конца катетера у кава-атриального соединения. Использование в амбулаторных условиях не рекомендуется, так как риск инфицирования или случайного повреждения/удаления у них выше, по сравнению с

другими типами катетеров, вследствие того, что они не туннелированы и удерживаются на месте фиксирующим швом или при помощи устройства бесшовной фиксации на коже у места пункции [147]. Существуют версии катетеров с антимикробными или антисептическими покрытиями. Применение катетеров с покрытием требует дальнейшего изучения, так как не раскрыты вопросы антибиотикорезистентности.

Туннелируемые катетеры

Туннелируемые катетеры – это имплантируемые катетеры, у которых при помощи подкожного туннеля разнесены места пункции вены и выхода на кожу. Внутри туннеля катетер имеет манжету, которая, врастая в окружающие ткани, фиксирует катетер в туннеле и препятствует распространению инфекции [148].

Туннелируемый тип катетера предпочтительнее нетуннелируемого, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии в течение более 3 недель, особенно у онкогематологических пациентов [149].

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 [150].

В настоящее время существует множество модификаций порт-систем, в т.ч. МРТ совместимые модификации и изделия, обладающие высокой пропускной способностью, позволяющие проводить введение контрастных веществ с использованием автоматических устройств.

Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры.

Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры (ПИЦВК) – это катетеры для долговременного центрального венозного доступа, которые устанавливают через одну из периферических вен руки в центральную вену. ПИЦВК изготавливаются из силикона или полиуретана, они могут быть одно-, двух- и трехпросветными, их диаметр различный, от 3 Fr до 7 Fr. ПИЦВК используют для проведения терапии (химиотерапия, гемостатическая терапия и т.д.), в среднем, от 6 мес. до 1 года и рассматривают как вариант центрального венозного доступа, который может использоваться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, как ежедневно, так и периодически, обеспечивая пациенту безопасность и комфорт [151][152]. ПИЦВК имеют ряд преимуществ перед обычными

ЦВК. При их установке исключен риск пневмоторакса и гемоторакса, пациенты отмечают больший комфорт, иногда предпочитают по косметическим причинам. Важным преимуществом ПИЦВК является и меньшее количество инфекционных осложнений. ПИЦВК практически незаменимы при наличии выраженного геморрагического синдрома.

Диализные катетеры.

Отдельное место занимают так называемые диализные катетеры, то есть катетеры, которые используются для проведения заместительной почечной терапии, а также процедур плазмафереза и лейкоцитафереза, сбора гемопоэтических стволовых клеток. Связано это с большим диаметром катетера, а также особенностями строения дистального конца катетера. Они устанавливаются на время формирования (“созревания”) фистулы или протеза у больных с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе или в качестве единственного сосудистого доступа при наличии тяжелой сердечной недостаточности.

Осложнения катетеризации центральных вен

К ранним осложнениям относят возникшие во время проведения манипуляции:

- ранение магистральных артерий,
- развитие гематомы в месте пункции сосуда
- развитие пневмоторакса, гемоторакса,
- ранение грудного лимфатического протока,
- повреждение нервных сплетений,
- неправильная установка катетера

Поздние осложнения, возникающие во время или после эксплуатации катетера, бывают тромботическими, стенотическими и инфекционными.

Под катетер-ассоциированным тромбозом (*КАТ)* понимают сочетание клинических и инструментальных признаков тромбоза.

- Клинические признаки: гиперемия кожи, отек подкожной клетчатки и боль, усиление подкожного сосудистого рисунка на стороне установки катетера, нарушение проходимости катетера, истечение жидкости по каналу катетера при проведении инфузии.
- Инструментальные признаки: выявление при *УЗИ* гиперэхогенного образования в месте установки катетера, полностью или частично перекрывающего просвет сосуда, препятствующее смыканию стенок вен при компрессии датчиком, полное или частичное отсутствие кровотока при УЗИ в допплеровском режиме, появление турбулентного тока крови; дефекты контрастирования сосудов при *КТ-ангиографии или прямой ангиографии*.

Тромботические осложнения, ассоциированные с ЦВК, можно разделить на три вида:

- «фибриновый чехол»,
- обструкция катетера
- пристеночный или обтурирующий внутрисосудистый тромбоз.

Бессимптомные КАТ более распространены, но их клиническое значение не ясно. Частота выявления КАТ колеблется, по разным данным, от 5% до 12-14% [153,154]. 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 [155]. 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 [156]. 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 [157]. 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 [158]. В дополнение к травме происходит воспаление интимы как ответ на повреждение, которое приводит к гиперплазии интимы или развитию тромбоза. Пункция левой внутренней яремной вены по сравнению с пункцией правой яремной вены более сложная, так как у 34% пациентов внутренняя яремной вены слева меньше чем правая [159], что особенно важно при диагностике катетерассоциированного стеноза (КАС).

Катетер-ассоциированый стеноз (*КАС)* – стойкое сужение просвета сосуда, вплоть до полной облитерации, выявляемое при УЗИ в покое и при выполнении функциональных проб, возникшее после катетеризации, связанное или не связанное с КАТ. У онкогематологических пациентов, наряду с вышеуказанными причинами, значительное место в формировании КАТ и КАС занимает проведение химиотерапии [160].

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 [161].

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.

<u>*Способы контроля дистального конца ЦВК*</u>

Электрокардиографический метод

Для контроля положения ЦВК, снабженных штатным электродом, используют эндовенозную электрокардиографию (ЭКГ). Она позволяет позиционировать дистальный конец ЦВК, не увеличивая время установки, по изменениям Р-зубца ЭКГ.

Рентгенологический метод

При установке туннелируемых ЦВК, ПИЦВК, порт-систем, а также в случаях мерцательной аритмии или ритма, навязанного кардиостимулятором, положение дистального конца ЦВК подтверждают рентгенологически:

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками.

- также ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК является правый трахебронхиальный угол, который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла.

- рентгенологическим ориентиром впадения ВПВ в правое предсердие также является пересечение дуги правой границы сердца и линии, идущей вдоль правой границы средостения.

Обследование пациента, подготовка к манипуляции

Для обеспечения сосудистого доступа необходима консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом.

Физикальный осмотр проводится перед катетеризацией на наличие воспалительных и послеоперационных изменений кожи в местах возможной пункции вен, наличие увеличенных и изменённых лимфоузлов, препятствующих катетеризации, наличие усиленного подкожного рисунка вен, наличие клинических проявлений синдрома сдавления верхней полой вены (осиплость голоса, одышка, кашель, невозможность принятия горизонтального положения и т. д.) Уточняются анамнестические данные – количество предшествующих катетеризаций, имели ли место осложнения катетеризации; интенсивность и сроки планируемого лечения, возможные осложнения (неблагоприятные реакции) терапии, возможность применения других методов лечения, например, лучевой терапии.

Лабораторная диагностика.

Перед установкой ЦВК необходимо выполнить:

- общий (клинический) анализ крови развернутый (при необходимости – с исследованием уровня тромбоцитов в крови по мазку)
- коагулограмма с определением АЧТВ, протромбинового индекса, фибриногена, при необходимости – с исследованием агрегации тромбоцитов
- определение активности факторов VIII, IX и иных в сыворотке крови – по показаниям

- определение основных групп крови, определение подгруппы м других групп крови меньшего значения, определение резус-фактора

Инструментальная диагностика

Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:

- рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), с болюсным контрастным усилением (по показаниям)
- ультразвуковое агиосканирование
- ЭКГ

Ультразвуковое сопровождение в реальном времени обеспечивает возможность выбора направления иглы при пункции внутренней яремной, аксиллярной, подмышечной или бедренной вены, позволяя тем самым избежать случайного ранение артерии [162].

Использование ультразвукового сопровождения даже при установке ЦВК при тромбоцитопении менее $20x10^9$/л позволяет избежать серьезных геморрагических осложнений.

В настоящее время УЗИ считается «золотым стандартом» при установке центрального венозного катетера с использованием яремного доступа, так как ВЯВ близко прилежит к поверхности кожи, нет мышц, которые бы могли затруднить визуализацию [163]. Помимо этого, правая ВЯВ образует практически прямую линию, что уменьшает травму сосуда и риск возникновения КАТ при использовании катетера.

Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен не исключает знания анатомии и поверхностных анатомических ориентиров, которые остаются необходимыми для ориентации как иглы, так и самого ультразвукового датчика. Ультразвуковое сопровождение катетеризации позволяет визуализировать не только вену, но и располагающиеся вблизи анатомические структуры.

В случае выявления поражения средостения по данным рентгенологического исследования, а также при клинической картине синдрома сдавления верхней полой вены, перед катетеризацией необходимо выполнение КТ органов грудной клетки с болюсным контрастным усилением для оценки проходимости крупных венозных сосудов, диагностики тромботических осложнений.

Выбор типа ЦВК

Больным **острым миелоидным лейкозом** при проведении индукционных курсов химиотерапии, а также при проведении курсов консолидации и поддерживающей терапии

устанавливается нетуннелируемый центральный венозный катетер в одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную вену, подключичную вену, аксиллярную вену). Следует отдавать предпочтение двухпросветным или трехпросветным нетуннелируемым катетерам, поскольку нередко больным одновременно вводят несовместимые между собой растворы.

Установка долговременных венозных катетеров не оправдана из-за высокого риска инфицирования системы.

У больных **острым промиелоцитарным лейкозом** при наличии выраженного геморрагического синдрома, как правило, вызванного тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, гиперфибринолизом при проведении индукционного курса химиотерапии рекомендуется воздержаться от катетеризации яремных или подключичных вен из-за риска развития угрожающих жизни геморрагических осложнений (возможно развитие гемоторакса, обширных гематом на грудной клетке, развитие гематомы на шее со сдавлением и обструкцией верхних дыхательных путей). В условиях выраженного геморрагического синдрома у этой категории больных методом выбора может явиться катетеризация бедренной вены, либо установка периферически имплантируемого центрального венозного катетера (ПИЦВК) в кубитальную или плечевую вену. Поскольку этим больным требуются большие объемы инфузий, предпочтение следует отдать высокопоточным ПИЦВК, желательно имеющим два-три просвета. После купирования геморрагического синдрома в результате применения дифференцировочных препаратов (полностью транс-ретиноевой кислоты, мышьяка) и/или циторедуктивной химиотерапии больному может быть безопасно установлен нетуннелируемый катетер в одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную вену, подключичную вену, аксиллярную вену). В то же время у больных острым промиелоцитарным лейкозом ПИЦВК могут использоваться длительно, при отсутствии осложнений вся программа лечения лейкоза может быть выполнена через него.

Нет четких показаний для удаления ПИЦВК в межкурсовом периоде. Учитывая срок службы катетера, а также с целью предотвращения дополнительной травмы венозной стенки или для продолжения терапии может быть установлена полностью имплантируемая порт-система (порт-система).

Важной задачей является обеспечение сосудистого доступа **при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** (ТГСК). При трансплантации аутологичных ГСК достаточно установки нетуннелируемого катетера. При трансплантации аллогенных ГСК и прежде всего неродственных ГСК показана установка либо двухпросветного или трехпросветного ЦВК либо туннелируемых катетеров (катетер

Хикмана, Леонарда). При проведении трансплантации с использованием туннелируемых ЦВК значительно реже развиваются ЦВК-ассоциированные инфекционные осложнения. Туннелируемые ЦВК не имеют преимуществ перед нетуннелируемыми ЦВК с антибактериальным покрытием при использовании в течение одного месяца. Однако при длительном использовании туннелируемых катетеров осложнений значительно меньше, чем при использовании нетуннелируемых (как с антибактериальным покрытием, так и без него). Поскольку при трансплантации аллогенных ГСК (прежде всего, неродственных) многие осложнения (реакция трансплантат против хозяина с поражением кожи, кишечника, инфекционные осложнения, геморрагический цистит и т. д.) возникают в первые 100 дней после трансплантации, и больные длительно нуждаются в сосудистом доступе, предпочтение следует отдать туннелируемым ЦВК (катетер Хикмана, Леонарда). Эти катетеры следует оставлять на несколько месяцев даже после выписки больного из стационара. Для уменьшения риска воздушной эмболии может быть установлен катетер Хикмана с клапаном Грошонга на дистальном конце, либо на проксимальный конец туннелируемого катетера устанавливаются специальные клапаны. Опыт длительного (в течение 4—6 мес) использования туннелируемых катетеров после ТГСК показал их безопасность и эффективность.

Профилактика осложнений

Методы профилактики ранних осложнений

- Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен

С использованием линейного датчика 10 МГц, который обеспечивает поверхность сканирования 20-50 мм и глубину до 80 мм или в допплеровском режиме.

