Клинические рекомендации

Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	C83.3, C83.7, C85.2, C91.8
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) 10

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 14

2.1 Жалобы и анамнез 14

2.2 Физикальное обследование 15

2.3 Лабораторные диагностические исследования 15

2.4 Инструментальные диагностические исследования 18

2.5 Иные диагностические исследования 20

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 24

3.1 Первая линия терапии ДВКЛ у взрослых пациентов 25

3.2 Первая линия терапии первичной медиастинальной (тимической) В-клеточной крупноклеточной лимфомы 28

3.3 Лечение первичной лимфомы ЦНС (ПЛЦНС) 28

3.4 Первая линия терапии ДВКЛ у детей и подростков до 18 лет 30

3.5 Лечение лимфомы Беркитта 30

3.6 Лечение рецидивов агрессивных нефолликулярных В-клеточных лимфом 33

3.7 Оценка ответа на лечение 35

3.8 Сопутствующая и сопроводительная терапия 35

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....37

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 37

6. Организация оказания медицинской помощи 40

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....43

7.1 Общие требования к морфологической диагностике лимфом 43

7.2 Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика агрессивных нефолликулярных В-клеточных лимфом.....46

7.3 Стадирование агрессивных нефолликулярных В-клеточных лимфом 49

7.4 Определение групп риска ДВКЛ у взрослых пациентов.....51

7.5 Определение групп риска ДВКЛ у пациентов моложе 18 лет.....53

7.6 Оценка ответа на лечение при лимфомах 53

7.7 Лучевая терапия при ДВКЛ.....56

7.8 Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли.....57

7.9 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений 60

7.10 Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений 76

7.11 Лечение меноррагий у пациенток с гематологическими заболеваниями 81

7.12 Диагностика гемотрансмиссивных инфекций 86

7.13 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений.....89

7.14 Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями.....110

7.15 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами 114

7.16 Диагностика и лечение септического шока и острой дыхательной недостаточности у гематологических пациентов 140

7.17 Диагностика и лечение почечной недостаточности в гематологии 169

7.18 Диагностика и лечение неврологических проявлений при гематологических заболеваниях 178

7.19 Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями 193

Критерии оценки качества медицинской помощи 204

Список литературы....208

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....231

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 238

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....241

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ДВКЛ 241

Приложение А3.2. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении миелосупрессивной цитостатической терапии 252

Приложение А3.3. Порядок применения ритуксимаба** 253

Приложение А3.4. Профилактика и лечение тошноты и рвоты....254

Приложение А3.5. Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикостероидами 264

Приложение А3.6. Инфузионная терапия у гематологических пациентов 266

Приложение А3.7. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов 270

Приложение А3.8. Парентеральное питание у гематологических пациентов 290

Приложение А3.9. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга 298

Приложение А3.10. Протокол выполнения спиномозговой (люмбальной) пункции у гематологических пациентов 308

Приложение А3.11. Спленэктомия у пациентов с гематологическими заболеваниями 318

Приложение А3.12. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии....328

Приложение А3.13. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток 336

Приложение А3.14. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток 391

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 512

Приложение В. Информация для пациента 514

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 515

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).....515

Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных.....515

Приложение Г3. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию 516

Приложение Г4. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT 517

Приложение Г5. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI 518

Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

МНО – международное нормализованное отношение

МПИ – международный прогностический индекс

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ОВ – общая выживаемость

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЛБ – лимфома Беркитта

ЛТ – лучевая терапия

РОД - разовая доза облучения

СОД - суммарная доза облучения

ЭКГ - электрокардиография

Эхо-КГ - эхокардиография

ВДХТ с аутоТГСК – высокодозная химиотерапия с последующей трасплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

MALT - мукозассоциированная лимфома

НХЛ - неходжкинские лимфомы

ИФТ - иммунофенотипирование методом проточной цитометрии

ИГХ -иммуногистохимия

КМ - костный мозг

ЛДГ-лактатдегидрогеназа

ДВКЛ –диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

ВКЛ- В-клеточная крупноклеточная лимфома

ПМВКЛ – первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома

ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы

ЦНС – центральная нервная система

Mtx/AraC/Pred – интратекальное введение метотрексата**, цитарабина** и преднизолона**

FISH – флуоресцентная гибридизаация *in situ*

** – 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 – неспецифичиеские симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку выше 38°С 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)

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) является гетерогенной группой лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями и с разным ответом на терапию. Субстратом опухоли являются крупные лимфоидные В-клетки, которые характеризуются выраженным атипизмом и полиморфизмом, наличием крупного ядра, в два и более раз превышающим размер ядра малого лимфоцита или равным и превышающим размер ядра макрофага. Опухолевые клетки в большинстве случаев располагаются диффузно, но могут быть и разбросанными среди зрелых В-лимфоцитов, иногда на фоне Т-клеточного окружения, или формировать очаговые скопления [1]. В зависимости от клинических проявления, морфологических и молекулярных признаков выделяют различные типы крупноклеточных В-клеточных лимфом (см. раздел классификация).

Лимфома Беркитта (ЛБ) – высоко агрессивная лимфома из иммунологически зрелых В-клеток с преимущественно экстранодальной локализацией [2].

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

Этиология ДВКЛ остается неясной. Опухоль чаще возникает de novo, но может также трансформироваться из менее агрессивной лимфомы (ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов, фолликулярная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны или вариант нодулярного лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина). Значимым фактором риска является также сопутствующий иммунодефицит, у таких пациентов значительно чаще, чем в спорадических случаях встречается EBV-позитивная ДВКЛ.

В патогенезе ДВКЛ основными звеньями являются нарушение клеточных процессов пролиферации, созревания и дифференцировки В - лимфоцитов. Первый этап дифференцировки В-лимфоцитов (первичная перестройка генов, кодирующих синтез иммуноглобулинов) проходит в костном мозге. Клетки с «успешной перестройкой» генов иммуноглобулинов (*наивные* В-клетки), покидают костный мозг и попадают во вторичные лимфоидные органы – лимфатические узлы, миндалины, селезенку, пейеровы бляшки, где, трансформировавшись под влиянием антигенной стимуляции, при участии фолликулярных дендритных клеток и Т-лимфоцитов образуют фолликулы. В зародышевом центре вторичных фолликулов наивные В-клетки, не имеющие комплементарного антигена и не

способные произвести функциональное антитело, подвергаются апоптозу. С В-лимфоцитами, получившими возможность синтезировать антитела после контакта с соответствующими антигенами, в зародышевом центре происходит ряд измененей (переключение класса иммуноглобулина (IgM, IgD на IgG, IgA или IgE), а также соматическая гипермутация (замена одного нуклеотида в гипервариабельных регионах иммуноглобулинов), после чего В-клетки покидают фолликул, становясь окончательно дифференцированными плазматическими клетками или долгоживущими В-клетками памяти. Случайные неудачи в управлении этими процессами и играют решающую роль в развитии В-клеточных опухолей, в том числе ДВКЛ [3–9].

Как показали молекулярно-генетические исследования, в патогенезе ДВККЛ имеют значение многие гены, регулирующие события в зародышевых центрах, но самым изученным механизмом является перестройка гена Bcl-6, расположенного в локусе 3q27 и экспрессируемого исключительно В-клетками зародышевого центра. В физиологических условиях ген Bcl-6 связывается с определенными регулирующими последовательностями ДНК, влияет на транскрипцию других генов, участвующих в активации и терминальной дифференцировке В-лимфоцитов. При перестройке локуса 3q27 происходит блок дальнейшей дифференцировки В-клеток в плазматические клетки, что приводит к бесконтрольной пролиферации В-клеток зародышевого центра [10].

ЛБ делят на 3 варианта: эндемический, спорадический и иммунодефицит-ассоциированный [2].

Эндемический вариант ЛБ чаще всего встречается в странах экваториальной Африки и Папуа-Новой Гвинеи, в которых это заболевание составляет до 75% всех детских онкологических заболеваний. Заболевание ассоциировано с такими инфекционными агентами, как вирус Эпштейна-Барр (EBV) или малярийный плазмодий. В клинической картине часто наблюдается поражение лицевого скелета: верхней и нижней челюстей, орбиты, а также почек, яичек, яичников, слюнных, молочных желез и центральной нервной системы.

Спорадический вариант ЛБ – типичная ЛБ по морфологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам, возникающая вне эндемичной зоны.

Иммунодефицит-ассоциированный вариант ЛБ – ЛБ, возникающая на фоне иммунодефицитных состояний (у больных ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, у больных первичными иммунодефицитами). Чаще всего встречается у ВИЧ-инфицированных больных, причем на ранних этапах развития (до снижения CD4+ клеток).

Болеют преимущественно мужчины. Частыми проявлениями заболевания являются лимфаденопатия, спленомегалия, вовлечение в опухолевый процесс костного мозга.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30-40% от всех неходжкинских лимфом). В возрасте до 18 лет частота этого варианта В-клеточной опухоли не превышает 8-10%. Заболеваемость составляет в среднем 4-5 на 100 000 населения, ежегодно в мире диагностируется 123 000 новых случаев ДВКЛ. Риск развития болезни выше у людей с серопозитивностью вируса гепатита С, при наличии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), аутоиммунных заболеваний. Медиана возраста составляет примерно 60 лет, мужчины и женщины болеют ДВКЛ почти с равной частотой [1,11].

ЛБ болеют преимущественно мужчины. У детей ЛБ составляет около 30–50 % всех лимфом. Соотношение мальчики : девочки – 3–4 : 1, средний возраст – 8 лет. У взрослых ЛБ встречается значительно реже – в 2 % случаев всех лимфом. Болеют преимущественно молодые мужчины, соотношение мужчины : женщины – 3 : 1, средний возраст – 25–30 лет [12–14].

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

- C83.3 – Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- C83.7 – Лимфома Беркитта
- C85.2 – Медиастинальная (тимусная) большая В-клеточная лимфома
- C91.8 – Зрелый В-клеточный лейкоз типа Беркитта

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Разнообразие клинических, морфологических и иммунологических характеристик, а также молекулярно-цитогенетические исследования последних лет доказали, что ДВКЛ является не единой нозологической формой, а группой лимфатических опухолей, имеющих близкий, но неодинаковый патогенез. В настоящее время выделено несколько вариантов ДВКЛ в зависимости от уровня дифференцировки опухолевых клеток, типов нарушения клеточных процессов, хромосомных аномалий [1]. В соответствии с *классификацией ВОЗ* пересмотра 2017 г. самостоятельными вариантами ДВКЛ признаны:

- ДВККЛ, неспецифицированная (NOS). В данную биологически гетерогенную группу включены заболевания, не относящиеся ни к одной из нижеперечисленных вариантов крупноклеточных лимфом:
- В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами
- первичная ДВККЛ ЦНС (ПЛЦНС)
- первичная кожная ДВККЛ, тип «нижних конечностей» (leg-type)
- EBV-позитивная ДВККЛ, NOS
- ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением
- лимфоматоидный гранулематоз
- крупноклеточная лимфома с реарранжировкой IRF4
- первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ)
- внутрисосудистая крупноклеточная лимфома
- ALK-позитивная В-крупноклеточная лимфома
- плазмобластная лимфома
- HHV8 позитивная крупноклеточная лимфома
- первичная лимфома серозных полостей

Отдельно рассматриваются следующие группы В- крупноклеточных лимфом:

- агрессивная лимфома с MYC и BCL-2 и/или BCL 6 реарранжировкой
- агрессивная лимфома, неклассифицируемая, с чертами, промежуточными между ДВККЛ и лимфомой Ходжкина (лимфома серой зоны)

Вариантом ДВКЛ в настоящее время также признаны случаи с очаговым поражением фолликулярных структур, с иммуногистохимически подтвержденным происхождением из фолликулярных дендритных клеток (ранее 3В цитологический тип фолликулярной лимфомы). В последнее время охарактеризована новая группа лимфом - ДВКЛ, ассоциированные с фолликулярной лимфомой, с MALT-лимфомой желудка и MALT-лимфомой других локализаций, имеющая клинические, морфо-иммунологические и молекулярно-генетические особенности и возможно, в скором времени потребующая разработки новых подходов к их лечению.