Пункцию вены осуществляют в режиме постоянной визуализации острия иглы.

Нарушения гемостаза компенсируются с помощью заместительной терапии компонентами крови.

Трансфузию концентратов тромбоцитов выполняют при снижении их концентрации в периферической крови ниже $20x10^9$/л из расчета 1 ед. или $0,6x10^{11}$ клеток на 10 кг массы тела либо 1 терапевтическая доза ($2x10^{11}$ клеток) на 1 $м^2$ поверхности тела.

Трансфузии криопреципитата выполняют при снижении концентрации фибриногена плазмы <1,5 г/л из расчета 1 доза на 5 кг массы тела больного.

Трансфузии свежезамороженной плазмы проводят для коррекции дефицита факторов свертывания в дозе 10-15 мл/кг для обеспечения концентрации факторов свёртывания на уровне 30%.

У больных гемофилией расчет дозы концентрата дефицитного фактора свертывания проводят по формулам [164]:

- FVIII: доза (МЕ) = масса тела (кг) х (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность) х 0,5,
- FIX: доза (МЕ) = масса тела (кг) х (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность).

При применении противоингибиторного коагулянтного комплекса дозу препарата рассчитывают исходя из потребности в 50-100 МЕ/кг [165] для однократного применения.

Препараты рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa) вводят в дозе 120 мг/кг однократно, после процедуры, в случаях неэффективности предшествующих мероприятий.

Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более 20 х 10^9/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены проводится только под контролем ультразвука.

Методы профилактики поздних осложнений

После окончания использования все катетеры должны быть промыты соответствующим объемом физиологического раствора (табл. 1), а затем закрыты с помощью раствора, создающего «катетерный замок» также в соответствии с объемом катетера. На короткий срок (1-2 сут.) может быть использован «гепариновый замок» (гепарин в физиологическом растворе в концентрации 100 Ед/мл), при закрытии катетера на длительный срок, а также при высоком риске инфицирования катетера предпочтительным является использование раствора Тауролока.

В случае перерывов в лечении катетер необходимо промывать 1 раз в 24 часа для нетуннелируемых ЦВК, 1 раз в 7 (10) дней для ПИЦВК и туннелируемых катетеров, 1 раз в 30 дней для порт-систем.

Асептическая повязка накладывается на место выхода катетера на кожу. Частота замены повязки с обязательной обработкой места выхода катетера, в соответствии с общими принципами хирургической обработки, 2 раза в неделю при использовании нетуннелируемых катетеров, 1 раз в неделю для туннелируемых катетеров и ПИЦВК, и при необходимости (таб.1). Предпочтительно использовать прозрачные повязки для возможности ежедневной оценки кожи в месте установки катетера на наличие воспалительных изменений.

Таблица 1. Режимы промывания и закрытия катетеров

Промывание катетера	Введение препаратов	Промывать катетеры необходимо до и после введения лекарственных препаратов и компонентов крови. Использовать болюсное (импульсный режим) промывание 10 мл физиологического раствора для всех внутривенных катетеров (за исключением периферических катетеров, где достаточно 5 мл).
	Парентеральное питание, компоненты крови	После введения в катетер компонентов крови или парентерально питания использовать 20 мл (10 мл х 2) для промывания катетера. Промывать необходимо чередуя импульсный режим и струйное болюсное введение.
Закрытие катетера	Объем	1 мл для периферических катетеров 1,5 мл для катетеров типа MidLine, ПИЦВК, нетуннелируемых ЦВК и туннелируемых ЦВК с небольшим (≤1 мм) внутренним диаметром 2,0-2,5 мл для туннелируемых ЦВК с большим (≥1 мм) внутренним диаметром (в каждый ход), порт систем
	Режимы	Каждые 8-24 ч для кратковременных ЦВК Еженедельно – для туннелируемых ЦВК и ПИЦВК Каждые 6-8 недель для порт-систем

Алгоритм действий врача

Манипуляция проводится только при наличии информированного согласия на проведение катетеризации.

1. Физикальный осмотр
2. Выбор типа ЦВК после физикального осмотра, сбора анамнеза, ознакомления с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.
3. Дуплексное сканирование вен в месте планируемой установки ЦВК (определяется диаметр вены, наличие сдавления вен в месте пункции и по ходу установленного ЦВК, тромба в просвете вен, наличие клапанного аппарата и его состоятельность. Устанавливать ЦВК в вену, диаметр которой не превышает 50% диаметра катетера и/или выявлен тромбоз недопустимо).
4. Имплантация ЦВК с обязательным позиционированием дистального конца у кава-атриального соединения в случае катетеризации ВПВ и кава-атриального соединения или ниже устья почечных вен при катетеризации НПВ.

5. Закрепление катетера на коже больного у места выхода с использованием шовных материалов или устройств бесшовной фиксации.
6. Наложение асептической повязки.
7. Заполнение протокола катетеризации с обязательным указанием ранних осложнений, количества попыток катетеризации, типа установленного ЦВК.

Дополнительные сведения об особенностях выполнения обработки катетера (смена повязки):

1. При проведении процедуры обработки (перевязки) с ЦВК пациент может сидеть или лежать на спине, рука, на стороне которой в вене находится катетер, расположена вдоль туловища. При применении дополнительных зажимов не катетере снятие заглушки не связано с фазой дыхания. При проведении процедуры с катетером, находящимся в бедренной вене, ножной конец кровати опущен на 25°. Снятие заглушки не связано с фазой дыхания.
2. При смене повязки у пациентов с чувствительной кожей рекомендуется нанести стерильное барьерное средство для защиты кожи вокруг места установки сосудистого катетера и дождаться полного его высыхания.
3. Выбор повязки необходимо осуществлять с учетом индивидуальных особенностей пациента. Если существуют предрасполагающие к развитию инфекции факторы (длительность стояния ЦВК свыше трех суток; сниженный иммунный статус (онкологические пациенты и т.д.); повышенный риск колонизации катетера), то рекомендуется выбирать прозрачную полиуретановую повязку, содержащую гелевую подушечку с хлоргексидином. Для прочих случаев оптимальным выбором является стерильная прозрачная повязка.
4. Если наблюдается кровоточивость вокруг места входа катетера в первые сутки после его введения, допустимо использование нетканой повязки с впитывающей подушечкой, которая подлежит замене на прозрачную через 24ч.
5. Замена прозрачных полиуретановых повязок на ЦВК производится каждые 5-7 сут (при условии, что фиксация не нарушена, нет выделений, сохранен обзор).
6. Визуальный осмотр места установки сосудистого катетера проводить не реже 1 раза в сутки

Приложение А3.8. 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) [166].

В клинической практике рекомбинантные препараты Г-КСФ получили наиболее широкое распространение в качестве стимуляторов лейкопоэза. 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 [167,168]. Неоднократно предпринимались попытки установить количество CD34+ клеток, необходимое для быстрого и успешного восстановления гемопоэза после трансплантации[168–171].

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 $5x10^6$ 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 [168].

Факторы риска неэффективной мобилизации ГСК

Несмотря на совершенствование методик и появление новых препаратов, неудача мобилизации ГСК остается проблемой для пациентов с онкогематологическими заболеваниями [172]. 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 $2x10^6$ CD34+ клеток/кг за 3 лейкафереза.

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 [173].

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 связанно с тем, что методы сбора клеток из периферической крови менее инвазивны, а восстановление гемопоэза после трансплантации ГСК происходит быстрее, чем после трансплантации костного мозга.

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

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

Препараты, используемые для мобилизации ГСК.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

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

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

Изучение фармакокинетики Г-КСФ показало, что препарат быстро выводится из организма, что требует применения многократных инъекций. С целью пролонгации действия разработана иммобилизованная на полиэтиленгликоле (ПЭГ) форма Г-КСФ. В иммобилизованном препарате ПЭГ присоединяется ковалентной связью к N-концевому пептиду молекулы, увеличивая ее размер, что приводит к замедлению почечного клиренса. Время циркуляции в крови пэгилированной формы увеличивается с 3,5 ч. до 42ч. После одной инъекции препарата высокий уровень нейтрофилов поддерживается в крови в течение 9 дней [174].

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 [175].

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 [176].

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 [177].

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-1α (SDF-1α, CXCL12). Рецептором SDF-1α является CXCR4, который присутствует на поверхности ГСК. Взаимодействие между SDF-1α 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-1α, 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 [178].

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 плазмоцитарном лейкозах в рамках программы по применению исследуемого препарата в индивидуальном порядке. При этом в отдельных случаях наблюдалось увеличение числа циркулирующих лейкемических клеток. Поэтому плериксафор не рекомендуется применять при лейкозах для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и их последующего забора.

Тромбоцитопения.

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

Возможность мобилизации опухолевых клеток у пациентов с лимфомой и множественной миеломой.

Последствия потенциальной реинфузии опухолевых клеток должным образом не изучены. При применении плериксафора в сочетании с Г-КСФ для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток при лимфоме или множественной миеломе (ММ) возможно высвобождение опухолевых клеток из костного мозга и их последующий забор при лейкаферезе. 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

<u>Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии</u>

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 лейкафереза. Количество лейкаферезов зависит от результата сбора ГСК (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкафереза Г-КСФ не вводится.

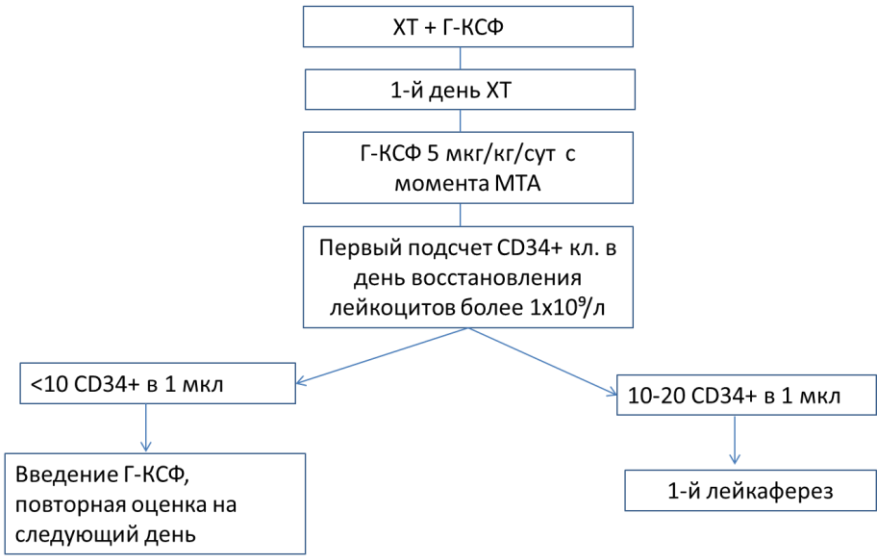


Рисунок 1. Алгоритм определения показаний к проведению первого лейкафереза при мобилизации ГСК в режиме «ХТ+ Г-КСФ». *ХТ – химиотерапия, МТА – миелотоксический агранулоцитоз*

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 мг/м^2) [179]. 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 г/м^2), промежуточные (3-4 г/м^2), и низкие (1,2-2 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 заместительно й трансфузионной терапии, по сравнению с применением высоких доз циклофосфана [180].

Стандартная схема мобилизации ГСК при ММ, применяемая в настоящее время: циклофосфан 4 г/м^2 + Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут (табл. 2).

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

Таблица 2. Высокодозный циклофосфамид 4 г/м^2 + Г-КСФ 5 мкг/кг с сопроводительной терапией.

Препарат	**Дозировка, путь введения**	**День введения**
Внутривенные инфузии:		
Циклофосфамид	4 г/м^2 в/в капельно 5 раз в сутки (по 0,8 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 1x10^9/л.

[*] 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 лейкафереза менее 10 клеток/мкл (при планируемой одной аутотрансплантации) и 10-20 клеток/мкл (при планируемой тандемной аутотрансплантации);

б) за первый лейкаферез 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 лейкафереза в дозе 240 мкг/кг подкожно. По результатам лейкафереза 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)	
Лейкаферез					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 аналгетикам (промедол 10 мг в/в, трамадол 100 мг в/в, фентанил 25 мкг/час трансдермально), при отсутствии миелотксического 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/м^2, 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/м^2 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 [181].

Как уже упоминалось выше, основным критерием, позволяющим прогнозировать успешный сбор ГСК, является содержание CD34+ клеток в периферической крови в день проведения предполагаемого первого лейкафереза. Если сбор ГСК начат рано, потребуются большее количество процедур, что приводит к увеличению финансовых и трудозатрат. Кроме того, увеличение числа лейкаферезов приводит к возрастанию общего объема заготовленного продукта. Соответственно, применяется большее количество криопротектора (диметилсульфоксида – ДМСО), который при дальнейшем внутривенном введении во время ауто-ТГСК может вызывать побочные явления [182].

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:

Абсолютное содержание CD34+ клеток в крови (клеток/мкл) =

доля CD34+ клеток (%) × количество лейкоцитов (10^9/л) × 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 лейкафкереза.

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 осуществлятъся как в автоматическом, так и в полуавтоматическом режиме. При количестве лейкоцитов более 20 $\times 10^9$/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) [183].

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 - «гемопоэтические 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 (АВО, 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 допплерография 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.

<u>Специальные методы обследования при ЛХ:</u>

1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.

2. Исследование клональности (В/Т в зависимости от варианта заболевания) в периферической крови, костном мозге методом полимеразной цепной реакции.

3. Определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (A, G,M).

4. КТ органов грудной полости с контрастированием при первичном вовлечении средостения.

5. УЗИ периферических лимфоузлов.

6. Активность лактатдегидрогеназы.

7. КТ грудной полости/ брюшной полости/ таза – для оценки противоопухолевого ответа при отсутствии возможности выполнить ПЭТ/КТ или наличии противопоказаний.

Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови

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 (АВО, Резус, фенотип по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k, а также определение антиэритроцитарных антител).
12. Исследование на маркеры вирусов гепатитов B и C, 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 допплерография 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 ЛХ

1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.
2. Исследование клональности (В/Т в зависимости от варианта заболевания) в периферической крови, костном мозге методом полимеразной цепной реакции.
3. Определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (A, G,M).
4. КТ органов грудной полости с контрастированием при первичном вовлечении средостения.
5. УЗИ периферических лимфоузлов.
6. Активность лактатдегидрогеназы.
7. КТ грудной полости/ брюшной полости/ таза – для оценки противоопухолевого ответа при отсутствии возможности выполнить ПЭТ/КТ или наличии противопоказаний.

Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК

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

При различных вариантах гемобластозов используются различные режимы кондиционирования.

Режимы кондиционирования при ЛХ

Цель высокодозной химиотерапии - устранение оставшихся после противоопухолевой терапии опухолевых клеток с минимальным токсическим воздействием на системы органов.

Для предтрансплантационной подготовки при ЛХ используют режим кондиционирования BEAM, который, состоит из BCNU (300 мг / м^2 × 1, день-6), VP (200 мг / м^2, дни от -5 до -2), Ara-C (200 мг/м^2 х дважды в день, дни от -5 до - 2), и MEL (140 мг / м^2/ день × 1, дни -1) [184–186]. Схемы введения препаратов и дозы представлены в таблице 5.

Ранняя токсичность режима BEAM включает тяжелый мукозит, тошноту и рвоту, диарею, гепатотоксичность, нефротоксичность и неинфекционные легочные осложнения.

Поздняя токсичность включает легочные осложнения, такие как хронический интерстициальный фиброз и снижение диффузионной способности легких (21%), инфекция (30%), метаболический синдром (17%), сердечно-сосудистые осложнения (12%), вторичные опухоли (20%).

Таблица 5. Схема предтрансплантационного кондиционирования BEAM [184–188]

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Кармустин	-6 день	300мг/м^2	300 мг/м^2	300 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 2 ч в 500 мл 0,9% NaCl
Этопозид	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м^2	200 мг/м^2	800 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Цитарабин	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м^2	400 мг/ м^2	1600 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Мелфалан	- 1 день	140мг/м^2	140 мг/м^2	140 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% NaCl

Для снижения токсичности режима предтрансплантационной подготовки BEAM в ряде случаев вместо кармустина используется ломустин (CEAM / LEAM). Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице 6.

Таблица 6. Схема предтрансплантационного кондиционирования CEAM/LEAM [184,188–191]

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Ломустин	-6 день	200мг/м^2	200 мг/м^2	200 мг/м^2	Внутрь
Этопозид	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м^2	200 мг/м^2	800 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Цитарабин	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м^2	400 мг/ м^2	1600 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Мелфалан	- 1 день	140мг/м^2	140 мг/м^2	140 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% NaCl

В ряде клинических исследований была подтверждена эффективность режима предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM при лимфопролиферативных заболеваниях. Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице 7.

Таблица 7. Схема предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM [192,193]

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Бендамустин	-7, -6 день	200мг/м^2	200 мг/м^2	400 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30-60 минут в 500 мл 0,9% NaCl

Этопозид	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м^2	200 мг/м^2	800 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Цитарабин	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м^2	400 мг/ м^2	1600 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Мелфалан	- 1 день	140мг/м^2	140 мг/м^2	140 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% NaCl

Инфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

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

Временной интервал после оканчание 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°С. 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 гипоальбумиемии, отечного синдрома безбелкового генеза применяются коллоидные растворы (5-20% растворы альбумина человеческого).
- В состав солевого раствора, как правило, входят раствор 5% глюкозы и 4% хлорида калия (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 диарей, рвотой, применяется круглосуточное введение 4% раствора KCl, скорость инфузии корректируется с учетом данных биохимического анализа крови.
- У пациентов на гемодиализе объем солевых растворов не должен превышать 1 литр в сутки, при этом хлорид калия назначается только при развитии гипокалиемии.
- Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки следует ежедневно взвешивать пациента, контролировать центральное венозное давление, артериальное давление, диурез и баланс жидкости.

- При развитии фебрильной лихорадки объем инфузионной терапии должен быть увеличен до 3-4 литров в сутки под контролем водного баланса.
- Регулярный контроль электролитов (калия, натрия, кальция, хлора, магния) необходим для коррекции инфузионной терапии, при выраженной гипокальциемии, гипомагниемии назначается внутривенное введение препаратов кальция, магния.
- Во время предтрансплантационного кондиционирования проводится гипоурикемическая терапия аллопуринолом в суточной дозе 200 мг/м^2 .
- 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 Н2-гистаминовых рецепторов [80,81].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Фармакологическое действие

Ингибиторы протоновой помпы (ингибиторы протонового насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы Н+/К+-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие Н+/К+-АТФазу обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшающие секрецию соляной кислоты.

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 Н+/К+-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[83].

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 8 дозах.

Таблица 8. Режим дозирования ИПП с профилактической целью

Препарат	**Суточная доза, мг**	**Режим дозирования**
Омепразол	20 40	Внутрь, 1 раз в сутки; в/в, 1 раз в сутки
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 pH внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов [82]. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, Н2-блокаторы и ИПП. Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПП или Н2-блокаторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения, по сравнению с плацебо [84]. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую pH-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуоденальных язв.

В настоящее время ИПП являются средством базисной терапии. Результаты рандомизированных сравнительных исследований свидетельствуют о высокой эффективности ИПП по сравнению с Н2-блокаторами [85]. ИПП практически в 1,5 раза эффективнее Н2-блокаторов в отношении эпителизации язвенного дефекта[84].

Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов

Фармакологическое действие

Препараты, блокирующие гистаминовые Н2-рецепторы – лекарственные средства, устраняющие физиологические эффекты гистамина, блокируя рецепторы чувствительных к нему клеток.

Популяция гистаминорецепторов состоит из 2-х подтипов, названных Н (Н1- и Н2-гистаминорецепторы). Секреторные реакции желудка при действии экзогенного или эндогенного гистамина реализуются через Н2-гистаминорецепторы. Блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Наиболее выраженный эффект ассоциирован с влиянием на секрецию желез слизистой оболочки желудка. Препараты воздействуют на гистаминовые Н2-рецепторы париетальных клеток и значительно уменьшают вызванную различными раздражителями секрецию соляной кислоты.

Показания

- Профилактика/лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне высокодозной химиотерапии

5.3. Режим дозирования

Пациентам во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, с профилактической целью рекомендован прием блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов в указанных в таблице 9 дозах.

Таблица 9. Режим дозирования блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов

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

Н2-блокаторы гистамина подавляют секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с Н2-рецепторами париетальных клеток. Препараты этой группы поддерживают показатели внутрижелудочного pH > 3 на протяжении суток. Проведенные исследования показали, что применение Н2-блокаторов в течение 1-1,5 месяца приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70–80 % пациентов с дуоденальными язвами и у 55–60 % пациентов с язвами желудка [194]. Н2-блокаторы значительно эффективнее плацебо в достижении рубцевания язвенного дефекта [84]. Тем не менее, после внедрения ИПП в клиническую практику в качестве базисной антисекреторной терапии, Н2-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 [195–199].

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 [199].

Клинические проявления инфекционного процесса у этой категории пациентов, особенно в период нейтропении, крайне скудные. Ранее лихорадка неясной этиологии (повышение температуры тела без каких-либо других проявлений инфекции) являлась наиболее частым проявлением фебрильной нейтропении (≈ 50% случаев) [200].

Микробиологически и клинически доказанные инфекции встречались реже. К клинически доказанным инфекциям относят те, которые удается 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 дли идентификации микроорганизмов.

В первые сутки, как правило, единственным симптомом бывает лишь повышение температуры, а информацию о бактериемии или пневмонии у больных с нейтропенией удается получить не раньше, чем на второй день инфекционного эпизода. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у 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 [201]

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

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от больных должны быть взяты незамедлительно. Особо следует подчеркнуть необходимость пристального внимания и проведения тщательных микробиологических исследований у больных, принимающих глюкокортикоиды, и у лиц пожилого возраста.

У этой группы пациентов септицемия может протекать без температуры, что бывает у 70% тяжелобольных в возрасте от 66 лет и старше, или лихорадка может быть лишь субфебрильной.

Таблица 10. Алгоритм диагностики инфекционных осложнений у больных гемобластозами в период ауто-ТГСК.

Показания	Исследование
Температура ≥38ºС, впервые возникшая	Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена).
Температура ≥38ºС 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 ≥38ºС, длительная, сохраняется после выхода из нейтропении	УЗИ брюшной полости. Определение антигена *Candida* (маннан) и антител *Candida* (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 Aspergillus 2 раза в неделю.
Стоматит	Мазок со слизистой ротоглотки.
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее 50 х 109/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	Микробиологическое исследование мочи.

Лейкоцитурия	
Пневмония	КТ легких. БАЛ после КТ легких. Полное исследование жидкости БАЛ. Исследование крови на антиген Aspergillus. Исследование крови на антитела к Mycoplasma pneumoniae (IgM, IgG). Исследование крови на антитела к Chlamydia pneumoniae (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 *Clostridium difficile.*
Парапроктит Трещина в области прямой кишки	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки.
Инфильтраты на коже	Биопсия. Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата.

Ежедневный осмотр пациента

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

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

Микробиологические исследования

Микробиологическое исследование крови

- Показания — температура ≥ 38°С 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 (≥ 38°С) с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации культуральной среды микробами с кожи. Медсестра должна проводить взятие крови в перчатках и в маске; кожа больного в месте венепункции тщательно обрабатывается дезинфицирующим раствором (дезинфицирующий раствор должен высохнуть); после обработки кожи дезинфицирующим раствором не проводят повторную пальпацию вены для определения места венепункции.
- Крайне важным является взятие достаточного количества крови для гемокультуры – за одно исследование у взрослых суммарно берут 20-30 мл крови в 2-3 флакона (по 10 мл каждый флакон).
- Не направляют в лабораторию на исследование гемокультуру из ЦВК без гемокультуры из вены.
- Нельзя флаконы с гемокультурой ставить в холодильник.

Примечание. Выделение коагулазанегативных стафилококков (основную долю которых составляет *Staphylococcus epidermidis*) должно быть подтверждено двумя гемокультурами, поскольку высока вероятность контаминации этими микроорганизмами исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора). Это относится и к *Corynebacterium spp*. Повторное исследование проводится максимально близко по времени к первому исследованию.

Микробиологическое исследование крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера, при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию

- Показания:
  - Гиперемия (инфильтрат) в месте установки катетера.
  - Повышение температуры сопряжено с инфузиями в катетер.
  - Плохая проходимость катетера (проблемы при промывании или заборе крови из катетера).
  - Возникновение температуры > 38°С при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов > $0,5 \times 10^9$ /л).
  - Возникновение температуры > 38°С вне нейтропении (число гранулоцитов > $0,5 \times 10^9$ /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 (≥ 38°С) 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 — ≥ 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 (≥ 10^4 КОЕ/мл) проводят дополнительное исследование для идентификации *Staphylococcus saprophyticus.*
- Высокое содержание *Staphylococcus epidermidis* (≥ 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 инвазиного аспергиллеза легких или придаточных пазух носа, при необходимости — антигены бактерий (*Streptococcus*

pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitides, стрептококки группы В - *Streptococcus agalactiae*). У больных, имеющих очаги в головном мозге и выраженный иммунодефицит (при длительной нейтропении), следует 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 грамотрицаетельных 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 pneumophilia* в моче.