Выделены следующие морфологические варианты ДВКЛ неспецифицированной, имеющие различную клиническую картину и течение заболевания:

- центробластный
- иммунобластный
- анапластический
- другие редкие варианты

В практике гематопатолога в настоящее время используется определение молекулярного подтипа ДВКЛ:

- Из В-клеток герминальных центров фолликулов (GCB-подтип)
- Из активированных В-клеток (non-GCB, ABC-like подтип)

Известно, что опухолевые клетки при ДВКЛ обычно экспрессируют пан-В-клеточные антигены, такие как CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, но в процессе прогрессии заболевания некоторые из них могут утрачиваться. В 50-75% случаев экспрессируются поверхностные и цитоплазматические иммуноглобулины (в порядке убывания IgM, IgG, IgA). CD30 может выявляться на опухолевых клетках в 10-20% случаев, особенно в анапластическом варианте лимфомы. Присутствие EBV в большинстве клеток является основанием для установления диагноза EBV-позитивной ДВКЛ, неспецифицированной, большинство опухолевых лимфоидных клеток при этом CD30 позитивны. CD5+ на клетках определяется в 5-10% случаев, при этом это могут быть как de novo ДВКЛ, так и вторичные крупноклеточные лимфомы, возникшие вследствие трансформации из ХЛЛ/лимфомы из малых лимфоцитов. Частота экспрессии CD10, BCL6, IRF4/MUM1, FOXP1, GCET1 и LM02 варьируется. В алгоритме Hans используются 3 основных маркера для отличия GCB от ABC типов ДВКЛ: CD10, BCL-6 и IRF4/MUM1. Тест считается позитивным при выявлении этих антигенов на 30% и более опухолевых клеток. Показатель пролиферативной активности опухоли Ki-67 высокий, от 40 до 90% в некоторых случаях более 90%. Экспрессия p53 определяется у 20-60% лиц, больных ДВКЛ, что во многом определяет ответ на лечение и прогноз у данной группы пациентов [1].

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

Клинические признаки ДВКЛ разнообразны, не всегда специфичны и определяются первичной локализацией, скоростью роста и распространенностью опухоли, а также наличием/отсутствием симптомов интоксикации (В-симптомами – температурой тела >38°С более 3 дней без признаков воспаления, ночными профузными потами, похуданием на 10 % массы тела за последние 6 мес.). Может наблюдаться увеличение лимфатических узлов, в случае вовлечения в процесс лимфатических узлов средостения и/или тимуса возможно развитие синдрома верхней полой вены (цианоз; одутловатость головы, шеи, верхних конечностей, верхней половины грудной клетки; расширение подкожных вен; одышка, охриплость голоса, кашель и др.). Процесс, локализованный в лимфатических узлах брюшной полости/забрюшинного пространства, может манифестироваться возникновением болевого синдрома и/или признаками нарушения функции внутренних органов, компремированных опухолевыми образованиями. При экстранодальном

поражении обычно превалируют симптомы нарушения функции соответствующих органов и систем. ПЛЦНС в большинстве случаев проявляется очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматикой. Часто встречаются изменения психики, симптомы повышения внутричерепного давления, судорожные припадки.

Клинические проявления ЛБ обусловлены локализацией и объемом опухоли. Практически всегда есть В-симптомы, чаще всего – быстро развивающаяся потеря массы тела (до 10 кг и более за месяц).

Для ЛБ характерна экстранодальная локализация опухоли. Наиболее часто поражаются органы брюшной полости: тонкая кишка (чаще ее терминальный отдел), брыжейка, а также желудок, толстая кишка, брюшина, печень, селезенка. Специфическое поражение костного мозга наблюдается в 25-35% случаев, центральной нервной системы - в 20-25% случаев. Типично вовлечение почек, яичников, яичек, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов (особенно в илеоцекальной области), реже – периферических лимфатических узлов.

В 10-15% случаев ЛБ отмечено вовлечение кольца Вальдейера, слюнных желез, верхней и нижней челюсти, орбиты. Средостение поражается редко.

Характерным симптомокомплексом при ЛБ является клиника «острого живота» в результате обструктивной кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации вследствие специфической инфильтрации желудка и/или кишечника. При физикальном осмотре у больного можно обнаружить увеличение живота за счет опухоли и асцита. Рост опухоли происходит стремительно, и в большинстве случаев к моменту госпитализации поражение органов брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом с вовлечением нескольких внутренних органов. Как правило, больные ЛБ поступают в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленном большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями. Нередко основной терапевтической проблемой у больных ЛБ на начальном этапе заболевания является прогрессирующая острая почечная недостаточность (ОПН). Наиболее частыми причинами ее развития являются специфическое поражение почек, синдром лизиса опухоли (СЛО) и нарушение уродинамики за счет сдавления мочеточников опухолевым конгломератом с развитием постренальной анурии.

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: *диагнозы ДВКЛ, ПМВКЛ и ЛБ устанавливаются на основании патолого-анатомического исследования биоптата опухоли с применением иммуногистохимических методов. Рекомендуется обязательное выполнение эксцизионной биопсии (при отсутствии технической возможности – cor - биопсии) лимфатического узла или очага поражения с последующим патолого-анатомическим исследованием (цитологическим и гистологическим) с применением иммуногистохимических методов. Для уточнения диагноза в некоторых случаях требуется дополнительно выполнение молекулярно-биологических и цитогенетических методов исследования биологического материала* [15].

Яркие клинические особенности ЛБ позволяют предположить этот диагноз уже на основании внимательной оценки анамнеза, клинических проявлений, первоочередных стандартных лабораторных показателей и результатов простейших первоначальных диагностических мероприятий (УЗИ брюшной полости). Дальнейший диагностический процесс, получение и исследование материала должны проводиться в режиме оказания неотложной помощи, целью которой является верификация диагноза и срочное начало соответствующей адекватной терапии [2].

Диагноз ПЛЦНС устанавливается на основании биопсии (открытой или с использованием стереотаксической техники) и исследования спинномозговой жидкости (общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости, цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости, исследование биологического материала (спинномозговой жидкости) методом проточной цитофлуориметрии). При отсутствии возможности выполнения биопсии опухоли диагноз может быть установлен только на основании результатов исследования биологического материала (спинномозговой жидкости) методом проточной цитофлуориметрии [16].

2.1 Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, а также всем пациентам с верифицированной ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ при каждом приеме (осмотре, консультации) врача-онколога или врача-гематолога **рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики пациента [2,11,17,18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарии: *жалобы неспецифичны и определяются первичной локализацией, скоростью и распространенностью опухоли, могут присутствовать любые жалобы, связанные с вовлечением/нарушением функции органов и тканей. При сборе жалоб особое внимание необходимо уделить выявлению неспецифических симптомов интоксикации (температуры тела >38°С 3 дня и более без признаков воспаления, ночных профузных потов; похудания на 10 % массы тела за последние 6 мес.).* При *ПЛЦНС в большинстве случаев наблюдаются жалобы, связанные с общемозговой (головная боль, тошнота, рвота) или очаговой неврологической симптоматикой. Учитывая агрессивный характер опухоли, анамнез заболевания, как правило, короткий.*

<u>2.2 Физикальное обследование</u>

- Всем пациентам с подозрением на ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, или с выявленной ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [2,11,17,18].

  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.*

<u>2.3 Лабораторные диагностические исследования</u>

- Всем пациентам с подозрением на ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ или выявленной ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ 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 [17,18]:

- общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровней общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), с исследованием уровня ретикулоцитов в крови, а также с исследованием скорости оседания эритроцитов;
- общий (клинический) анализ мочи;
- анализ крови биохимический общетерапевтический с определениями активностей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в крови, исследованиями уровней мочевины, креатинина, альбумина, общего белка, общего билирубина, калия, натрия, общего кальция, хлоридов в крови, исследованием уровня бета-2-микроглобулина в крови (другие параметры биохимического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача);
- у пациентов в тяжелом состоянии, а также при наличии признаков острой почечной недостаточности (особенно при ЛБ) - исследование кислотно-основного состояния и газов крови
- исследование свертывающей системы крови (коагулограмма) с включением следующих параметров: протромбин, МНО, АЧТВ, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген, D-димер [19,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *объем исследования включает в себя дифференциальный подсчет клеток крови с использованием автоматического анализатора; исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов по мазку, при необходимости – оптический подсчет количества тромбоцитов (по Фонио)*.

- Всем пациентам с подозрением на ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ или с верифицированной ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ при выявлении лимфоцитоза в общем (клиническом) анализе

крови (независимо от числа лейкоцитов), а также при преобладании лимфоидных клеток, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией на любом этапе диагностики и лечения **рекомендуется** выполнение иммунофенотипирования периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов [17,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *выполнение ИФТ желательно при наличии лимфоцитоза в общем анализе крови (независимо от числа лейкоцитов), а также при преобладании лимфоидных клеток, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях. Выполнение ИФТ позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для ИФТ могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, спинномозговой жидкости, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т.д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции лимфатических узлов. Минимальная ИФТ - панель должна включать оценку экспрессии CD19, CD20, CD10, CD5, СД23, CD3, CD45, легкие цепи иммуноглобулинов (Ig-kappa, Ig-lambda).объем исследования включает в себя дифференциальный подсчет.*

- Всем пациентам с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ при наличии клинических или лабораторных признаков гемолиза перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) для уточнения причины гемолиза [17,21–24].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ 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 [17].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** для уточнения наличия сопутствующих инфекционных заболеваний и планирования необходимой сопутствующей терапии выполнение следующих исследований [17,18]:
    - молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита B (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита C (Hepatitis C virus);
    - молекулярно-биологического исследования крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1);

  Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).
- Всем пациентам с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ младше 18 лет до начала противоопухолевой терапии, а также всем пациентам с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ независимо от возраста, получающим или получавшим противоопухолевую терапию, после первого эпизода тяжелой инфекции **рекомендуется** определение иммунного статуса (исследования уровня иммуноглобулинов G, A и M в крови) для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [17,25].

  Уровень убедительности рекомендаций C (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)*

<u>2.4 Инструментальные диагностические исследования</u>

- Всем пациентам при установлении диагноза ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** при наличии возможности выполнить позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с туморотропными радиофармпрепаратами (РФП) или (хуже, при отсутствии технической возможности выполнит ПЭТ/КТ) позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) всего тела с туморотропными РФП для стадирования заболевания и оценки эффекта на терапию [17,18,26–28].

  Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *ПЭТ/КТ, выполненная до начала лечения, позволяет не только уточнить стадию, но и более точно определить локализацию очагов поражения, особенно экстранодальные вовлечения, которые могут плохо диагностироваться при КТ, 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.*

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

- Всем пациентам при установлении диагноза ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, которым не может быть выполнена ПЭТ/КТ, 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 [17,18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с противопоказаниями к ПЭТ/КТ и КТ, либо при невозможности выполнения ПЭТ/КТ и КТ, при установлении диагноза ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, 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 [17]:
  - рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;
  - ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов, у мужчин – также яичек.

  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.