○ Определение ДНК *Mycoplasma pneumonia, Chlamydophila pneumoniae* в жидкости БАЛ.

- Определение ДНК вирусов (ЦМВ, вирусов гриппа, парагриппа, респираторного синтициального вируса, короновирусов, метапнемовируса 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 ≥ 0,5, в жидкости БАЛ ≥ 1,0, в СМЖ ≥ 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 (глюкуроноксиломаннан)

- Обнаружение антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннана) включено в критерии диагностики инвазивного криптоккоза.
- 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* (глюкуроноксиломаннан):
  - 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* (глюкуроноксиломаннан) в крови в случае предполагаемой криптококковой инфекции.

Примечание. Криптококкоз развивается, прежде всего, у больных с Т-клеточным иммунодефицитом (лимфома, хронический лимфолейкоз). Группу риска составляют больные, которые получают лечение глюкокортикоидами, флударабином, алемтузумабом, циклоспорином.

Исследование крови на антитела к Mycoplasma pneumoniae (IgM, IgG), Chlamydia pneumoniae (IgM, IgG) в крови

- Показания — пневмония.

Примечание. При положительных результатах определения IgG и наличии лихорадки исследование повторяют через 10—14 дней.

МРТ головного мозга

- Показания – появление неврологической симптоматики, симптомов менингита. Развитие на фоне фебрильной нейтропении мозговой симптоматики.
- При выявлении очага (очагов) в веществе головного мозга необходимо выполнение люмбальной пункции с последующими цитологическим и микробиологическими исследованиями.

Ультразвуковое исследование или компьютерная томография органов брюшной полости

- Показания — сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°С) 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 лифопролиферативными 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 ≥ 38,0°С (измерение в подмышечных впадинах), сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) *и/или*
- Наличие очага инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.). При наличии очага инфекции уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков.

Примечание. Сама по себе нейтропения (даже при числе нейтрофилов $\leq 0{,}1 \times 10^9$/л) без лихорадки и очага инфекции не является показанием к назначению антибактериальных препаратов.

Основные принципы эмпирической терапии при лихорадке периода нейтропении

- Немедленное назначение антибиотиков при лихорадке или очагах инфекции, не дожидаясь результатов бактериологического исследования.
- Применение на первом этапе антимикробных препаратов, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку.
- Назначение на первом этапе наиболее активных антибиотиков (при выборе антибиотиков опираются на результаты последнего ретроспективного анализа).
- Введение антимикробных препаратов только внутривенно.
- Модификация, при необходимости, антимикробной терапии согласно результатам микробиологического исследования.

Для стартовой терапии фебрильной нейтропении назначают один антибиотик (монотерапия):

- Цефоперазон/сульбактам

- Дозирование: по 4 г 2 раза в сутки.
- Пиперациллин/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 исследование 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 цефалоспорина 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 илиьдорипенем) и отменяют антибиотики первого этапа.

Появление септикопиемических очагов на коже

Вместо цефалоспорина 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 отсевов 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

- Характеризуются тяжелым течением, отсутствием эффективных препаратов, использованием комбинаций антибактериальных препаратов, высокой летальностью.
- Используемые антимикробные препараты:

✓ Меропенем (продленная инфузия).

✓ Гентамицин по 5-7 мг/кг 1 раз в сутки или 1,5-2 мг/кг каждые 8 часов, при этом 1-ая доза составляет 2-3 мг/кг. Не применяют в монотерапии.

✓ Амикацин. Не применяют в монотерапии.

✓ Колистин 1-ый день 9 млн ЕД 1 раз в сутки, далее по 4,5 млн ЕД каждые 12 часов.

✓ Фосфомицин по 3 г 3 раза в сутки.

✓ Тигециклин: 1-ая доза 200 мг, далее по 100 мг, каждые 12 часов.

Мукозит (слизистая оболочка рта отечная, рыхлая)

- Добавляют ванкомицин, даптомицин, линезолид или тедизолид при мукозите III-IV степени, если выделены только грамположительные бактерии (высокая вероятность развития сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*). Проводят исследования на вирусы (определение ДНК герпесвирусов).
- Добавляют флуконазол, если со слизистой оболочки выделены *Candida spp.*; в отсутствие эффекта дополнительно назначают в/в ванкомицин, или даптомицин, или

линезолид, или тедизолид при мукозите III-IV степени и проводят вирусологическое исследование (определение ДНК герпесвирусов).

- Добавляют ципрофлоксацин (по 0,5 г 2 раза в сутки) при выделении со слизистой оболочки рта *Pseudomonas aeruginosa*, если состояние пациента стабильное. При тяжелом состоянии проводят замену антибиотиков согласно результатам определения чувствительности возбудителя (препараты вводят внутривенно).
- Модификация антимикробной терапии при выделении других грамотрицательных бактерий (энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) в соответствии с результатами определения чувствительности к антибиотикам.

Парапроктит

Схемы антимикробной терапии должны включать препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий.

- Если назначен цефоперазон/сульбактам, то к нему добавляют амикацин.
- Если назначен цефепим, то к нему добавляют амикацин и метронидазол.

✓ Метронидазол: по 500 мг 3 раза в сутки.

- В отсутствие эффекта проводят коррекцию терапии согласно результатам микробиологического исследования (посев мазка со слизистой прямой кишки). Если это невозможно сделать, то добавляют ванкомицин или телаванцин (по 10 мг/кг 1 раз в сутки), затем флуконазол. Если инфекционный процесс усугубляется, то проводят замену ванкомицина на линезолид или тедизолид.

Пневмония, которая появилась или прогрессирует (новые очаги) на фоне лечения антибиотиками широкого спектра при нейтропении длительностью более 10 дней или приема глюкокортикоидов

- Вориконазол (высокая вероятность инвазивного аспергиллеза) внутривенно, в первый день по 6 мг/кг 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, прием таблеток натощак или через 1 час после еды.
- Не следует назначать флуконазол пациентам с клиническими симптомами синусита или инфекцией нижних дыхательных путей.

Инфекция, вызванная Clostridium difficile

- Вначале инфекционный процесс, вызванный *C. difficile*, ограничен толстой кишкой. Клинические проявления:

- Диарея, ассоциированная с *C. difficile* (наличие диареи+ положительный токсин *C. difficile* в кале).
- Псевдомембранозный колит (диагностика во время эндоскопии).

- Исследуют только жидкий кал на наличие А и В токсинов *C. difficile* и, желательно, бинарного токсина. Образцы кала для исследования на токсин направляют в течение 18 часов от появления диареи.
- Не проводят повторное определение А и В токсинов с целью контроля над лечением. Критерий излечения – ликвидация симптомов. Допустимо только в случаях персистенции инфекции после 7 дней лечения.
- Препарат выбора при нетяжелом течении инфекции (диарея, температура, боли в животе) – метронидазол.
- Препарат выбора при тяжелом течении инфекции (повышение уровня креатинина на 50% и более от исходного значения, снижение уровня альбумина) – ванкомицин по 125 мг 4 раза в сутки перорально.
- При рефрактерном течении инфекции используют комбинацию метронидазола с ванкомицином.
- Метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки + ванкомицин по 500 мг 4 раза в сутки через оро- или назогастральный зонд.
- Длительность лечения составляет 10-14 дней и, помимо назначения антибиотиков, включает отмену или сокращение числа используемых антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы.

Критерии прекращения антимикробной терапии

Длительность применения антимикробных препаратов зависит от характера инфекционного процесса. Факт наличия гранулоцитопении, независимо от степени ее проявления, не влияет на период применения антибиотиков.

При лихорадке неясной этиологии в период гранулоцитопении антибиотики можно отменить через 72 часа, если у больного

- не было эпизода нестабильной гемодинамики в данный эпизод инфекции и
- нормальная температура отмечается в течение 48 ч.

При клинически и микробиологически доказанной инфекции длительность применения антибиотиков должна составлять не менее 7 дней при условии, что:

- нормальная температура наблюдается не менее 4 дней;
- очаги инфекции полностью регрессировали;

- достигнута (или предполагается) микробиологическая эрадикация возбудителя подтвержденной инфекции.

После отмены антибиотиков у больного с гранулоцитопенией необходимо наблюдение за ним в течение последующих 24-48 ч, и в случае появления температуры следует вновь назначить антибиотики.

Профилактика инфекционных осложнений

Противогрибковая профилактика [201]

- 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, натощак) или внутривенно.
  - Позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).
  - Итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натощак).
- Пациенты с наличием в анамнезе мукормикоза:

  Позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).

Противовирусная профилактика [202]

- 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/м^2 х 2 раза в сутки с момента начала предтрансплантационного кондиционирования.

Профилактика пневмоцистной пневмонии [201,203]

- 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 постпрансплантационный 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 концентратата тромбоцитов при ауто-ТГСК:

1. Снижение тромбоцитов крови менее 20 $\times 10^9$/л

2. При необходимости выполнения диагностической люмбальной пункции, малоинвазивного вмешательства (эзофагогастродуоденоскопия, бронхоскопия) трансфузия тромбоконцентрата показана при снижении тромбоцитов крови менее 50 $\times 10^9$/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. Лейкоредуциорванные 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 [204,205].

По данным ESPEN от 46 до 88% больных онкологического профиля в процессе противоопухолевого лечения требуют дополнительной нутритивной поддержке [205,206].

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 [204,207].

Цели нутритивной поддержки [204,205].

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

Показания к нутритивной поддержке

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

- индекс массы тела < 20 кг/м^2;
- темп потери массы тела;
- гипопротеинемия < 60 г/л или гипоальбуминемия < 30 г/л.;
- невозможность адекватного энтерального питания;
- побочные проявления высокодозной химиотерапии:
- тошнота,
- рвота,
- потеря аппетита,
- дисфагия,
- мукозиты различной степени тяжести,
- нарушения вкуса и обоняния,
- некротическая энтеропатия средней и тяжелой степени.

Своевременное выявление пациентов из группы нутритивного риска позволяет защитить пациента от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии. Для первичного скрининга можно использовать хорошо зарекомендовавшие себя шкалы, такие как NRS-2002, ИНР (индекс нарушения питания по Buzby G.P.), бальную шкалу А.Б.В.Г. (ESMO, 2008), индекс массы тела по Кетле и другие [204–206].

В том случае, если проведение энтерального питания невозможно или неэффективно, необходимо назначать парентеральное питание [208]. 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 [204,205].

Виды нутритивной поддержки [204,205,207]

Выделяют три вида нутритивной поддержки:

• дополнение к пероральному питанию (сипинг) – пероральный прием лечебного (специализированного) питания маленькими глотками;

• энтеральное питание – возможно через назогастральный/назоинтестинальный зонд или через стому (чрескожную, эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную);

• парентеральное питание.

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

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

Классификация смесей для энтерального питания [204]

• 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 [204,206]

• механическая кишечная непроходимость;

• выраженная тошнота и рвота, не купирующаяся антиэметической терапией;

• гипоксия (раО2 70 мм рт. ст.).

Парентеральное питание

Показанием к парентеральному питанию является невозможность адекватного энтерального питания более 3 суток [205]. 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 [204,209].

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 [205].

Системы парентерального питания [204,207]

• «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 [204,207]

• 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 [204,206]

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 аналгетической терапии. Применение нестероидных противовоспалительных средств

(НПВС) не рекомендовано в период МТА. Механизм действия НПВС связан с угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ), катализирующей образование простагландинов из арахидоновой кислоты. Простагландины играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки.

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

В связи с этим в период МТА для обезболивания рекомендованы к применению наркотические аналгетики (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 аналгетиков.

Приложение А3.9. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

1. Отбор пациентов для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Показания для проведения алло-ТГСК [210]:

Медицинские показания к трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток определены Приказом Минздрава России от 12.12.2018 N 875н "Об утверждении Порядка оказания медицинриской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. N 567н" (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2019 N 53256).В качестве кандидатов для проведения алло-ТГСК могут рассматриваться пациенты, имеющие:

- злокачественные и другие новообразования лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей;

- болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм;
- врожденные иммунодефицитные синдромы;
- врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, которые могут быть скорригированы с помощью трансплантации гемопоэтических клеток;
- злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей (рабдомиосаркома);
- злокачественные новообразования костей и суставных хрящей (саркома Юинга, хондросаркома, фибросаркома);
- нейроэпителиальные новообразования (нейробластома, ретинобластома);
- демиелинизирующие болезни центральной нервной системы (рассеянный склероз);
- герминогенные новообразования;
- сложные и смешанные стромальные новообразования (нефробластома);
- глиомы (примитивная нейроэктодермальная опухоль);
- злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков (гепатобластома);
- болезни кожи и подкожной клетчатки (склеродермия);
- системные поражения соединительной ткани (системная красная волчанка);
- иные заболевания (состояния), при которых в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи применяется трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток.

Основные критерии для определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК [210]:

- Наличие верифицированного диагноза и статуса (ремиссия, рецидив, стабилизация, прогрессия), которые являются показанием для проведения алло-ТГСК.
- Оценка рисков проведения алло-ТГСК по шкалам EBMT и HCT-CI (приложения Г3-Г4).

- Оценка статуса кандидата в реципиенты согласно определению индекса Карновского и ECOG (приложение Г1)
- Оценка психологического статуса, отсутствие обострения психических заболеваний.
- Оценка функционального состояния почек: концентрация креатинина сыворотки < 177 мкмоль/л (< 2 мг/дл) или клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 $м^2$.
- Оценка функционального состояния сердечной деятельности: фракция выброса левого желудочка > 35% по Simpson, отсутствие нестабильной стенокардии в анамнезе, отсутствие желудочковых аритмий высоких градаций (нарушения ритма IV–V градаций по Lawn—Wolf).
- Оценка функционального состояния легких: ОФВ1 ≥ 80%; по возможности определяют скорректированную диффузионную способность легких (DLCO), которая должна быть > 35% должного.
- Оценка функционального состояния печени:
    - концентрация общего билирубина ≤ 22 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера);
    - концентрация общего билирубина ≤ 30 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера).

Дополнительные критерии определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК [210]*:*

- 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 [210]:

- Общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой[9].

[9] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин, мочевина, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, ЛДГ, ферритин)[10].
- Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО)[11].
- Глюкоза венозной крови натощак[12].
- Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-HBcor качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис)[13].
- Серологические исследования герпесвирусов (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр, герпесу простого герпеса и герпеса 6 типа) и токсоплазме (при возможности)[14].
- Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР (качественно, в случае выявления — количественно)[15].
- Исследования по определению статуса основного заболевания[16]. Для пациентов с острыми лейкозами обязательна люмбальная пункция с интратекальным введением химиопрепаратов.
- КТ органов грудной клетки (с записью на электронный носитель)[17].КТ других областей при необходимости
- ПЭТ-КТ (при необходимости – в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения))[18].

---

[10] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[11] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[12] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[13] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[14] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[15] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[16] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[17] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[18] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

- МРТ головного мозга при наличии показаний (с записью на электронный носитель)[19].
- Рентген или КТ пазух носа.
- УЗИ печени, селезенки, почек[20].
- ЭКГ[21].
- Трансторакальная ЭхоКГ[22].
- 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)[23].
- Определение наличия донорспецифичных анти-HLA-антител при неродственной частично совместимой или гаплоидентичной ТГСК (при возможности)

Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК [210]:

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.

---

[19] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[20] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[21] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[22] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[23] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

Медицинское заключение о необходимости трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток (далее - заключение) потенциальному кандидату на проведение алло-ТГСК (реципиенту) выдается на бумажном носителе или в форме электронного документа консилиумом врачей (включая дистанционный консилиум, в случае невозможности проведения очной консультации) организацией, осуществляющей трансплантацию, в соответствии с Инструкцией о выдаче медицинского заключения о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека на основании консультации потенциального реципиента, результатов медицинского обследования, о чем вносится запись в медицинскую документацию пациента.

Этапы принятия решений о проведении алло-ТГСК [210]*:*

Этап 1 — рассмотрение медицинской документации, формирование медицинского заключения о необходимости трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток и направление на инициальное типирование (для поиска родственного или неродственного донора) — решение о возможности проведения алло-ТГСК и инициация поиска донора принимается экспертами на трансплантационной комиссии[1]. После получения заключения о наличии показаний для выполнения алло-ТГСК пациент нуждается в проведении дообследования и стратификации рисков по общесоматическому статусу.

Этап 2 — получение информации о наличии потенциальных доноров (родственных и неродственных).

Этап 3 — поиск донора (родственного или неродственного) завершен, согласована дата донации.

Этап 4 — обсуждение сроков госпитализации пациента в отделение трансплантации костного мозга и обследование перед госпитализацией для выполнения алло-ТГСК — решение и дата госпитализации в отделение трансплантации костного мозга принимаются экспертами на трансплантационной комиссии за 4 нед до планируемой госпитализации.

2. Отбор доноров аллогенных ГСК

Основные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК [210]*:*

- Оценка статуса кандидата в доноры согласно определению индекса Карновского и ECOG-ВОЗ (приложение Г1).
- Стандартный возраст кандидата в доноры 18–75 лет. В отдельных случаях в качестве доноров могут выступать несовершеннолетние сиблинги. Решение о

допуске на донацию в данном случае принимается родителями в соответствии с действующим законадательством РФ.

- Адекватное психологическое состояние (юридическая дееспособность).
- Наличие HLA-типирования: для родственных — не менее чем по средне-низкому разрешению, для неродственных — по высокому разрешению. Окончательные требования к разрешению типирования остаются на усмотрение трансплатационного центра в котором проводится алло-ТГСК.
- Оценка статуса по гемотрансмиссивным инфекциям (ВИЧ, вирусные гепатиты с дополнительными маркерами и ПЦР, сифилис) и герпес-вирусам (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр).
- Наличие результатов обследования.

Дополнительные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК [210]:

- Информация об инфекционном статусе. Перенесенных заболеваниях в том числе (COVID-19, туберкулезе, вирусных гепатитах)
- Информация о структурных и врожденных аномалиях, наличии протезированного биоматериала.
- Поездки в страны Юго-Восточной Азии, Африки, Центральной и Южной Америки.
- Информация о наличии хронических заболеваний и их стадии.
- Информация о лечении зубов, переливании компонентов крови, татуировках в течение как минимум 6 мес до донации.
- Количество беременностей и родов в анамнезе.
- Вес донора и реципиента — если вес донора составляет менее 50% от веса пациента, то рекомендуется рассмотреть в качестве источника трансплантата СКК.
- Нутритивный статус: избыточный вес или дефицит массы тела (на основаниий ИМТ и/или концентрации альбумина в сыворотке крови).
- Оперативные вмешательства в анамнезе
- Предполагаемая трудная интубация трахеи (для доноров костного мозга)

Противопоказания для донорства [210]

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 [210]:

- инфекционные заболевания в стадии обострения;
- наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;
- болезнь Крейтцфельдта-Якоба в анамнезе;
- злокачественные новообразования;
- кахексия;
- терапия иммуносупрессивными лекарственными препаратами или иными лекарственными препаратами, которые могут повлиять на способность к самоподдержанию собственной популяции и полипотентность костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (на дату изъятия костного мозга и забора гемопоэтических стволовых клеток и до прекращения приема указанных лекарственных препаратов и восстановления кровяных ростков);
- психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих;
- психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- отсутствие подписанного донором информированного согласия на забор ГСК или костного мозга

Относительные медицинские противопоказания [210]:

- 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 [210]:

Общеклинический анализ крови (включая подсчет тромбоцитов)

Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин (расчет клиренса креатитнина — см. приложение 3), мочевина, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ, сывороточное железо).

Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО).

Глюкоза венозной крови натощак.

Общий анализ мочи.

Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-HBcor качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис).

Серологические исследования герпесвирусных инфекций (CMV, Эпштейна—Барр, вирус герпеса человека 1 и 6-го типа).

Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР.

ЭКГ, по показаниям — трансторакальная ЭхоКГ, холтеровский мониторинг ЭКГ и др.Рентгенография органов грудной клетки, по показаниям — КТ органов грудной клетки и др.

УЗИ органов брюшной полости (по показаниям).

3. Протокол подготовки к инфузии и инфузии аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или во внутреннюю яремную, в наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». От дня начала кондиционирования до дня инфузии ГСК (первого из дней инфузии ГСК) ведут обратный счет дней. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря. Счет ведется до конца жизни пациента, или до следующей ТКМ.

Подготовка к инфузии ГСК

Убедитесь, что выполнены следующие условия:

- Пациент подписал добровольное информированное согласие на трансплантацию.
- Пациенту на момент введения ГСК установлен ЦВК. При отсутствии адекватно функционирующего ЦВК на момент инфузии допускается инфузия клеточной взвеси через периферическую вену, в которой содержание диметилсульфоксида не превышает 10%.

- Прошло не менее 36 ч после завершения введения цитостатических препаратов, входящих в режим кондиционирования.
- При использовании с –1 дня циклоспорина (в режиме профилактики острой РТПХ) пациенту было введено не менее 3 доз препарата до инфузии ГСК.
- В момент инфузии ГСК введение других препаратов не проводится.
- В момент введения ГСК запрещено проведение плазмафереза и/или гемодиализа.

При необходимости проведения плазмафереза и/или гемодиализа инфузия ГСК выполняется до и/или через сутки после завершения этих процедур.

За 2–3 ч до алло-ТГСК рекомендуется проводить инфузионную терапию (коллоидными и кристаллоидными растворами в объеме 500-1500 мл) в случае использования криоконсервированных ГСК.

За 30 мин до введения ГСК, при наличии реакций на трансфузию компонентов крови в анамнезе, должна быть использована премедикация антигистаминными препаратами и/или нестероиднымии противовоспалительными препаратами препаратами и/или метилпреднизолоном (если в предыдущие сутки использовали метилпреднизолон).

При любой несовместимости между донором и реципиентом по системе АВ0 возможно введение метилпреднизолона в дозе 60 мг перед введением ГСК.

После получения из лаборатории мешка с ГСК производится его осмотр: указание Ф. И. О. пациента или донора (в зависимости от применяемых в центре требований к маркировке), даты рождения и группы крови, наличие внешних повреждений и/или посторонних примесей в мешке (сгустки, фрагменты костной ткани). В случае выявления «дефектов» мешок возвращается в лабораторию для их устранения.

Инфузия ГСК

Для первого введения выбирают мешок с максимальной клеточностью. При манипуляциях с мешком запрещается использовать металлические инструменты (зажимы, пинцеты и др.). В случае использования криоконсервированных ГСК их предварительно размораживают на водяной бане или программном размораживателе при температуре 37˚С. После разморозки врач проверяет, что в мешке отсутствуют остаточные фрагменты льда, после чего прокалывает мешок с использованием системы для инфузии. Система для инфузии должна иметь фильтр размером от 150–260 микрон (обычная система для инфузии крови имеет фильтр в 175 микрон).

В случае развития гемолиза инфузия ГСК из следующего мешка не проводится. Инфузии ГСК из следующих мешков возобновляют после хотя бы частичного купирования

лизиса эритроцитов. После завершения инфузии ход ЦВК, который был использован для трансплантации, промывают физиологическим раствором. Далее пациент находится под пристальным наблюдением медицинского персонала. По показаниям возможно наблюдение анестезиолога-реаниматолога и/или постоянный мониторинг витальных показателей с помощью прикроватного монитора состояния пациента. Через 2 ч после завершения инфузии выполняют биохимическое исследование крови (оценка сывороточной концентрации K^+).

5. Протокол внутривенного введения антитимоцитарного глобулина

Подготовка к введению

Убедитесь, что вы информированы обо всех аллергических реакциях пациента. Перед началом введения препарата АТГ настоятельно рекомендуется проведение пробы с этим препаратом. Несмотря на то, что чувствительность и специфичность этого теста клинически не доказаны и его положительный результат не повлияет на введение препарата, проведение тестов рекомендовано для оценки вероятности развития анафилактической реакции на его введение.

Методика проведения пробы

На внутренней стороне предплечья, отступив на 5 см от лучезапястного сустава, проводится укол в кожу на глубину 1–1,5 мм через каплю неразведенного препарата. Для этого используют инъекционные иглы для в/к вливаний, имеющие ограничитель глубины. Если через 20 мин после накалывания кожи не происходит образования папулы или волдыря, следует продолжить тестирование путем в/к инъекции: кожу сгибательной поверхности предплечья или на спине обрабатывают 70% спиртом после чего туберкулиновым или инсулиновым шприцем вводят 0,02 мл препарата, разведенного 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в концентрации 1:1000 (по объему) с одновременной контрольной инъекцией 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций в том же объеме на расстоянии 5 см. Оценка результатов производится через 20 мин. Образование волдыря в месте введения препарата диаметром, превышающим на 3 мм и более диаметр волдыря в месте контрольной инъекции с 0,9% раствора натрия хлорида, а также положительный накожный тест свидетельствуют о повышенной чувствительности к препарату и вероятности развития системной аллергической реакции при его в/в введении.