- Пациентам с подозрением на ПЛЦНС, либо с установленным диагнозом ПЛЦНС, а также всем пациентам с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ с нейролейкемией и/или неврологической симптоматикой, имеющейся в дебюте болезни или на этапах ее развития, перед лечением, после завершения лечения или в процессе лечения для исключения прогрессирования, **рекомендуется** выполнить МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием для уточнения распространенности опухолевого процесса или оценки противоопухолевого эффекта, если исследование выполнено в динамике [16,29].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ДВКЛ, которым планируется лечение по поводу впервые установленного заболевания, либо по поводу рецидива, и всем пациентам с ЛБ **рекомендуется** для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем и для определения необходимости их профилактики или лечения рекомендуется выполнить следующие исследования [2,17]:
  - электрокардиографию;
  - эхокардиографию;
  - эзофагогастродоуденоскопию;
  - колоноскопию, биопсию кишки эндоскопическую при подозрении на поражение кишки при ЛБ;
  - ультразвуковую допплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей [30]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарии: *эзофагогастродоуденоскопия выполняется как с целью установления распространенности опухолевого процесса, так и с целью исключения неопухолевой патологии, требующей дополнительного лечения, профилактики развития осложнений в процессе терапии.*

<u>2.5 Иные диагностические исследования</u>

- Всем пациентам с подозрением на ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, с подозрением на рецидив ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, а также при неоднозначности трактовки противоопухолевого ответа после завершения лечения **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 [11,17,18].

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.*
- *Материал для гистологического 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 [31].

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

- Всем пациентам при подозрении или наличии подтвержденного диагноза ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ первично (для стадирования заболевания), после завершения терапии (для оценки противоопухолевого ответа), при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** [11,17,27,28]**:**

- получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а при повышении количества лимфоидных клеток, наличия атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в костном мозге – исследование биологического материала (аспирата костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии
- получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *исследование костного мозга (аспират и трепанат) также рекомендуется при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки (вне зависимости от наличия исходного поражения).*

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

- Всем пациентам с ЛБ, также всем пациентам с ДВКЛ с неврологической симптоматикой, имеющейся в дебюте болезни или на этапах ее развития, а также пациентам с ДВКЛ из группы высокого риска по вовлечению ЦНС (4-6 прогностических факторов по шкале CNS-IPI – см. раздел 7.4 данных рекомендаций, а также пациентам с ВИЧ ассоциированной лимфомой, лимфомой яичка, лимфомой высокой степени злокачественности с транслокацией MYC, BCL-2 и/или BCL-6, лимфомой высокой степени злокачественности, неклассифицируемой, или ДВКЛ с вовлечением почек или надпочечников, пациентам с IE ДВКЛ с поражением молочных желез) перед началом терапии **рекомендуется** [2,11,17,29]**:**
    - выполнение спинномозговой пункции;
    - исследование спинномозговой жидкости, включающее визуальную оценку, определение концентрации белка и глюкозы, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), с оценкой морфологии лейкоцитов в мазке, а также, при обнаружении повышенного количества лимфоидных элементов, выполнение ИФТ ликвора.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем пациентам с подозрением на ЛБ или с верифицированной ЛБ с асцитом **рекомендуется** выполнить парацентез с регулируемым удалением перитонеального транссудата, цитологическое исследование перитонеальной жидкости и исследование биологического материала (перитонеальной жидкости) методом проточной цитофлуориметрии для уточнения распространенности опухолевого процесса верификации диагноза [2].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).
- Всем пациентам с подозрением на ЛБ или с верифицированной ЛБ с плевритом **рекомендуется** выполнить дренирование плевральной полости, цитологическое исследование плевральной жидкости и исследование биологического материала (плевральной жидкости) методом проточной цитофлуориметрии для уточнения распространенности опухолевого процесса верификации диагноза [2].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).
- Всем пациентам младше 18 лет с верифицированной ЛБ, особенно если опухоль обнаружена в младшем возрасте или если есть признаки врожденного иммунодефицита или синдрома нестабильности хромосом, **рекомендуется** выполнить молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus) для уточнения этиологии и патогенеза заболевания [2].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).
- Пациентам с верифицированной ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ при первичном обследовании и планировании терапии **рекомендуется** в зависимости от сопутствующей патологии осмотр (консультация) врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога, врача-инфекциониста, для детей раннего возраста с ЛБ – врача-генетика и врача-иммунолога, а также других врачей-специалистов для определения необходимости терапии сопутствующих заболеваний [2,17].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).
- Пациентам с верифицированной ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ при первичном обследовании и планировании терапии **рекомендуется** оценить риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (шкала оценки риска ВТЭО по Khorana – см. приложение Г3 данных рекомендаций) для выявления пациентов, требующих

назначения и определения способов профилактики тромботических осложнений при проведении цитостатической терапии [19,20,32–34].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- Всем женщинам детородного возраста с впервые выявленной ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, а также с рецидивом ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, 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 [17,35].

  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.

Учитывая наличие неудовлетворенных медицинских потребностей (большое количество рецидивов, недостаточная эффективность и высокая токсичность существующих методов лечения), а также интенсивное изучение новых методов диагностики и лечения, рекомендуется участие пациентов в исследовательских проектах.

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

- *гранулоциты* $> 1 \times 10^9$*/л,*
- *тромбоциты* $> 100 \times 10^9$*/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.

*Все режимы терапии, начиная с первого курса, должны проводиться с ритуксимабом** во внутривенной или подкожной форме. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях доказано, что подкожная форма ритуксимаба**

*является столь же эффективной и безопасной, как и внутривенная. Первое введение препарата всем пациентам проводится в дозе 375 мг/м^2 внутривенно, во втором и/или последующих циклах терапии ритуксимаб** может вводиться подкожно в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела.*

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

3.1 Первая линия терапии ДВКЛ у взрослых пациентов

- Пациентам с верифицированной ДВКЛ с высокой опухолевой нагрузкой **рекомендуется** начинать лечение с предфазы (#преднизолон** 100 мг внутрь 5-7 дней) на фоне инфузионной терапии (2-3 литра в сутки) и приема аллопуринола для предотвращения синдрома лизиса опухоли (см. раздел 3.7.) [11].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ I-II стадии **рекомендуется** провести 4-6 курсов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21 (схемы режимов лечения см. в приложении А3.1) с последующим выполнением процедуры рестадирования (см. раздел 7.6) [36–43].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

  Комментарий: *В случае отсутствия противоопухолевого ответа и/или при наличии признаков прогрессирования ДВКЛ пациент переводится на терапию в рамках 2 линии.*

- В случае достижения противоопухолевого ответа по схеме R-CHOP у пациентов старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ I-II стадии, рекомендовано выполнение консолидирующей лучевой терапии на зоны исходно поражённых лимфатических узлов и/или экстранодального поражения СОД 30 Гр, РОД 1,8 - 2,0 Гр [44]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ III-IV стадии **рекомендуется** провести 2-4 курсов иммунохимиотерапии R-CHOP-21 (схемы режимов лечения см. в приложении А3.1) с последующим выполнением процедуры рестадирования (см. раздел 7.6) и, в случае достижения противоопухолевого ответа, проведением еще 2-4 курсов иммунохимиотерапии R-CHOP-21 (суммарно 6) и

планированием консолидирующей лучевой терапии на зоны с исходно массивными опухолевыми образованиями СОД 30 Гр и/или изолированными очагами поражения костей в СОД 30-40Гр, РОД 1,8-2,0 Гр [36–38,45–49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: *в случае отсутствия противоопухолевого ответа и/или при наличии признаков прогрессирования ДВККЛ пациент переводится на терапию в рамках 2 линии.*

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ при наличии серьезной сердечно-сосудистой патологии (снижение фракции выброса левого желудочка ниже 50%) **рекомендуется** терапия режимами иммунохимиотерапии, не содержащими доксорубицин** или с использованием пегилированного липосомального доксорубицина**: CHOP с пегилированным липосомальным доксорубицином, CEOP, CCOP, GCVP, CNOP в комбинации с ритуксимабом** (см. приложение А3.1) [50–56]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Пациентам с верифицированной ДВКЛ с высоким риском вовлечения ЦНС (4-6 прогностических факторов по по шкале CNS-IPI – см. раздел 7.4 данных рекомендаций, а также пациентам с ВИЧ-ассоциированной лимфомой, лимфомой яичка, лимфомой высокой степени злокачественности с транслокацией MYC, BCL-2 и/или BCL-6, лимфомой высокой степени злокачественности, неклассифицируемой, или ДВККЛ с вовлечением почек или надпочечников, пациентам с IE ДВККЛ с поражением молочных желез) **рекомендуется** проведение профилактики рецидива в ЦНС, которая включает 4 интратекальных введения #метотрексата** (12-15 мг), #цитарабина** (24-30 мг), #дексаметазона** (5 мг) и 2 системных введения высоких доз метотрексата** (1,5-3 г/м^2) [11,57].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ яичка **рекомендуется** выполнение орхофуникулэктомии с последующей химиотерапией в соответствии с рекомендациями для ДВКЛ соответсвующей стадии с высоким риском вовлечения ЦНС и последующей лучевой терапии на область мошонки СОД 30 Гр, РОД 1,8-2,0 Гр [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ при одновременном выявлении паренхиматозного поражения ЦНС **рекомендовано** проведение программы лечения R-CHOP (см. приложение А3.1) с добавлением 2 системных введений высоких доз метотрексата** (3,5 г/м^2) [58].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ при одновременном выявлении поражения оболочек головного/спинного мозга (нейролейкемии) **рекомендовано** проведение программного лечения по схеме R-CHOP с выполнением интратекальных введений цитостатиков (#метотрексат** 15 мг, #цитарабин** 30 мг, #дексаметазон** 4 мг) дважды в неделю до полной санации ликвора с последующими интратекальными введениями препаратов 1 раз в месяц до завершения программы иммунотерапии с последующим введением метотрексата** в высоких дозах [11].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий: *выбор дозы метотрексата** для внутривенной инфузии определяется возрастом, наличием сопутствующих заболеваний и состояний, выделительной функцией почек. Для снижения токсичности рекомендуется ограничиться 4-часовой длительностью инфузии метотрексата**. Профилактика поражения ЦНС выполняется на ранних этапах программного лечения, при необходимости – с поддержкой колониестимулирующими факторами (по одному интратекальному введению в 1-й день циклов 1-4, метотрексат** в высоких дозах назначается на 15-й день 1 или 2-ого циклов и после завершения последнего цикла лечения). В ряде случаев, при тяжелом соматическом состоянии пациента, наличии значимого плеврита/асцита возможно использование системного метотрексата** в конце лекарственного лечения (2 введения препарата с перерывом в 15 дней).*

- Пациентам с впервые установленной ДВКЛ старше 80 лет, с выраженной сопутствующей патологией и/или с ослабленным соматическим статусом **рекомендуется** применение менее токсичных режимов иммунохимиотерапии (R-CVP, BR, R-mini-CHOP – см. приложение А3.1) [59–64]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

3.2 Первая линия терапии первичной медиастинальной (тимической) В-клеточной крупноклеточной лимфомы

- Пациентам старше 18 лет с установленным диагнозом ПМВКЛ **рекомендовано** проведение одного из следующих режимов иммунохимиотерапии на выбор лечащего врача (см. приложение А3.1) [65–71]:
    - DA-EPOCH-R
    - R-MACOP-B
    - R-CHOP

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: *эффективность и преимущества в достижении противоопухолевого ответа, показателей ВБП и ОВ режимов R-MACOP-B и R-DA-EPOCH над режимом R-CHOP продемонстрированы в нескольких международных и отечественных проспективных и ретроспективных исследованиях. Программа R-MACOP-B рассчитана для использования в условиях дневного стационара.*

- Пациентам с установленным диагнозом ПМВКЛ с исходным массивным поражением средостения в случае достижения ремиссии после индукционной химиотерапии **рекомендовано** проведение консолидирующей дистанционной лучевой терапии на средостение СОД 30 Гр, РОД 1,8-2,0 Гр, при сохранении остаточной опухоли в средостении – с добавлением «буста» СОД 6-10 Гр на остаточную опухоль [65–70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

3.3 Лечение первичной лимфомы ЦНС (ПЛЦНС)

- Пациентам с впервые верифицированной ПЛЦНС **рекомендовано** лечение с включением высоких доз метотрексата** (≥3000 мг/м^2) (см. приложение А3.1) [72–76].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *Применение химиотерапии значительно улучшило результаты лечения ПЛЦНС. Выбор лекарственных препаратов для лечения ПЛЦНС обусловлен их активностью при НХЛ и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Стандартные протоколы (CHOP, MACOP-B), применяемые при лечении других форм НХЛ, не эффективны для ПЛЦНС, поскольку входящие в них лекарственные средства не могут проникать через ГЭБ. К препаратам,*

проникающим через ГЭБ, относят метотрексат, цитарабин, прокарбазин, винкристин, кармустин, ломустин, тиотепа, топотекан, циклофосфамид, этопозид, цисплатин и глюкокортикоиды [72–79].