Инфузия лошадиного АТГ

С целью снижения вероятности выпадения осадка суточная доза препарата АТГ делится на 2 приблизительно равные дозы. Рекомендуется подбирать дозы, кратные 250 мг (1 ампуле). Например, вес пациента 75 кг. Суточная доза 750 мг: утренняя — 500 мг, вечерняя — 250 мг.

Каждая доза препарата разводится на 0,9% растворе хлорида натрия в объеме 500 мл. Время введения каждой из доз препарата АТГ составляет 6 ч:

Утренняя доза — 10:00–16:00.

Вечерняя доза — 17:00–23:00.

Введение препарата идет параллельно с введением метилпреднизолона в суммарной дозе 3 мг/кг (но не более 250 мг/сут). Началу инфузии препарата АТГ предшествует в/в болюсное введение 30 мг метилпреднизолона с последующей 13-часовой инфузией (с 10:00 по 23:00) оставшейся суточной дозы метилпреднизолона.

Альтернативный способ введения лошадиного АТГ

Лошадиный АТГ разводится на 500 мл физиологического раствора. В случае отрицательной кожной пробы проводится 12- часовая инфузия с премедикацией 1 мг/кг метилпреднизолона в\в капельно перед началом введения и через 6 часов после начала введения. В случае положительной кожной пробы доза солумедрола увеличивается до 2 мг/кг. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Инфузия возобновляется с удлинением времени введения до 18 часов после разрешения симптомов аллергии.

Инфузия кроличьего АТГ

Тимоглобулин (кроличий антитимоцитарный глобулин) вводится в течение 2-3 дней до трансплантации в дозе 2.5 мг/кг на введение (суммарная доза 5-7.5 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -2 и -1 дни. Тимоглобулин разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба при использовании Тимоглобулина не проводится. Премедикация перед введением – метилпреднизолон 2 мг/кг в/в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлиняется в два раза.

Графалон (кроличий антитимоцитарный глобулин) вводится в течение 3 дней до трансплантации в дозе 20 мг/кг на введение (суммарная доза 60 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -3, -2 и -1 дни.

Графалон разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба не проводится. Премедикация перед введением – метилпреднизолон 2 мг/кг в\в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлиняется в два раза.

5. Протоколы кондиционирования и профилактики РТПХ в зависимости от типа донора

5.1. Родственный HLA-идентичный донор

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.1.1

Таблица 5.1.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ			Режим кондиционирования					
			Cy120		Flu150	Flu180		
			Bu12	TBI	Bu12	Bu12	Bu14	Treo42
-	CSA	MTX	5.1.1.1	5.1.1.2	-	-	-	-
-	Tx	MMF30	-	-	-	5.1.1.4	5.1.1.11	5.1.1.12
PT-Cy	-	-	-	-	-	5.1.1.5	5.1.1.8	-
	CSA	MMF30	-	-	-	5.1.1.7	5.1.1.10	-
		MMF45	-	-	5.1.1.3	-	-	-
	Tx	MMF30	-	-	-	5.1.1.6	5.1.1.9	-

Таблица 5.1.1.1 – Bu12+Cy120 / CSA+MTX

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

Таблица 5.1.1.2 – TBI+Cy120 / CSA+MTX

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	ТТО	4 Гр	12 Гр	С –3 по –1 день	6 фракций по 2 Гр 2 раза в день в течение 3-х дней с экранированием легких.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/$м^2$	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/$м^2$	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

Таблица 5.1.1.3 – Flu150+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	-5, –4, –3 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	-	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут)
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.4 – Flu180+Bu12 / Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут)

Таблица 5.1.1.5 – Flu180+Bu12 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.6 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.1.7 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/мл.

Таблица 5.1.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	14мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.1.10 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350пг/мл.

Таблица 5.1.1.11 – Flu180+Bu14 / Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.1.12 – Flu180+Treo42 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфан	14 г/кг	42 г/кг	С -5 дня по -3 день	В/в инфуия, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ при проведении **аллоТГСК в режиме пониженной интенсивности** указаны в Таблице 5.1.2

Таблица 5.1.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования										
				Flu90	Flu100	Flu120	Flu150				Flu180			
				Benda	Cy100	Cy2000	Bu8		-	-	Bu8	Bu10	Cy1200	Mel100
				-		Mel 140	-	Thio	Treo36	Thio	-	-	-	
hATG	CSA	MTX	-		5.1.2.18									
			MMF30	-		-	-	5.1.2.1	-		5.1.2.5	-	-	
	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	5.1.2.21	-	-	5.1.2.22	
rATG	CSA	MTX	MMF30	-		-	-	5.1.2.2	-	-	5.1.2.6	-	-	
	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	-	-	-	5.1.2.23	
PT-Cy	-	-	-	5.1.2.17		-	-	-	-	-	5.1.2.8	5.1.2.13	-	
	CSA	-	MMF30	-		-	-	5.1.2.4	5.1.2.20	-	5.1.2.7/11	-	-	
		-	MMF45	-		5.1.2.19	5.1.2.3	-	-	-	-	-	-	
	Tx	-	MMF30	5.1.2.16		-	-	-	-	-	5.1.2.9	5.1.2.14	-	5.1.2.24
	Ruxo	-	-	-		-	-	-	-	-		5.1.2.12/15	-	

-	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	-	5.1.2.10		-	

Таблица 5.1.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5- 7,5 мг/кг2	С –3 по – 2 (-1) день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.3 – Flu150+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиц ионирo	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–4, –3 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема (не более 3 г/сут)
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч

Таблица 5.1.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+ MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 ч
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 -15 мг/кг	40 -60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.

Таблица 5.1.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5 - 7,5 мг/кг^2	С –3 по –2 (-1) день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.

Таблица 5.1.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиц ионирo	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 ч
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.8 – Flu180+Bu8 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.2.9 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.10 – Flu180+Bu8 / Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.11 – Flu180+Bu8/ PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиц ионирo	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл

Таблица 5.1.2.12 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Руксолитиниб	45 мг	270 мг	С -7 дня по -2 день	Внутрь суточную дозу за 3 приема
	Руксолитиниб	15 мг	-	С +5 дня по +100 день	Внутрь суточную дозу за 2 приема

Таблица 5.1.2.13 – Flu180+Bu10 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.1.2.14 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.15 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Руксолитиниб	45 мг	270 мг	С -7 дня по -2 день	Внутрь суточную дозу за 3 приема
	Руксолитиниб	15 мг	-	С +5 дня по +100 день	Внутрь суточную дозу за 2 приема

Таблица 5.1.2.16 – Flu90+Benda /PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	90 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м^2	390 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.17 – Flu90+Benda /PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	90 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м^2	390 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.18 – Flu100+Cy100 / hATG+CSA+MTX

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	25 мг/м^2	100 мг/м^2	С –5 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	25 мг/кг	100 мг/кг	С –5 по –2 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	25 мг/кг	100 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +230 день затем постепенное снижение к +270 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Метотрексат	10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

Таблица 5.1.2.19 – Flu120+Cy2000+Mel140 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	40 мг/м^2	120 мг/м^2	С –5 по –3 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	1000 мг/м^2	2000 мг/м^2	-7, -6 дни	В/в, в течение 2 часов
	Мелфалан	140 мг/м^2	140 мг/м^2	-2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.1.2.20 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфан	12 г/м^2	36 г/м^2	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.2.21 – Flu150+Thio / hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С -6 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Тиотепа	5 мг/м^2	10 мг/м^2	Дни -5; -4	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.2.22 – Flu180+Cy1200/ hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м^2	1200 мг/м^2	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1* 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.2.23 – Flu180+Cy1200 / rATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м^2	1200 мг/м^2	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	5 мг/кг	10 мг/кг	В дни -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.24 – Flu180+Mel100/ PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Мелфалан	100 мг/м^2	100 мг/м^2	В -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 ч
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

2. Неродственный HLA-идентичный донор

Схемы и режимы применения препаратов для **кондиционирования в миелоаблативном режиме** и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.2.1

Таблица 5.2.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования			
				Cy120	Flu180		
				Bu12	Bu12	Bu14	Treo42
				-	-	-	-
hATG	CSA	MTX	MMF45	5.2.1.1	-	-	-
rATG	CSA	MTX	MMF45	5.2.1.2	-	-	-
PT-Cy	-	-	-	-	5.2.1.3	5.2.1.7	-
	CSA	-	MMF30	-	5.2.1.5	5.2.1.9	-
	Tx	-	MMF30	-	5.2.1.4	5.2.1.8	5.2.1.11
-	Tx	-	MMF30	-	5.2.1.6	5.2.1.10	-

Таблица 5.2.1.1 – Bu12+Cy120 / hATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.2 – Bu12+Cy120 / rATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5-7,5 мг/кг	С –3 по –2 (-1) день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.3 – Flu180+Bu12 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.2.1.4 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.1.5 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.1.6 – Flu180+Bu12 / Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.7 – Flu180+Bu14 / РТ-Су

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 4.2.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.1.10 – Flu180+Bu14 / Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.11 – Flu180+Treo42 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфан	14 г/кг	42 г/кг	С -5 дня по -3 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Схемы и режимы применения препаратов для **кондиционирования в режиме пониженной** интенсивности и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.2.2

Таблица 5.2.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования								
				Flu90	Flu150		Flu180					
				Benda	-	Bu8	Bu8		Bu10	Treo36	Cy1200	Mel100
				-	Thio	Thio	-	Thio	-	-		
hATG	CSA	MTX	MMF45	-		5.2.2.1	5.2.2.5					
	Tx	-	MMF30		5.2.2.17						5.2.2.19	
rATG	CSA	MTX	MMF45			5.2.2.2	5.2.2.6					
	Tx	-	MMF30								5.2.2.20	
PT-Cy	-	-	-	5.2.2.16				5.2.2.8	5.2.2.12			
	CSA	-	MMF30			5.2.2.3	5.2.2.7/11			5.2.2.18		
		-	MMF45			5.2.2.4						
	Tx	-	MMF30	5.2.2.15			5.2.2.9		5.2.2.13			5.2.2.21
	Ruxo	-	-						5.2.2.14			
-	Tx	-	MMF30				5.2.2.10		5.2.2			

Таблица 5.2.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+ CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+ CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	–6,–5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5-7,5 мг/кг	С –3 по –2 (-1) день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.3 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –6 по –5 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5- 7,5 мг/кг2	С –3 по –2 (-1) день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 □ 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.8 – Flu180+Bu8+Thio / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.9 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.10 – Flu180+Bu8 / 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 +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.11 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.2.12 – Flu180+Bu10 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.13 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.14 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Руксолитиниб	45 мг	270 мг	С -7 дня по -2 день	Внутрь суточную дозу за 3 приема
	Руксолитиниб	15 мг	-	С +5 дня по +100 день	Внутрь суточную дозу за 2 приема

Таблица 5.2.2.15 – Flu90+Benda / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	90 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м^2	10 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.16 – Flu90+Benda / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	90 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м^2	10 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.17 – Flu150+Thio / hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С -6 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Тиотепа	5 мг/м^2	10 мг/м^2	Дни -5; -4	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.18 – Flu180+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфан	12 г/м^2	36 г/м^2	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.19 – Flu180+Cy1200 / hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м^2	1200 мг/м^2	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.20 – Flu180+Cy1200 / rATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклофосфамид	300 мг/м^2	1200 мг/м^2	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	5 мг/кг	10 мг/кг	В дни -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.21 – Flu180+Mel100/ PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Мелфалан	100 мг/м^2	100 мг/м^2	В -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

3. Неродственный частично совместимый или родственный гаплоидентичный донор

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования в миелоаблативном режиме и режиме пониженной интенсивности и профилактики РТПХ со ссылками на приложения указаны в Таблице 5.3.1

Таблица 5.3.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на приложения

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования								
				Flu150			Flu180					
				Bu8	Treo36	Cy14	Bu8	Bu10	Bu12	Bu14	Cy1200	Mel100
				Thio	-	TBI	-	-	-	-	-	-
PT-Cy	-	CSA	MMF30	5.3.1.1	5.3.1.10	-	5.3.1.4	-	-	-	-	
	hATG	CSA	MMF45	-	-	-	5.3.1.3	-	-	-	-	
	-	CSA	MMF45	5.3.1.2	5.3.1.11	5.3.1.12	5.3.1.5					
	-	Tx	MMF45	-	-	-	5.3.1.6	5.3.1.7	5.3.1.8	5.3.1.9	5.3.1.13	5.3.1.14

Таблица 5.3.1.1 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.2 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.3 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+hATG+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.4 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.5 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.6 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.3.1.7 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.8 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

Таблица 5.3.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.3.1.10 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Треосульфан	12 г/м2	36 г/м^2	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.11 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Треосульфан	12 г/м^2	36 г/м^2	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1. 12 – Flu150+Cy29+TBI / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Циклофосфамид	14,5 мг/кг	29 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 1 часа
	ТТО	2 Гр	2 Гр	Д-1	1 фракция 2 Гр за 2 часа без экранированиия легких
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 по +100 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45мг/кг	–	С +5 по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.13 – Flu180+Cy1200 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	120 мг/м^2	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м^2	1200 мг/м^2	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.14 – Flu180+Mel100 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Мелфалан	100 мг/м^2	100 мг/м^2	В -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

4. Алло-ТГСК с использованием манипулированных трансплантатов (ex vivo Т-клеточная деплеция, позитивная CD34+ селекция)

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в Таблицах 5.4.1, 5.4.2 и 5.4.3.

Таблица 5.4.1 – Flu150+Treo42+Thio / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Треосульфан	14 г/м^2	42 г/м^2	–5,–4,–3	В/в, в течение 2 часов
	Тиотепа	5мг/кг	10 мг/кг	–6,–5	В/в, в течение 2 часов
	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	–6,–5,–4, –3, –2	В/в, в течение 30 -60 мин
Профилактика РТПХ	Ритуксимаб	100 мг/м^2	100 мг/м^2	–1	В/в, в течение 2 часов
	Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	–1, +21	В/в, в течение 1 часа
	Абатацепт1	10 мг/кг	40 мг/кг	–1,+7,+14,+28	В/в, в течение 30 мин
Ex vivo манипуляция	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	–	–	0	-
1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.					

Таблица 5.4.2. – Flu150+Treo42+Mel140 / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Треосульфан	14 г/м^2	42 г/м^2	–5,–4,–3	В/в, в течение 2 часов
	Мелфалан	70 мг/м^2	140 мг/м^2	–3, –2	В/в, в течение 1 часа, через 2 часа после введения флударабина
	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	–6,–5,–4, –3, –2	В/в, в течение 30 -60 мин
Профилактика РТПХ	Ритуксимаб	100 мг/м^2	100 мг/м^2	–1	В/в, в течение 2 часов
	Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	–1, +21	В/в, в течение 1 часа
	Абатацепт1	10 мг/кг	40 мг/кг	–1,+7,+14,+28	В/в, в течение 30 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Ex vivo манипуляция с	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	–	–	0	-
1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.					

Таблица 5.4.3 – Flu150+Bu12+Thio / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12мг/кг	–5,–4,–3	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5мг/кг	10 мг/кг	–6,–5	В/в, в течение 2 часов
	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	–6,–5,–4, –3, –2	В/в, в течение 30 -60 мин
Профилактика РТПХ	Ритуксимаб	100 мг/м^2	100 мг/м^2	–1	В/в, в течение 2 часов
	Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	–1, +21	В/в, в течение 1 часа
	Абатацепт1	10 мг/кг	40 мг/кг	–1,+7,+14,+28	В/в, в течение 30 мин
Ex vivo манипуляция с	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	–	–	0	-
1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат					

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.					

Таблица 5.4.4. – CD34+ ("boost")

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Без предварительного кондиционирования				
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
Ex vivo манипуляция с	CD34+ селекция (А18.05.017.004)	–	–	0	–

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	–	С 0 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

6. Сопроводительная терапия

Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения указаны в Таблице 6.1. Допускается использование как отдельных вариантнов так и их комбинаций.

Таблица 6.1 Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения

Вариант	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Инфузионная терапия					
1	Натрия бикарбонат	1200 мг/литр инфузионной терапии	–	С дня -7 по -2 день	В/в инфузия в течение 3 часов, 30 мл 4% р-ра натрия бикарбоната на 1 литр инфузионной терапии сразу после внутривенного введения химиопрепаратов
2	Раствор 5% глюкозы	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м^2			В/в инфузия
3	Раствор хлорида натрия (0,9% NaCl)	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м^2			В/в инфузия

4	Раствор Рингера	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м^2			В/в инфузия
5	Калия и магния аспарагинат	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м^2			В/в инфузия
6	4% хлорида калия (KCl)	В соответсвии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня			В/в инфузия
7	25% сульфат магния (MgSO4)	В соответсвии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня			В/в инфузия
Антиэметическая терапия					
1	Ондансетрон	24 мг	–	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 8 мг 3 раза/сут
2	Гранисетрон	9 мг	–	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 3 мг 3 раза/сут
3	Трописетрон	5 мг	–	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 5 мг 1 раз/сут
4	Палоносетрон	0,25 мг	–	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в

5	Апрепитант	125, 80, 80 мг	–	При проведении ТТО -3 по -1 дни	Внутрь, перед утренней фракцией ТТО
6	Фосапрепитант	150 мг	–	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, однократно
Антикоагулянтная терапия					
1	Гепарин	12000 ЕД/сут	–	За день до начала кондиционирования по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
2	Гепарин	100 ЕД/кг	–	Весь период использования ЦВК	В/в, инфузия в течение 24 ч
3	Гепарин	100-500 ЕД/кг	–	Под контролем АЧТВ, в среднем 14-42 дня	В/в, инфузия в течение 24 ч
4	Низкомолекулярные гепарины	В соответсвии с рекомендациями производителя и клинической ситуации, в среднем 14-42 дня.			
Противосудорожная терапия					

1	Карбамазепин	200 мг	–	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, 100 мг 2 раза/сут
2	Диазепам (допускается, особенно при наличии судорожного синдрома в анамнезе)	10 мг	–	В дни введения ЦФ	В/в, на ночь
3	Левитирацетам	500 мг	–	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, по 250 мг 2 раза/сут
4	Левитирацетам	1000 мг	–	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, по 1000 мг 2 раза/сут
Антисекреторная терапия					

1	Омепразол	20-40 мг	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки; в/в, 1 раз в сутки
2	Лансопразол	30	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
3	Пантопразол	40	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
4	Рабепразол	20	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
5	Эзомепразол	20	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь или в/в, 1 раз в сутки
6	Ранитидин	150	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
7	Фамотидин	20	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
Наркотическая обезболивающая терапия					
1	Промедол	В соответсвии с клинической ситуацией			В/в
2	Трамадол	В соответсвии с клинической ситуацией			В/в

3	Фентанил	В соответсвии с клинической ситуацией			Трансдермально
4	Морфин	В соответсвии с клинической ситуацией			В/в
Другое					
1	Месна	120% от дозы ЦФ	–	В дни введения ЦФ	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ
2	Кальция фолинат	50 мг	–	В случае применения метотрексата в качестве профилактики РТПХ +2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
3	Аллопуринол	200 мг/м^2	–	За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантационного циклофосфамида	Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема
4	Аллопуринол	300мг	–	За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантаци	Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема

				онного циклофосфамида	
5	Урсодезоксихолевая кислота (рекомендуется)	12 мг/кг	–	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
6	Метилпреднизолон	см. «Инфузия АТГ»			
7	Преднизолон	см. «Инфузия АТГ»			

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема Б1. Первая линия терапии пациентов с кЛХ старше 18 лет