*МТХ** в высоких дозах является одним из наиболее часто используемых препаратов для лечения ПЛЦНС. Доза МТХ** ≥ 1 г/м^2 уже обеспечивает необходимую лечебную концентрацию в головном мозге, а доза ≥ 3,5 г/м^2 — в ликворе. На основании полученных данных наиболее эффективными режимами лечения признаны монотерапия высокими дозами МТХ** (от 3 до 8 г/м^2) и комбинация его с другими химиотерапевтическими агентами.*

- Пациентам с впервые верифицированной ПЛЦНС, которым по тем или иным причинам невозможно проведение терапии с включением высоких доз метотрексата** (≥3000 мг/м^2), **рекомендована** терапия комбинацией #темозоломида** и ритуксимаба** (см. приложение А3.1) [80].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с ПЛЦНС при достижении полной ремиссии после первой линии индукционной терапии **рекомендовано** проведение этапа консолидации ремиссии по одной из следующих терапевтических стратегий:
  - ВДХТ с аутоТГСК у пациентов моложе 65 лет [81,82],
  - химиотерапия с включением высоких доз цитарабина** +/- высокие дозы метотрексата (см. приложение А3.1) [73,83]
  - проведение лучевой терапии на весь головной мозг СОД 23,4 Гр, РОД 1,8 Гр [78].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

  Комментарии: *в настоящее время отсутствуют сведения о преимуществе того или иного варианта терапии на этапе консолидации ремиссии при ПЛЦНС.*

- Пациентам с ПЛЦНС при сохранении резидуальной опухоли после первой линии индукционной терапии **рекомендовано** проведение курсов химиотерапии с включением высоких доз цитарабина** +/- этопозида** (см. приложение А3.1) или проведение лучевой терапии на весь головной мозг СОД 30-36 Гр с последующим дополнительным облучением резидуальных опухолевых образований до 44 Гр, или проведение лучевой терапии только на резидуальные опухолевые образования до 45 Гр [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *проведение лучевой терапии на головной мозг сопряжено с риском развития нейротоксичности, более высоким у пациентов старше 60 лет.*

3.4 Первая линия терапии ДВКЛ у детей и подростков до 18 лет

- Пациентам до 18 лет с установленным диагнозом агрессивной нефолликулярной В-клеточной лимфомы (ДВКЛ, ЛБ или ПМВКЛ) **рекомендовано** проведение многокомпонентной полихимиотерапии на основе протоколов группы БФМ (см. приложение А3.1) в зависимости от групп риска (см. раздел 7.5) с включением ритуксимаба** [84].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: *при сохраняющемся остаточном образовании после 4 блока пациенту рекомендовано провести контрольное обследование (ПЭТ/КТ или биопсию остаточного образования), в сомнительных случаях – обе процедуры. Если нет данных об активном опухолевом процессе, продолжают курсы АА-ВВ-СС.*

При инициальном поражении ЦНС (особенно при наличии инфильтративных очагов) больным после блока АА проводится эндолюмбальная терапия (по 2-3 введения в течение одного блока в полной возрастной дозе трех препаратов, кроме введений на блоке СС).

3.5 Лечение лимфомы Беркитта

Лечение ЛБ проводится в кратчайшие сроки и в режиме оказания неотложной медицинской помощи [2,85].

- Пациентам с ЛБ **рекомендуется** экстренное купирование имеющихся хирургических осложнений (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация), коррекция электролитных нарушений, купирование инфекционных осложнений, болевого синдрома [2,85].

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

- Пациентам с ЛБ при наличии острой почечной недостаточности **рекомендуется** проводить ХТ на фоне ежедневных сеансов гемодиализа [86].

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

- Пациентам с ЛБ **рекомендуется** в качестве основного метода лечения короткая импульсная высокоинтенсивная ХТ +/– ритуксимаб** (см. приложение А3.1) [87].

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

Комментарии: *при редко встречающихся локальных стадиях заболевания количество курсов ХТ редуцировано в соответствии с протоколами. К факторам плохого прогноза, требующим интенсификации терапии, относят: поражение КМ и ЦНС, повышение ЛДГ >2 верхних границ нормальных значений, поражение почек, костей (мультифокальные очаги), размер опухоли более 10 см.*

- Пациентам с ЛБ в 1-й линии лечения **рекомендуется** применение интенсивных протоколов ХТ: R-Hyper-CVAD, ЛБ-М-04+/-R, LMB 95, CODOXM/IVAC+/-R, (схемы см. в приложении А3.1) [2].

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

  Комментарии: *основным правилом в терапии ЛБ является соблюдение принципа «доза – интервал», т. е. проведение курса в полных дозах с соблюдением межкурсового интервала. За исключением ситуаций развития жизнеугрожающих осложнений, не рекомендуется прерывать начатый курс ХТ. В исключительных случаях при наличии тяжелых инфекционных осложнений, с которыми не удалось справиться к окончанию межкурсового перерыва, возможно увеличение интервала между курсами.*

- Пациентам с ЛБ **не рекомендуется** проведение терапии по схеме R-CHOP вследствие ее неэффективности [2].

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

- Пациентам старше 55 лет без поражения ЦНС (не кандидатам для интенсивной ХТ) **рекомендуется** проведение лечения по протоколу R-DA-EPOCH (см. приложение А3.1) [88].

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

- Всем пациентам с ЛБ **рекомендуется** устанавливать центральный венозный катетер для проведения ХТ и сопроводительной терапии [1, 2].

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

- **Рекомендуется** пациентам при проведении первого курса терапии обязательную профилактику и лечение синдрома массивного лизиса опухоли: аллопуринол** 10 мг/кг/сут и инфузионная терапия 3 л/м^2/сут с защелачиванием раствора натрия

гидрокарбоната** 40–80 ммоль/л под контролем диуреза и плановым назначением фуросемида**, лабораторным контролем кислотно-основного состояния [89,90].

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

- При применении высоких доз метотрексата** рекомендованы контроль его элиминации (определение концентрации в сыворотке!) и коррекция дозы кальция фолината** ежедневно до нормализации показателей [2].

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

- Всем пациентам с массивным экстрамедуллярным опухолевым поражением (органов средостения, брюшной полости и др.) рекомендовано проведение профилактики тромботических осложнений под контролем коагулограммы согласно существующим протоколам профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (см. соответствующие клинические рекомендации) [32].

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

- **Рекомендуется** терапию ЛБ у пациентов, инфицированных ВИЧ, проводить по аналогичным протоколам на фоне постоянного приема антиретровирусной терапии [91].

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

- **Не рекомендуется** вводить ритуксимаб** ВИЧ-инфицированным пациентам при количестве CD4-клеток менее 100/мкл в связи с увеличением количества инфекционных осложнений и высоким риском смерти от них [91].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ЛБ обязательная профилактика нейролейкемии путем интратекального введения 3 препаратов (цитарабин** 30 мг, метотрексат** 15 мг, дексаметазон** 4 мг) 1 раз за курс в течение всего периода терапии [2].

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

  Комментарии: *лечение нейролейкемии должно выполняться в соответствии со стандартными правилами: спинномозговые пункции с введением цитостатиков выполняют 3 раза в неделю до получения 3 нормальных анализов ликвора связи с увеличением количества инфекционных осложнений и высоким риском смерти от*

них. На последующих блоках ХТ (после санации ликвора) люмбальные пункции с интратекальным введением цитостатиков проводят дважды за курс.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ЛБ ауто-ТГСК, которая может являться вариантом терапии при рецидиве, отвечающем на лечение, или во второй ремиссии [92].

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

Комментарии: *большинство рецидивов ЛБ инкурабельны.*

- **Не рекомендуется** всем пациентам с ЛБ алло-ТГСК в связи с рисками, обусловленными выполнением трансплантации [93].

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

<u>3.6 Лечение рецидивов агрессивных нефолликулярных В-клеточных лимфом</u>

- Пациентам с рецидивами/рефрактерными формами ДВКЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности **рекомендовано** проведение интенсивных рецидивов противорецидивной терапии по одной из следующих схем:
  - DHAP [94]
  - ESHAP [95]
  - ICE [96]
  - GDP [97]
  - GemOx [98]
  - DHAX [99]
  - MINE [100]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарии: *цитостатики, используемые в данных схемах лечения, не оказывают повреждающего влияния на стоволовые гемопоэтические клетки и не ухудшают качество сбора стволовых клеток для ауто- трансплантата.*

- Пациентам с рецидивами/рефрактерными формами ДВКЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности в случае достижения противоопухолевого ответа на противорецидивную терапию при наличии возможности **рекомендовано** проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [101].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *тактика лечения рецидивов у пациентов после ВДХТ с аутоТГСК определяется физическим состоянием пациента, а также объемом проведенного ранее лечения. У молодых пациентов с хорошим соматическим статусом можно рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК (алло-ТКМ). Предлагается рассмотреть вопрос об участии пациентов данной группы в клинических исследованиях.*

- Пациентам с рецидивами/рефрактерными формами ДВКЛ старше 65 лет и/или со значимой коморбидностью и не являющимся кандидатами на проведение ВДХТ с ауто-ТГСК **рекомендовано** проведение менее интенсивных режимов химиотерапии/иммунохимиотерапии второй и последующих линий терапии, таких как:
    - GemOx [102]
    - BR [103,104],
    - CEPP [105],
    - GDP [106],
    - #Гемцитабин** + #Винорелбин** [107]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с рецидивами/рефрактерными формами ДВКЛ, у которых рецидив был диагностирован более чем через 6 месяцев после предшествующего введения препарата, **рекомендовано** добавление к противорецидивной терапии ритуксимаба** [55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с рецидивами/рефрактерными формами ПЛЦНС, развившимися после тотального облучения головного мозга **рекомендовано** в зависимости от физического и неврологического статуса, возраста, сопутствующих заболеваний проведение системной химиотерапии (повторное введение высокодозного метотрексата** с /или без риткусимаба**, #темозоломид** с/или без ритуксимаба**, топотекан, DHAP, высокие дозы цитарабина**) и/или интратекального введения цитостатиков с или без высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток, или повторного облучения или паллиативной помощи [72,73,108–110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *пациентам, получившим в первой линии режимы с высокодозным метотрексатом, без лучевой терапии, выбор между назначением системной химиотерапии или облучения зависит от длительности ответа на ХТ первой линии: если эффект сохраняется относительно долго (1 год и больше), рекомендуется возобновление ХТ, того же или иного режима. Если ответ был коротким или не получен вообще, рекомендуется выполнение ЛТ: на весь головной мозг или вовлеченные области с/или без системной терапии. В иных случаях, как опция рассматривается паллиативная терапия, для отдельных групп пациентов — ВДХТ с аутоТГСК.*

3.7 Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ после завершения всей программы лечения, **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом (см. раздел 7.6 данных рекомендаций) [17,111].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.8 Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Всем пациентам с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ с исходно массивным поражением, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендовано** проведение профилактики синдрома лизиса опухолей согласно существующим профильным рекомендациям [89]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ со сниженной концентрацией гемоглобина крови **рекомендовано** лечение анемии согласно существующим профильным рекомендациям [112,113].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, получающим противоопухолевую химио- или лучевую терапию, **рекомендована** профилактика и лечение тошноты и рвоты в зависимости от эметогенного потенциала проводимого лечения согласно существующим профильным рекомендациям [114].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ 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 для лечения вторичного иммунодефицита [25,115].

  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 повторного снижения IgG < 4 г/л проводятся повторные курсы заместительной терапии аналогичным препаратом в аналогичном режиме в течение 12 месяцев.*

- Для пациенток с ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ – девочек и молодых женщин, у которых планируется лучевая терапия на подвздошную область, **рекомендуется** рассмотрение вопроса о необходимости гомолатеральной овариопексии для защиты яичников [116].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарий: *овариопексия 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 врача-радиолога до начала лучевой терапии на поддиафрагмальную область.

  Обезболивание

- Пациентам с ДВКЛ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую терапию болевого синдрома в соответствии с существующими профильными рекомендациями [117,118].

  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 ДВКЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [119,120].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий: *Специальных методов реабилитации при ДВКЛ не существует. Реабилитация пациентов с ДВКЛ 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 ДВКЛ в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ДВКЛ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога с соблюдением следующей частоты обследований пациента - 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 [11,17,18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий: *диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, рентгенологический контроль органов*

грудной клетки (КТ или рентгенография), УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов. Для пациентов, получавших антрациклины и блеомицин в сочетании с облучением средостения – исследование функции сердца (ЭКТ и ЭхоКГ) и легких (спирография).

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ДВКЛ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога по графику, представленному в табл. 5.1 [121].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

  Комментарий:

  Таблица 5.1. График диспансерного наблюдения детей после завершения терапии по поводу ДВКЛ

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	

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ДВКЛ 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) [121].

  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 – маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
3 год от окончания терапии	• осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. • маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
4 год от окончания терапии	• осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. • маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катамнестическую службу

Таблица 5.3. 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 оказания медицинской помощи

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

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

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

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

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

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

При выявлении у пациента ДВКЛ 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 ДВКЛ 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 ДВКЛ (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 ДВКЛ, 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 ДВКЛ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

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

Показания для плановой госпитализации:

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

Показания для экстренной госпитализации:

1. Развитие тяжелой инфекции (необязательна госпитализация в гематологический стационар).
2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).
3. Развитие осложнений ДВККЛ: симптоматическую лимфаденопатию и органомегалию с риском развития тяжелых осложнений, нейролейкемию, специфический плеврит, хилоторакс, синдром компрессии верхней полой с признаками дыхательной недостаточности и другие осложнения, угрожающие

жизни.

4. Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
2. Отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
3. Необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.
4. Решение врачебной комиссии об отсутствии показаний к пребыванию пациента в стационаре в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

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

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

7.1 Общие требования к морфологической диагностике лимфом

До биопсии лимфатического узла необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, чтобы исключить выполнение биопсии у пациентов с 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 ДВКЛ устанавливают на основании патолого-анатомического исследования с применением иммуногистохимических методов 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 атолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала 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.
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. 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.

Цитологическое исследование пунктата костного мозга (стернального или др.) не заменяет патолого-анатомическое исследование трепанобиоптата.

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 патолого-анатомического исследования пораженных лимфатических узлов или экстранодальных очагов. Повторная биопсия также показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии. 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 агрессивных нефолликулярных В-клеточных лимфом

Морфологический субстрат диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) представлен центробластами, иммунобластами, клетками с многодольчатыми ядрами, клетками с полиморфными/анаплазированными ядрами в различных количественных соотношениях, что определяет морфологический вариант опухоли: центробластный, иммунобластный (>90% опухолевых клеток с морфологией иммунобластов), анапластический.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов CD20, CD19, CD79a, PAX-5 (мономорфная интенсивная ядерная экспрессия), CD45 и отсутствием экспрессии CD3. CD30 (мембранная +/- dot-like реакция) может быть экспрессирован частью опухолевых клеток. CD5-позитивная ДВКЛ встречается примерно в 10% наблюдений. В этих случаях необходимо иммуногистохимическое исследование с антителами к Cyclin D1 для исключения полиморфноклеточного/бластоидного варианта лимфомы из клеток мантии. Вместе с тем, до 20% ДВКЛ могут экспрессировать Cyclin D1 (часть опухолевых клеток, слабая по интенсивности ядерная реакция).

ДВКЛ, как правило, характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью. Индекс пролиферации (по Ki-67) колеблется в широком диапазоне от 40% до 90%, в отдельных наблюдениях превышает 90%.

Изучение профиля экспрессии генов позволяет идентифицировать молекулярные подтипы ДВКЛ, что может иметь прогностическое значение: благоприятным признается GCB (герминоклеточный) подтип, неблагоприятным – ABC подтип (из активированных В-клеток). С помощью иммуногистохимического алгоритма с использованием суррогатных маркеров CD10, BCL-6, MUM.1 (алгоритм Hans, 2004; рис. 7.2.1) или CD10, BCL-6, FOXP1 (алгоритм Visco-Young, 2012; рис. 7.2.2) могут быть выделены иммуногистохимические подгруппы ДВКЛ (GCB и non-GCB типы), коррелирующие с профилем экспрессии генов.

Рисунок 7.2.1

Диагностический алгоритм Hans, 2004

Рисунок 7.2.2

Диагностический алгоритм Visco-Young, 2012

Для выявления случаев ДВКЛ с неблагоприятным прогнозом, требующих интенсификации терапии, классификация ВОЗ рекомендует исследовать наличие/отсутствие коэкспрессии c-Myc (учитывается при окрашивании более 40% клеток) и BCL-2 (более 50% клеток).

В диагностический алгоритм целесообразно включить определение перестройки гена *MYC* - ДВКЛ с реаранжировкой *MYC* встречается в около 10% случаев.

Если ткань опухоли, имеющая структуру ДВКЛ, содержит очаги некроза, участки ангиоцентрического роста, крупные одно-, двуядерные клетки с крупными ядрышками, напоминающие клетки Ходжкина и Рид-Штернберга, признаки плазмоцитоидной дифференцировки, необходимо включить в спектр дифференциальной диагностики EBV-позитивную ДВКЛ. Рекомендуется использовать панель маркеров: CD20, CD30, EBV-LMP, однако диагностика этой лимфомы часто невозможна без выявления малых РНК вируса Эпштейна-Барр - EBER (методом гибридизации in situ). При EBV+ ДВКЛ практически все крупные опухолевые клетки (>90%) мономорфно экспрессируют EBER (ISH).

В целом, в спектре ДВКЛ (по классификации ВОЗ 2017 г.) опухолевый пролиферат с морфологией центробластов и/или иммунобластов может соответствовать по крайней мере 13 нозологическим формам лимфом:

- ДВКЛ, неуточненная

- ДВКЛ, богатая Т-клетками и/или гистиоцитами
- Первичная кожная ДВКЛ, leg type
- Первичная ДВКЛ ЦНС
- Фибрин-ассоциированная ДВКЛ
- ДВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением
- ДВКЛ, EBV+, неуточненная
- Плазмобластная лимфома
- В-клеточная крупноклеточная лимфома, ALK+
- Внутрисосудистая В-клеточная крупноклеточная лимфома
- Первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная крупноклеточная лимфома
- ДВКЛ, HHV+, неуточненная
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с реаранжировками *MYC* и *BCL-2* и/или *BCL-6*.

Нозологическая форма устанавливается с учетом клинико-анамнестических данных, локализации опухолевого поражения, на основе детального морфологического, расширенного ИГХ-исследования, с использованием в ряде случаев молекулярных тестов.

Лимфома Беркитта (ЛБ) представляет собой В-клеточную лимфому с диффузным ростом мономорфных клеток среднего размера с округлыми ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, выраженными морфологическими признаками апоптоза. Типична картина «звездного неба» (макрофаги с фрагментами апоптозных телец в цитоплазме).

Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD10+, CD38+, BCL-6+, BCL-2-, CD44-, TdT-, CD3-, EBER (ISH)-/+. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток (по Ki-67) приближается к 100%. В редких случаях часть опухолевых клеток слабо экспрессирует BCL-2 (цитоплазматическая реакция). Экспрессия MUM.1 (ядерная реакция) часто ассоциирована с наличием инфекции HIV и EBV.

Диагноз ЛБ требует обязательного проведения цитогенетического/FISH исследования для выявления транслокации c-myc/IgH, и исключения реаранжировок генов *BCL-2, BCL-6*.

Признаком, свидетельствующим о высокой вероятности реаранжировки гена *c-MYC,* является экспрессия белка c-MYC (клон Y69/EP121) в 100% опухолевых клеток с интенсивным ядерным окрашиванием.

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности встречается в виде

1. В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности с реаранжировками *MYC, BCL-2* и/или *BCL-6*
2. В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности, неуточненной

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности в классификации ВОЗ 2017 г. заменила «В-клеточную лимфому, неклассифицируемую, занимающую промежуточное положение между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Беркитта».

В отличие от классификации ВОЗ 2008 г., из этой группы исключены фолликулярная лимфома с трансформацией в В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с реаранжировками *MYC, BCL-2*, а также лимфобластная лимфома, TdT+ с реаранжировками *MYC, BCL-2*.

Диагностика В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности с реаранжировками *MYC, BCL-2* и/или *BCL-6* невозможна без выявления указанных реаранжировок. Необходимо учитывать, что изолированная реаранжировка *MYC* является одним из диагностических признаков лимфомы Беркитта, а также может встречаться при других лимфомах: диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (5-10% наблюдений), плазмобластной лимфоме (примерно в 50%), В-лимфобластной лимфоме TdT+.

Субстрат этой опухоли может напоминать ЛБ, иметь черты ЛБ и ДВКЛ, может иметь бластоидный вид, напоминая бластоидный вариант лимфомы из клеток мантии или лимфобластную лимфому, а также соответствовать диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме. Диагностические иммунофенотипические признаки отсутствуют.

Опухоли с морфологическими/иммунофенотипическими чертами лимфомы Беркитта и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы («промежуточного типа») или с бластоидной морфологией, но без указанных реаранжировок классифицируются как В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности, неуточненные (NOS).

Если опухоль имеет «промежуточную» морфологию, но полностью соответствует иммунофенотипу и генотипу лимфомы Беркитта, она диагностируется как лимфома Беркитта.

7.3 Стадирование агрессивных нефолликулярных В-клеточных лимфом

Стадирование ДВКЛ осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (табл. 7.3.1). Данная классификация не применима для ПЛЦНС. Диагноз ПЛЦНС формулируется с указанием локализации очага поражения без указания стадии.