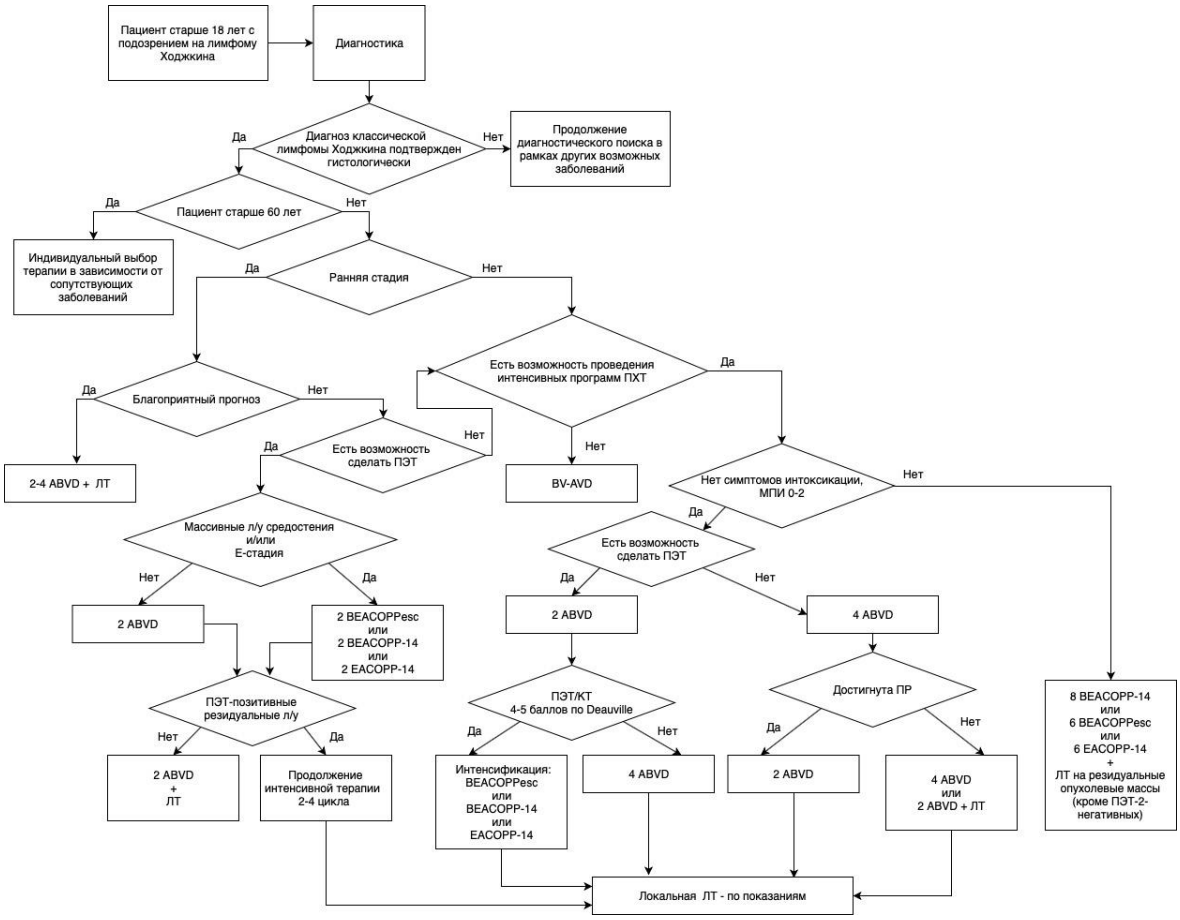


Схема Б2. Первая линия терапии детей и подростков до 18 лет с кЛХ

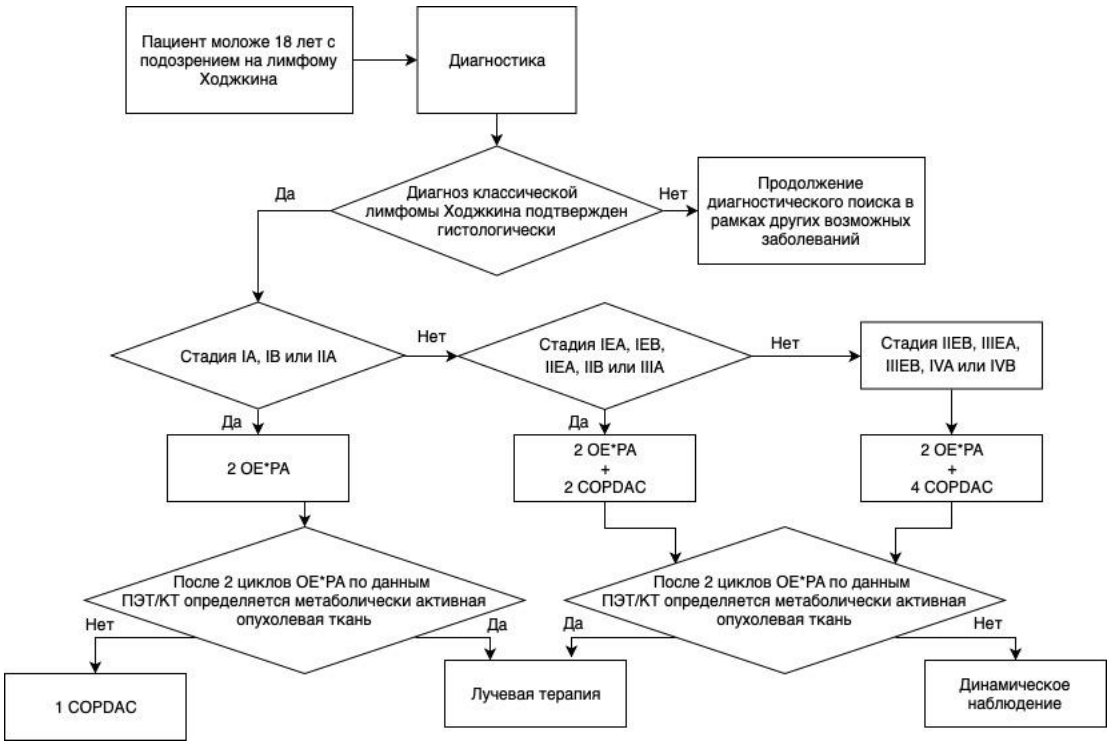
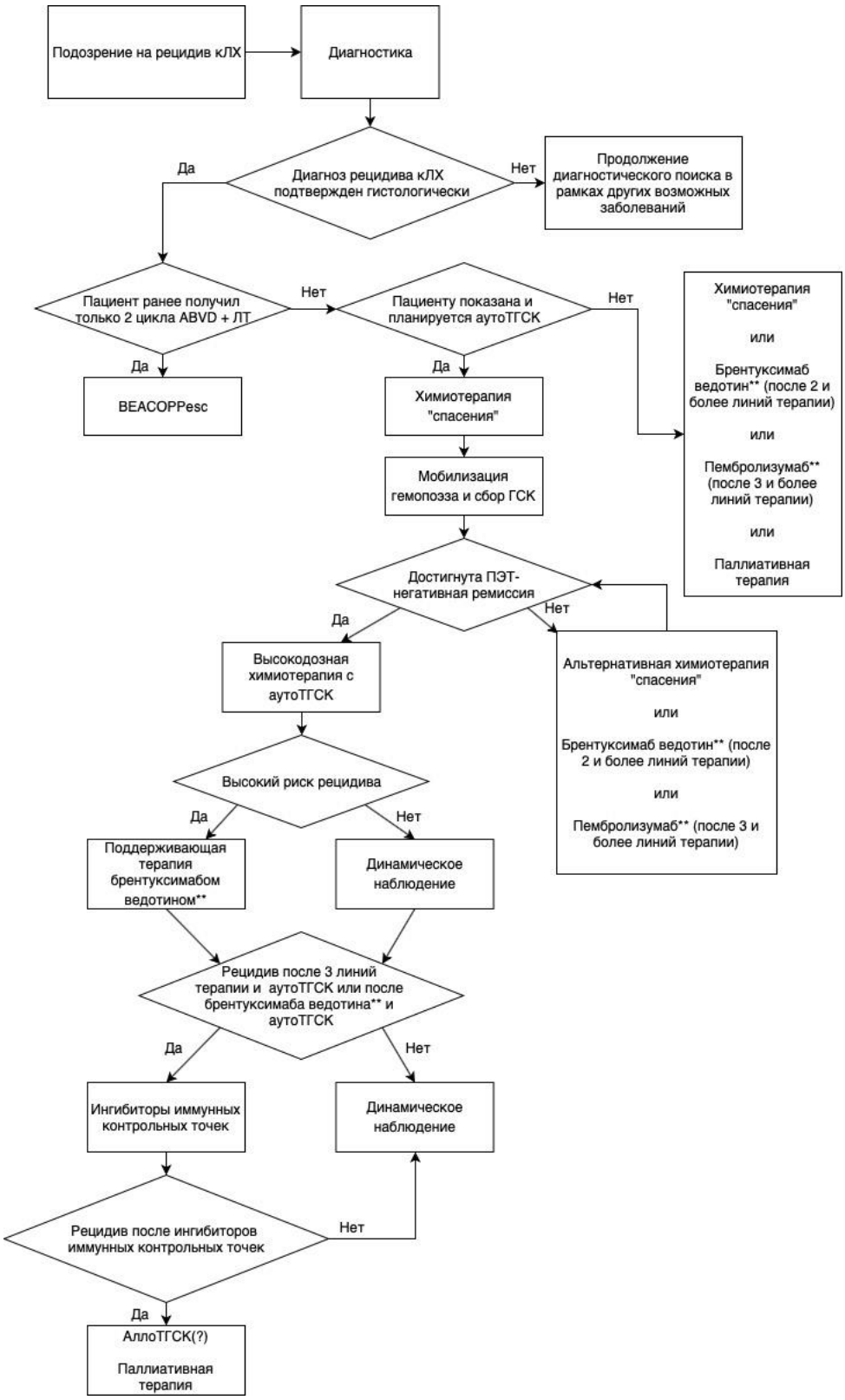


Схема Б3. Лечение рецидивов кЛХ


Подозрение на рецидив кЛХ
Диагностика
Диагноз рецидива кЛХ подтвержден гистологически
Да
Нет
Продолжение диагностического поиска в рамках других возможных заболеваний
Пациент ранее получил только 2 цикла ABVD + ЛТ
Нет
Пациенту показана и планируется аутоТГСК
Нет
Химиотерапия "спасения"
или
Брентуксимаб ведотин** (после 2 и более линий терапии)
или
Пембролизумаб** (после 3 и более линий терапии)
или
Паллиативная терапия
Да
BEACOPPesc
Да
Химиотерапия "спасения"
Мобилизация гемопозза и сбор ГСК
Достигнута ПЭТ-негативная ремиссия
Нет
Да
Альтернативная химиотерапия "спасения"
или
Брентуксимаб ведотин** (после 2 и более линий терапии)
или
Пембролизумаб** (после 3 и более линий терапии)
Высокодозная химиотерапия с аутоТГСК
Высокий риск рецидива
Да
Нет
Поддерживающая терапия брентуксимабом ведотином**
Динамическое наблюдение
Рецидив после 3 линий терапии и аутоТГСК или после брентуксимаба ведотина** и аутоТГСК
Да
Нет
Ингибиторы иммунных контрольных точек
Динамическое наблюдение
Рецидив после ингибиторов иммунных контрольных точек
Нет
Да
АллоТГСК(?)
Паллиативная терапия

Приложение В. Информация для пациента

Лимфомы – это опухоли из лимфоидных клеток. Лимфома – не одна болезнь, это большая группа, включающая более 30 разных заболеваний, которые отличаются друг от друга по своим проявлениям, по течению, по ответу на лечение. Лимфомы ведут себя и лечатся совершенно по-разному. Поэтому просто слово «лимфома» ни о чем не говорит – чтобы понимать, как лечить, надо знать конкретный вариант лимфомы.

Лимфомой Ходжкина болеют в любом возрасте, но наиболее часто заболевание встречается у молодых людей, пик приходится на возрастной период от 16 до 34 лет. Люди старшего возраста, особенно те, кому больше 55 лет, также могут заболеть лимфомой Ходжкина.

Диагноз лимфомы Ходжкина устанавливается только после исследования пораженной ткани, полученной при биопсии. Диагноз подтверждается только если обнаружены типичные клетки, называемые клетками Березовского-Штернберга-Рид. В последние годы диагностика лимфомы Ходжкина и других лимфом улучшилась, благодаря использованию нового метода, иммунофенотипирования, позволяющего точно идентифицировать опухолевые клетки по маркерам на их поверхности. Этот метод исследования очень важен для правильного выбора терапии, особенно в тех случаях, когда необходимо использовать узконаправленные (таргетные) препараты и иммунотерапию. Лимфома Ходжкина изучена лучше любого другого типа лимфом. К счастью, при современных методах лечения более 80% заболевших лимфомой Ходжкина полностью излечиваются от этой болезни.

Специфических, характерных только для этого заболевания симптомов нет. Схожие жалобы и признаки могут быть при многих других заболеваниях. Нередко заболевание начинается как бы с простуды, респираторной инфекции, которая почему-то затягивается. Заболевание может начинаться с безболезненного увеличения лимфатических узлов.

Наиболее распространенные признаки лимфомы Ходжкина:

- безболезненное увеличение лимфоузлов;
- лихорадка, которая не объясняется инфекцией или другими причинами и которую не удается устранить с помощью антибиотиков;
- потливость, особенно по ночам (мокрая подушка по утрам);
- необъяснимая потеря веса;

- необычная утомляемость и слабость

Самый частый симптом лимфомы Ходжкина – увеличение лимфатических узлов, чаще на шее, реже в других областях тела. Температура обычно в пределах 37,5 по вечерам. Очень характерно обильное потоотделение по ночам, хотя этот симптом трудно оценивать: летом жарко, зимой сильно топят. Могут наблюдаться многочисленные другие жалобы и признаки, связанные с тем, где находится очаг опухоли. Болей, как правило, не бывает. При локализации болезни в средостении, ближе к грудине возможен дискомфорт за грудиной. У небольшого числа пациентов возникает мучительный, до расчесов кожный зуд. Около 5% пациентов отмечают боли в увеличенных лимфоузлах после приема алкоголя. Это редкий симптом, но он характерен для лимфомы Ходжкина. Причина его не известна.

Более 80% всех пациентов с лимфомой Ходжкина могут быть вылечены, причем обследования и лечение осуществляются в основном амбулаторно. Большинство пациентов получают комбинированную терапию, включающую химиотерапию в сочетании с лучевой терапией. В определенных обстоятельствах применяется высокодозная терапия и трансплантация костного мозга или стволовых клеток. Лучевая терапия как единственный метод лечения в настоящее время не используется практически никогда.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65 [211]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	**Описание общего состояния пациента**
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания.
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу).
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования.
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.
5	Смерть пациента

Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных

Оригинальное название: The Deauville five point scale

Источник: Meignan M. et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. Leuk Lymphoma. 2009;50(8):1257-1260 [212]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка результатов ПЭТ/КТ исследования

Содержание и интерпретация: для стандартизации, воспроизводимости и возможности сравнения результатов ПЭТ/КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, при оценке эффективности лечения у пациентов с лимфомами используется визуальный анализ ПЭТ-данных по 5-балльной шкале [212]. При этом интенсивность накопления 18F-ФДГ в патологическом очаге сравнивается с интенсивностью накопления препарата в неизмененных отделах средостения или в правой доле печени:

1 балл – характеризуется отсутствием накопления препарата в определяемом ранее патологическом очаге;

2 балла – накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизмененных отделах средостения;

3 балла – накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопление препарата в правой доле печени;

4 балла – накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени;

5 баллов – накопление препарата в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.

Также введено понятие X-баллов, характеризующих наличие очагов накопления 18F-ФДГ неясного, скорее воспалительного генеза, связь которых с основным заболеванием маловероятна.

Интерпретация результатов ПЭТ по шкале Deauville проводится комплексно с учетом клинических и исходных ПЭТ-данных, этапа лечения, а также других показателей ответа на лечение.

Приложение Г3. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT

Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [213].

Факторы риска	**Характеристика факторов риска**	**Баллы**
Возраст	< 20 лет	0
	20–40 лет	1
	> 40 лет	2
Статус заболевания[1]	Ранний	0
	Промежуточный	1
	Развернутый	2
Время от постановки диагноза до ТГСК[2]	< 12 мес	0
	≥ 12 мес	1
Донор	HLA-идентичный сиблинг	0
	Неродственный донор	1
Пол донора и реципиента	Донор — женщина, реципиент —мужчина	1
	Другие сочетания	0

[1] Не применяется у пациентов с АА.

Ранний — острый лейкоз в ПР1; МДС в ПР1 или без предшествующего лечения; ХМЛ в 1 хронической фазе; НХЛ нелеченная или в ПР1; ММ нелеченная или в ПР1.

Промежуточный — острый лейкоз в ПР2; ХМЛ за исключением хронической фазы 1 и БК; МДС в ПР2 или ЧР; НХЛ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания; ММ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания.

Развернутый — острый лейкоз в других стадиях кроме ПР1 и ПР2; ХМЛ в БК; МДС во всех других стадиях; НХЛ во всех других стадиях; ММ во всех других стадиях.

[2] Не применяется у пациентов в ПР1.

Пятилетняя летальность (%), связанная с трансплантацией, согласно шкале риска ЕВМТ

Баллы	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6–7**
ОМЛ	14	20	25	30	36	40	41
ОЛЛ	15	23	24	30	40	47	53
ХМЛ	15	22	30	38	45	52	55
АА	18	26	40	49	52	–	–

МДС	25	28	30	35	38	46	50
ММ	–	–	29	35	40	42	52
НХЛ	15	24	28	30	34	36	38

Приложение Г4. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI

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 [214,215].

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 ≤ 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 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 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