Таблица 7.3.1. Стадирование лимфом по Ann Arbor (модификация Лугано, 2014) [122]:

Стадия	Поражение лимфоузлов	Экстранодальное поражение

Стадия I	Вовлечение одного ЛУ или одной группы ЛУ	Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани без поражения ЛУ
Стадия II	Вовлечение ≥ 2 групп ЛУ по одну сторону диафрагмы **Стадия II bulky –** стадия II с массивным поражением ЛУ	Локализованное поражение экстралимфатического органа или ткани + поражение регионарных ЛУ по одну сторону диафрагмы
Стадия III	Вовлечение ЛУ по обе стороны диафрагмы или вовлечение ЛУ выше диафрагмы с поражением селезенки	
Стадия IV	Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатического органа или ткани с/без вовлечения ЛУ либо поражение экстранодального органа или ткани + поражение нерегионарных ЛУ	

Для определения распространенности опухолевого процесса используется стадирование по S.B. Murphy (аналогично – St. Jude)

I стадия:

- одна локальная экстранодальная или нодальная, за исключением медиастинальной, абдоминальной или эпидуральной локализации

II стадия:

- одна экстранодальная опухоль с поражением региональных лимфоузлов
- две и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- первичная опухоль желудочно-кишечного тракта, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения мезентериальных лимфоузлов
- исключаются медиастинальные, абдоминальные и эпидуральные опухоли

IIR – резецированная опухоль (макроскопически полностью удалена)

IINR – не резецированная опухоль (макроскопически не полностью удалена)

III стадия:

- две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы
- две и более областей лимфоузлов по обе стороны диафрагмы
- все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные)
- все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные)
- все параспинальные и эпидуральные опухоли вне зависимости от других мест поражения

IV стадия:

- любая из перечисленных выше локализаций опухоли с инициальным поражением центральной нервной системы и/или костного мозга (бласты <25%) и/или мультифокальным поражением скелета

Лимфома/лейкоз Беркитта (Стадия IV-ОЛЛ по типу L3):

- в костном мозге >25% опухолевых клеток

7.4 Определение групп риска ДВКЛ у взрослых пациентов

Для анализа индивидуального риска раннего прогрессирования используются международный прогностический индекс IPI (для всей популяции пациентов – табл. 7.4.1 [123], и скорректированный по возрасту aaIPI (для пациентов моложе 60 лет – табл. 7.4.2 [124], которые не потеряли своего значения в условиях современных программ лечения.

Таблица 7.4.1. Международный прогностический индекс (IPI)

Категория риска	***Кол-во факторов риска****	***Ожидаемая 3-летняя общая выживаемость, %***
Низкий	0-1	91 (89-94)[1]
Низкий промежуточный	2	81 (73–86)
Высокий промежуточный	3	65 (58–73)
Высокий	4-5	59 (49–69)
****Факторы риска:*** • *Возраст старше 60 лет* • *ECOG ≥2* • *Повышение ЛДГ* • *Стадия III-IV* • *>1 экстранодальной зоны поражения*		

[1]По данным различных клинических исследований.

Таблица 7.4.2 Международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту для пациентов моложе 60 лет (aaIPI)

Категория риска	***Кол-во факторов риска****	***Ожидаемая 3-летняя общая выживаемость, %***
Низкий	0	98 (96–100)
Низкий промежуточный	1	92 (87–95)

Высокий промежуточный	2	75(66–82)
Высокий	3	
***Факторы риска:** • *ECOG ≥2* • *Повышение ЛДГ* • *Стадия III-IV*		

Прогностические модели типа R-IPI (пересмотренный в эру ритуксимаба) или E-IPI (шкала для пожилых) тестированы на меньшем числе пациентов и могут рассматриваться в качестве дополнительных прогностических конструкций.

Также существует шкала ***CNS-IPI*** для пациентов с ДВКЛ, отражающая риск развития рецидива/прогрессирования с поражением ЦНС

Категория риска	***Кол-во факторов риска****	***Риск вовлечения ЦНС в рецидиве/прогрессировании в течение 2 лет***
Низкий	0-1	Менее 5 %
промежуточный	2-3	Менее 5%
Высокий	4-6	Более 10%
***Факторы риска:** • *Возраст более 60 лет* • *Повышенный уровень лактадгедигрогеназы в крови* • *ECOG статус выше 1* • *Распространенные стадии (III или IV)* • *Более чем один очаг экстранодального поражения* • *Вовлечение почек и/или надпочечников*		

В соответствии с приведенной прогностической моделью высокий риск поражения ЦНС в рецидиве ДВКЛ имеют пациенты с 4-6 прогностическими факторами, а также пациенты с ВИЧ- ассоциированной лимфомой, лимфомой яичка, лимфомой высокой степени злокачественности с транслокацией MYC, BCL-2 и/или BCL-6, лимфомой высокой степени злокачественности, неклассифицируемой, или ДВКЛ с вовлечением почек или надпочечников. Недавно получены данные о том, что стадия IE ДВКЛ с поражением молочных желез является потенциальным фактором риска для вовлечения ЦНС.

7.5 Определение групп риска ДВКЛ у пациентов моложе 18 лет

При лечении пациентов моложе 18 лет с ДВКЛ выбор рукава протокола группы BFM основывается на определении группы риска пациента:

RG1 - стадия I-II R; первичная опухоль макроскопически полностью удалена.

RG2 - стадия II NR-III; первичная опухоль не удалена или удалена не полностью:

1) только экстраабдоминальное поражение;

2) интраабдоминальная локализация, если показатель ЛДГ до начала ПХТ после инициальной операции не превышает удвоенных нормальных значений.

RG3,4 - стадия II NR, III, IV; первичная опухоль не удалена или удалена не полностью, и имеет место хотя бы один из нижеперечисленных признаков:

1) при абдоминальном поражении увеличение ЛДГ более, чем в 2 раза от возрастной нормы перед началом ПХТ после оперативного вмешательства (биопсия или удаление опухоли);

2) поражение ЦНС;

3) поражение костного мозга;

4) мультифокальное поражение костей;

5) В-ОЛ (> 25% бластов в костном мозге).

7.6 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 [111].

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 ДВКЛ 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.

Ответ на лечение при ПЛЦНС должен оцениваться в соответствии с Международными рекомендациями 2005 г. [125]

Таблица 7.6.1 Международные критерии ответа на терапию ПЛЦНС.

Ответ на терапию	**Визуализация структур мозга**	**Прием глюкокортикоидов**	**Результаты проверки зрения**	**Результат цитологии ликвора**
Полный ответ	Нет накопления контраста	Нет	Норма	Негативный
Неподтвержденный полный ответ	Нет накопления контраста	Любая	Норма	Негативный
	Минимальное отклонение от нормы	Любая	Небольшие нарушения в пигментном эпителии сетчатки	Негативный
Частичный ответ	Уменьшение размеров опухоли на 50%	Не имеет значения	Небольшие нарушения в пигментном эпителии сетчатки или норма	Негативный
	Нет накопления контраста	Не имеет значения	Уменьшение клеток в стекловидном теле или инфильтрации сетчатки	Сохраняется патология или подозрение на патологию

Прогрессирование заболевания	Увеличение размеров опухоли на 25% Новые очаги заболевания (ЦНС или другие лок.)	Не имеет значения	Рецидив или новое поражение глаз	Рецидив или появление принаков поражения

Следует отметить, что на момент установления полного ответа пациент не должен принимать какие-либо кортикостероиды для системного применения в течение двух недель. Редкие исключения возможны в случае, если пациент получает кортикостероиды для системного применения в связи с другим заболеванием (например, пангипопитуитаризм). Повторное офтальмологическое обследование не требуется у пациентов без признаков окулярной лимфомы исходно или без развития окулярных симптомов в последующий период. Пациентам без значительных патологических изменений состава цереброспинальной жидкости в исходном периоде не требуется проведение анализа цереброспинальной жидкости повторно при условии отсутствия отсроченных симптомов лептоменингиальной диссеминации.

7.7 Лучевая терапия при ДВКЛ

Лучевая терапия у первичных пациентов с ДВККЛ является, как правило, компонентом комбинированного иммуно-химиолучевого лечения, используется с целью консолидации ремиссии, достигнутой в результате проведения лекарственной терапии. Параметры лучевой терапии определяются в зависимости от первичной распространенности процесса – поражения лимфатических узлов, вовлечения и локализации экстранодальных очагов, объема остаточной опухоли. Объем облучения ограничен чаще всего исходно визуализируемыми лимфатическими узлами и экстранодальными очагами (**involved sites**). Определение исходных очагов поражения должно осуществляться с использованием контрастируемой компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии. Данные исследования должны проводиться и после завершения медикаментозного лечения для определения объема и СОД предстоящего облучения. Используемая в настоящее время технология планирования (3Д, 4Д) позволяет более точно определять границы опухоли и, соответственно, уменьшать размеры полей облучения.

При ДВКЛ I, II, III стадий, когда поражение ограничено лимфатическими узлами, а лучевая терапия используется для консолидации ремиссии, целесообразно применение объема

облучения вовлеченных мест (**ISRT**). При отсутствии полной регрессии опухоли может быть использовано дополнительно локальное облучение (“буст”). При планировании облучения медицинским физиком должны быть рассчитаны **гистограмма "доза-объем"** и вероятность осложнений со стороны нормальных тканей, которые должны быть учтены радиотерапевтом при принятии окончательного плана облучения.

Дистанционную лучевую терапию целесообразно осуществлять на линейном ускорителе электронов. **Режим облучения** - традиционный, один раз в день, 5 раз в неделю. Разовая очаговая доза – 1,8-2,0 Гр. Суммарная очаговая доза, как правило, 30 Гр.

Лучевую терапию следует начинать через 2-4 недели после завершения иммунохимио- или химиотерапии.

7.8 Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли.

Синдром лизиса опухоли (СЛО) – сложный патогенетический комплекс, включающий электролитные, метаболические нарушения и мочекислую канальцевую нефропатию, приводящую к развитию острой почечной недостаточности (ОПН) [126,127]. При массивном распаде опухолевых клеток происходит высвобождение калия, фосфора, продуктов распада пуринов (ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты), что приводит к развитию гиперкалиемии, гиперурикемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии, возникновению и прогрессированию метаболического ацидоза.

К факторам риска развития СЛО относятся большая опухолевая масса, ЛДГ >1500 Ед/л и опухолевое поражение костного мозга. СЛО наиболее часто возникает при острых лейкозах с гиперлейкоцитозом и при лимфомах с гиперлейкоцитозом и/или большим объемом опухоли («bulky»), реже при хронических лейкозах в случае гиперлейкоцитоза с числом лейкоцитов в крови свыше 200 $x10^9$/л.

СЛО может развиться как на фоне начала использования химиотерапии, так и спонтанно, что объясняется не только высокой чувствительностью к химиотерапии и пролиферативной активностью опухолевых клеток, но и их повышенной способностью к апоптозу.

Гиперкалиемия является наиболее тяжелым и опасным проявлением СЛО и развивается, как правило, на 1-3 сутки химиотерапии [126,127]. Известно, что 98% от общего количества калия в организме располагается внутриклеточно, поскольку под действием Na/K-АТФазы в плазматической мембране происходит активный перенос калия внутрь клетки. При распаде опухолевых клеток весь внутриклеточный калий перемещается в межклеточное пространство и затем в кровеносное русло. Возникает гиперкалиемия, клинически проявляющаяся резкой мышечной слабостью, анорексией, диареей, тошнотой,

рвотой, парестезиями. Критическая гиперкалиемия (>6-7 ммоль/л) приводит к нарушению проводимости и ритма сердца с возможной остановкой сердечной деятельности. При умеренной гиперкалиемии на электрокардиограмме выявляются высокий зубец Т с заостренной вершиной и узким основанием, наиболее выраженный в грудных отведениях V2-V4. При нарастании гиперкалиемии амплитуда зубца Р снижается, интервал P-R удлиняется, а затем зубец Р исчезает совсем. Комплекс QRS расширяется и деформируется, как при блокаде ножек пучка Гиса. Появляется желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и, наконец, в конечной стадии – желудочковая асистолия. При специфическом поражении почек, хронических заболеваниях почек, ОПН, ацидозе гиперкалиемия, как проявление СЛО, развивается быстрее и корригируется труднее.

Гиперурикемия развивается при высокочувствительных к лекарственной терапии опухолях в первые сутки химиотерапии при быстром уменьшении размеров опухолевых очагов с массивным распадом опухолевых клеток. Опухолевая активность и ускоренный внутриклеточный обмен обусловливают повышенное внутриклеточное содержание метаболитов нуклеиновых кислот – пуриновых оснований (ксантина и гипоксантина), которые под действием ксантиооксидазы превращаются в мочевую кислоту. При разрушении клеток ее содержание в крови резко возрастает и может достигать 18 г/сут (в норме 2 г/сут). Мочевая кислота выпадает в осадок в гломерулярном аппарате почек (канальцы первого порядка, где кислая pH мочи), развивается мочекислая нефропатия и ОПН. Основными патогенетическими механизмами в формировании ОПН являются мочекислая нефропатия и гиповолемия (кислая среда, повышенное содержание мочевой кислоты на фоне дефицита жидкости приводит к ее отложению в виде кристаллов в мочевых путях с последующим развитием ОПН) [126,127].

Гиперфосфатемия развивается на 1-2 сутки химиотерапии. В результате распада опухолевых масс внутриклеточный фосфор переходит во внеклеточное пространство и далее в кровяное русло. При превышении почечного порога экскреции фосфора развивается гиперфосфатемия, клинически проявляющаяся судорогами, аритмией. Опухолевые клетки содержат значительно большее количество внутриклеточного фосфора, чем нормальные лимфоциты. В связи с этим при разрушении опухоли выделившийся фосфор подвергается повторному использованию и участвует в синтезе новых опухолевых клеток. При увеличении содержания фосфора и кальция в кровяном русле происходит преципитация фосфата кальция с последующим развитием гипокальциемии. В клинике наблюдаются аритмии, судороги, реже ОПН в результате развития острого нефрокальциноза, связанного с отложением фосфата кальция в почечных канальцах [126,127].

Основными принципами терапии СЛО являются гидратация, коррекция метаболических нарушений и лечение ОПН [128–130]. Гипергидратацию из расчета 1500-3000 мл/м^2 в сутки в/в проводят, начиная за 1-2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3-5 дней после ее окончания [128–130]. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения волемической перегрузки необходимо ежедневное взвешивание пациента, контроль центрального венозного давления 2 раза в день, диуреза и баланса жидкости каждые 6 часов. Почасовой диурез должен составлять 200-250 мл. При недостаточном мочевыделении показана стимуляция фуросемидом в дозе от 1 до 10 мг/кг, при сопутствующей гипоальбуминемии проводят заместительную терапию альбумином [128–130]. Если проводимые мероприятия недостаточно эффективны, возможно применение допамина в почечной дозе (3-5 мкг/кг/мин) [128–130]. Критерием адекватной волемической нагрузки является показатель плотности мочи менее 1010 г/л.

С целью своевременной коррекции электролитных и биохимических нарушений в период распада опухоли необходим контроль за уровнем калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбуминов, фосфатов в сыворотке крови, определение pH мочи 1-2 раза в день [128–130].

При угрожающей гиперкалиемии необходимо проведение гемодиализа, являющегося наиболее эффективным средством для снижения содержания калия в сыворотке крови [128–130]. К консервативным мероприятиям коррекции гиперкалиемии относят введение препаратов кальция, концентрированной глюкозы с инсулином, натрия бикарбоната [128–130]. Ионы кальция по влиянию на сердце являются антагонистами ионов калия. Глюконат или хлорид кальция 10% - 10-20 мл вводится внутривенно очень медленно. При отсутствии эффекта возможно повторное введение препарата через 5-10 минут. Действие препаратов кальция начинается через несколько минут после внутривенного введения и продолжается в течение 20-30 минут. Концентрированная глюкоза стимулирует трансклеточный переход калия, его поглощение клетками печени и мышечными волокнами скелетной мускулатуры. Обычно вводится 500 мл 20% глюкозы с 20 МЕ инсулина в течение 1 часа. Натрия бикарбонат также потенцирует внутриклеточный переход ионов калия, однако его нельзя назначать одновременно с препаратами кальция в связи с возможностью связывания ионов кальция.

С целью предотвращения гиперурикемии при большой опухолевой массе, интенсивной химиотерапии всегда должна предшествовать предфаза, помогающая постепенно сократить опухолевую массу и предотвратить развитие СЛО [128–130]. С целью предотвращения преобразования ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту назначают аллопуринол, являющийся структурным аналогом гипоксантина [128–130].

Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Препарат назначается внутрь в дозе 600 мг в сутки за 1-3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение курсов химиотерапии до момента максимального сокращения размеров опухолевых очагов, после чего доза аллопуринола сокращается до 300 мг в сутки и используется до окончания химиотерапии. Для повышения растворимости мочевой кислоты необходима щелочная среда. С этой целью назначается 4% раствор натрия гидрокарбоната из расчета 15-25 мл/час либо круглосуточно в виде непрерывной инфузии, либо болюсными введениями 4-6 раз в сутки в течение всей предфазы и 1-го курса химиотерапии. Как правило, вышеуказанной дозы достаточно для адекватного ощелачивания мочи, pH которой должен быть 7,0 и более. Контроль следует проводить не реже 1 раза в сутки с целью коррекция дозы вводимого гидрокарбоната натрия.

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

7.9 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 [131,132]. Причинами тромбозов у пациентов онкогематологическими заболеваниями, в частности с лимфомами, могут быть [133]:

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 [133,134]:

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 [133,134]:

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 [135];
- 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 [135]. 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 [133,134]:

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 [13З].

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 [133,134]:

- 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 [133,134]. 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 [131,133,134].

Осуществляется лечение нефракционированным гепарином (НФГ), предпочтительно путем постоянного внутривенного введения при помощи инфузомата [136]. 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) [137].

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) [137]:

- 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 [133,134].

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 [133,134].

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 [133]:

- 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 [133]:

- 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 [133]. 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 [133]. 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 [138,139]. 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 [138,139].

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.

7.10 Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений

Геморрагические проявления у гематологических пациентов отличаются многообразием и могут быть обусловлены как самим заболеванием, так и его осложнениями, в том числе вследствие проведения специфической терапии, а также появиться в результате проводимой антитромботической терапии. Геморрагические проявления могут встречаться на любом этапе диагностики и лечения гематологического заболевания. Для предотвращения геморрагических нарушений требуется динамический лабораторный контроль за показателями периферической крови и коагулограммы [134]. Если появляются ранние признаки геморрагического синдрома или лабораторные параметры указывают на выраженную гипокоагуляцию, необходимо решить вопрос о прекращении антикоагулянтной терапии в случае ее проведения или снижении доз препаратов.

Клинические проявления.

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

Лабораторная диагностика.

Для определения конкретного нарушения, вследствие которого появились геморрагические проявления, помимо тщательного сбора анамнеза и жалоб, а также оценки

проводимой специфической терапии, в том числе химиотерапии (ХТ), обязательно проведение поэтапного лабораторного исследования.

Необходимо проведение следующих исследований [134,140]:

1) Исследование периферической крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, тромбоцитов (с подсчетом в мазке по Фонио), лейкоцитов, лейкоцитарной формулы – обязательно при диагностике, далее - по показаниям с целью оценки динамики гематологических показателей и для контроля эффективности лечения. При снижении количества тромбоцитов ≤ $20x10^9$ мкл геморрагические осложнения высоковероятны. Однако не всегда тяжесть геморрагических проявлений прямо коррелирует со степенью тромбоцитопении.
2) Коагулограмма с определением следующих показателей:
    - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
    - тромбиновое время (ТВ);
    - протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО);
    - плазменная концентрация фибриногена;
    - активность фактора Виллебранда (vWF) и антигена vWF (ag-vWF) – по показаниям;
    - плазменная концентрация антитромбина III (АТ III) – по показаниям;
    - агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, адреналином, ристомицином, коллагеном, арахидоновой кислотой – по показаниям;
    - активность факторов свертывания крови II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII – по показаниям;
    - XIIa-зависимый фибринолиз.

    Для исследования показателей гемостаза забор крови производят строго натощак, с помощью вакуумных пробирок. Забор крови из катетеров запрещен. Кровь набирают в пробирки, содержащие 3,2% цитрат натрия в соотношении 1:9. Исследование должно проводиться не позднее 2-х часов после забора крови. Достоверность результатов агрегабельности тромбоцитов можно оценить только при содержании в крови тромбоцитов ≥ $100x10^9$/л.

    У пациентов с лимфомами уменьшение протромбина по Квику (повышение МНО) может быть обусловлено различными видами приобретенного

дефицита факторов протромбинового комплекса, в первую очередь вследствие тяжелой патологии печени, механической желтухи, вторичного антифосфолипидного синдрома, токсического действия антикоагулянтов непрямого действия, эндогенного дефицита витамина К, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний системы крови, системного амилоидоза и нефротического синдрома. Кроме того, подобные изменения характерны для наследственного дефицита К-зависимых факторов свертывания крови.

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

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

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

4) Определение концентрации гомоцистеина – по показаниям.
5) Для верификации диагноза антифосфолипидного синдрома (АФС) необходимо определение волчаночного антикогулянта, антител к кардиолипину IgG, IgM; антител к β2-гликопротеину-1 IgG, IgM с повторным их исследованием через 12 недель – по показаниям.
6) Тромбоэластография, пространственная тромбодинамика и определение тромбинового потенциала – по показаниям.
7) Молекулярно-генетическая диагностика мутаций генов FI, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, FXIII - рекомендуется при выявлении у пациента изолированного снижения одного из перечисленных факторов свертывания крови *для исключения наследственных форм заболеваний.*
8) *Определение функциональной активности тромбоцитов – по показаниям.*

Лабораторную оценку состояния системы свертывания крови в объеме, определяемым лечащим врачом, осуществляют при первичном обследовании больного, до начала проведения специфической терапии, в том числе перед каждым курсом ХТ (по показаниям), а также в случае развития геморрагических осложнений на любом этапе наблюдения и лечения гематологического пациента [134,140].

Инструментальная диагностика.

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

По показаниям проводится: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС); колоноскопия; бронхоскопия; видеокапсульная эндоскопия; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, мочевыводящих путей, забрюшинного пространства, органов малого таза, суставов (при наличии гемартрозов); рентгенологическое исследование органов грудной клетки, суставов; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, головного мозга, брюшной полости; магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки, головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, суставов, мягких тканей [134,140].

Медикаментозная терапия.

Геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии

Тяжелые геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии диктуют необходимость применения антидотов [134]. При передозировке гепаринов в качестве антидота используют протамина сульфат: 1 мг его нейтрализует 80—120 Ед гепарина в крови. Действие препарата после в/в введения наступает мгновенно и продолжается в течение 2 ч. После в/в введения образуется комплекс протамин—гепарин, который может разрушаться с высвобождением гепарина. При передозировке может снижаться свертываемость крови, поскольку сам протамина сульфат проявляет антикоагулянтную активность. Если НФГ вводился в/в капельно, необходимо прекратить его инфузию и ввести 25—30 мг протамина сульфата.

При передозировке варфарина и значительном увеличении МНО (больше 3,5—4) без геморрагических проявлений корректируют дозу варфарина. Назначают препараты витамина K_1. Для купирования геморрагического синдрома при передозировке варфарина используют концентраты факторов протромбинового комплекса (концентрат II+IX+X или концентрат II+VIIa+IX+X), которые вводят в/в в дозе 20-50 МЕ/кг массы тела пациента. Альтернативой введения концентратов факторов протромбинового комплекса является свежезамороженная плазма (СЗП) в дозе 20—25 мл/кг массы тела. При тяжелых кровотечениях СЗП можно вводить в дозе 30—45 мл на кг массы тела. Для купирования

геморрагического синдрома в некоторых случаях используют также и эптаког альфа (активированный).

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

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

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

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

Геморрагический синдром у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях

В случае развития геморрагического синдрома у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях используются по показаниям [134,141]:

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

   При использовании препаратов шунтирующего действия возможны тромботические осложнения.
2) Трансфузии компонентов крови (дозы и режимы введения зависят от ситуации):
   i. СЗП;
   ii. криопреципитат;
   iii. концентрат нативной плазмы;
   iv. тромбоконцентрат.
3) При дефиците факторов свертывания крови проводятся инфузии препаратов:
   i. концентрат фактора свертывания крови VII (при наследственной гипопроконвертинемии, некоторых видах наследственных тромбоцитопатий);

ii. концентраты фактора свертывания крови VIII (FVIII), октоког альфа, мороктоког альфа, симоктоког альфа, туроктоког, эптаког альфа (активированный), АИКК (при гемофилии А);

iii. концентрат фактора свертывания крови IX, нонаког альфа, эптаког альфа (активированный), АИКК (при гемофилии В);

iv. эмицизумаб (для профилактики возникновения кровотечений у пациентов с тяжелой формой гемофилии А).

4) Десмопрессин (при болезни Виллебранда).

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

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

7.11 Лечение меноррагий у пациенток с гематологическими заболеваниями

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

Основные причины АМК у пациенток с гематологическими заболеваниями [142]:

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

Диагностика маточных кровотечений.

АМК проявляются обильными, длительными (более 7 дней), иногда болезненными кровянистыми выделениями из половых путей [142,143].

Обязательные методы первичного обследования при АМК:

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

Дополнительные методы обследования проводятся при необходимости (по клиническим показаниям) [142,143]:

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

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

Лечебная тактика при маточных кровотечениях:

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

Основные цели терапии АМК [142,143]:

1. Остановка кровотечения;
2. Профилактика рецидивов АМК.

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

Консервативные методы гемостаза [142,143].

1. Заместительная гемотрансфузионная терапия компонентами крови:

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

2. Ингибиторы фибринолиза:

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

3. Гормональный гемостаз:

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

Гормональный гемостаз КОК целесообразно проводить:

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

Различают монофазные, двухфазные и трехфазные КОК:

- Монофазные пероральные контрацептивы содержат в каждой таблетке одну и ту же доза обоих компонентов. Отличаются соотношением эстрогенной и

гестагенной составляющих, а также видом гестагена. В качестве эстрогена, как правило, используют этинилэстрадиол (по строению наиболее близкий к эндогенному эстрадиолу). Содержание этинилэстрадиола в монофазных комбинированных контрацептивах колеблется от 0,02 до 0,05 мг, содержание гестагена, как правило – от 0,075 до 0,25 мг.

- Двухфазные пероральные контрацептивы состоят из таблеток двух типов, предназначенных для приема соответственно в первую и вторую фазы менструального цикла. При этом содержание эстрогена во всех таблетках одинаково, а гестагена больше в таблетках, принимаемых во второй фазе.
- Трехфазные пероральные контрацептивы включают таблетки трех видов, каждый из которых содержит разные количества и эстрогена, и гестагена.

Гемостатическая терапия КОК проводится монофазными препаратами, содержащими этинилэстрадиола и гестагены группы норстероидов по схеме: по 1 таб/час до 5 таб. в день в первые сутки до достижения гемостаза, с постепенным ежедневным снижением дозы по 1 таб. в день, общей продолжительностью терапии 21 день с первого дня гемостатической терапии, далее 7-дн. перерыв, и прием в режиме контрацепции, или продолжение приема в непрерывном режиме (в зависимости от клинической ситуации).

В эту группу всходят препараты:

1) этинилэстрадиол 0,03 мг – левоноргестрел 0,15 мг
2) этинилэстрадиол 20 мкг – дезогестрел 150 мкг
3) этинилэстрадиол 30 мкг – дезогестрел 150 мкг
4) этинилэстрадиол 0,03 мг – диеногест 2 мг
5) этинилэстрадиол 20 мкг – гестоден 75 мкг
6) этинилэстрадиол 20 мкг – дроспиренон 3 мг
7) этинилэстрадиол 30 мкг – дроспиренон 3 мг
8) этинилэстрадиол 30 мкг – диеногест 2 мг
9) этинилэстрадиол 35 мкг – ципротерон ацетат 2 мг
10) этинилэстрадиол 35 мкг – ципротерон ацетат 2 мг
11) этинилэстрадиол 35 мкг – ципротерон ацетат 2 мг

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

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

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

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

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

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

Хирургические методы гемостаза [142,143].

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

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

Методы профилактики АМК.

В репродуктивном периоде для профилактики АМК у пациенток с гематологической патологией в период проведения химиотерапии или другого лечения с

риском развития АМК проводится циклическая или непрерывная терапия КОК, или гестагенами во 2-й фазе менструального цикла до 6 месяцев, или агонистами ГнРГ (гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней, курс терапии до 6 месяцев) [142,143].

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

7.12 Диагностика гемотрансмиссивных инфекций

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

Лабораторная диагностика

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» обязательному обследованию на наличие анти-ВГС и РНК ВГС подлежат пациенты отделений гемодиализа, гематологии и трансплантации, пребывающие в медицинской организации более 1 месяца через 30 дней после поступления и далее – ежемесячно. Кроме того, реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей подлежат обязательному обследованию на наличие анти-ВГС при подозрении на заболевание гепатитом С и в течение 6 месяцев после переливания крови и ее компонентов, пересадки органов и тканей.

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

В клинических рекомендациях международных ассоциаций приведены различные стратегии скрининга маркеров ВГВ [144]. Европейской ассоциацией по изучению печени рекомендовано мониторирование у пациентов при отсутствии HBsAg и возможном наличии анти-HBc активности АЛТ, концентрации ДНК ВГВ и проведение терапии

аналогами нуклеозидов в случае подтверждения реактивации гепатита до повышения активности АЛТ [145].

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

- Обследование всех первичных пациентов на регламентированые исследования:
  1. Определение анти-ВИЧ (антитела IgM, IgG к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2, антиген p24 ВИЧ-1);
  2. Определение HBsAg;
  3. Определение антител к ВГС;
  4. Определение РНК ВГС (ПЦР, качественное);
  5. Серологические реакции на сифилис (определение антител к бледной трепонеме качественное и полуколичественное в сыворотке крови; определение антител к бледной трепонеме иммуноферментным методом в крови).
- Дополнительное обследование всех первичных пациентов – кандидатов на трансфузии на наличие:
  1. Определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В;
  2. Определение антител к поверхностному антигену (anti-HBs) вируса гепатита В;
  3. Определение ДНК ВГВ методом ПЦР, качественное исследование.
- Дополнительное обследование по показаниям:
  1. В случае обнаружения HBsAg — дополнительное исследование HBeAg.
  2. В случае обнаружения анти-HBc — дополнительное исследование анти-HBc IgM.
  3. При наличии только анти-HBs (с учетом анамнестических данных больного о проведении вакцинации или отсутствии) — исследование анти-HBe для подтверждения инфицированности ВГВ.
  4. При отсутствии анти-HBc, анти-HBs у больных с нарушенным иммунитетом — мониторинг этих маркеров не реже 1 раза в 3—6 месяцев в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей.
- Повторное ежемесячное обследование на маркеры HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС – для реципиентов трансфузий компонентов крови, органов и тканей, пациентов гематологических и других смежных подразделений, пребывающих в стационаре свыше 1 месяца.

- Остальные контингенты пациентов вне зависимости от результатов тестирования при поступлении обследуются на инфекционные маркеры ВГВ и ВГС по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

Инструментальная диагностика

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

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

Лечение и профилактика вирусных гепатитов В и С

Современные противовирусные препараты позволяют эффективно лечить острые и тяжелые формы вирусных гепатитов В и С, однако эффективность такой терапии зависит от сроков начала лечения [146,147]. Несколько зарубежных рандомизированных контролируемых исследований с метаанализом данных показали, что для профилактики реактивации ВГВ целесообразно использовать ламивудин [148–151], а также другие более новые и эффективные нуклеозидные аналоги с меньшей скоростью развития к ним резистентности — адефовир, дипивоксил, энтекавир, телбивудин [152]. Рекомендовано проведение профилактики гепатита В у HBsAg-отрицательных пациентов, которым планируется пересадка костного мозга от анти-HBc-позитивных доноров: в первую очередь – вакцинация; при дефиците времени для вакцинации вследствие экстренных показаний к лечению гематологического заболевания профилактику проводят с помощью специфического иммуноглобулина, ламивудина или их сочетания. При необходимости назначения терапии моноклональным антителом анти-CD20 у гематологических пациентов с положительными маркерами анти-HBc и/или анти-HBs показан постоянный прием энтекавира 0,5 мг/сут на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК ВГВ в крови; при развитии устойчивости к энтекавиру показан переход на тенофовир.

Профилактика реактивации ВГС и терапия ВГС у гематологических больных с нарушениями иммунитета на этапах программной терапии представляется более затруднительной, чем у лиц с нормальным иммунитетом [153]. Терапия ВГС с применением

новых препаратов прямого противовирусного действия на основе ингибиторов ферментов ВГС — NS3 и NS5B, а также блокаторов белка NS5A, позволяет достигнуть хороших результатов лечения у большинства пациентов [154]. ВОЗ рекомендует использовать пангенотипные комбинации противовирусных препаратов прямого действия:

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

Алгоритм действий врача

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

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

7.13 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%) [155,156]. 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 x 10^9/л) или лейкопения (лейкоциты ≤ 1 000 x 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 [155]. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов – 7,4% [157]. 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% [158]. 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* [157].

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 [159].

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 Cryptococococcus (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 [160]. 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 [161]. 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 [162]. 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 [160]. 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 включают препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий (цефоперазон/сульбактам + амикацин, или цефепим + амикацин + метронидазол или антипсевдомонадный карбапенем). При неэффективности добавляют антибиотики, активные против грамположительных бактерий (ванкомицин или телаванцин или линезолид или тедизолид или даптомицин), при выделении *Candida* spp. из ректального мазка – флуконазол (400 мг в/в 1 раз в сутки).

Критерии прекращения противомикробной терапии

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

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

Лечение пациентов в амбулаторных условиях

Амбулаторное лечение инфекционных осложнений в период нейтропении/лейкопении проводят в большинстве случаев при условии, что ожидаемая длительность ее не будет превышать 5-10 дней и единственный симптом инфекции – температура менее 39,0°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%.

7.14 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 [163].

Диагностика

Серологические тесты (выявление антител в крови, биологических жидкостях) проводят до индукционного курса ПХТ и перед ТГСК с целью выявдения серопозитивных пациентов [163].

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 [163].

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 [163].

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 [163].

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 [164].

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 [164]. 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) [164]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не мене 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [164].

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 [163].

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 [163]. 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 [164].

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

7.15 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 [158,159,165,166]

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 (>$0{,}5\times10^9$/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%) [167]. Удаление центрального венозного катетера (ЦВК) является обязательным у больных вне гранулоцитопении и в случаях повторного выделения *Candida* spp. из гемокультуры на фоне терапиии противогрибковыми препаратами. Не проводят замену ЦВК по проводнику.

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

Длительность лечения

Противогрибковый препарат отменяют при наличии всех следующих критериев - регрессия клинических проявлений инфекции; число гранулоцитов в гемограмме более

$0,5\times10^9$/л; не менее двух недель от последней положительной гемокультуры; регрессия очагов диссеминации кандидоза в случаях их развития.

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

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Симптомы

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

Диагностика

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

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

Показанием к назначению противогрибковых препаратов являются лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая сохраняется при повышении количества лейкоцитов (гранулоцитов более $0,5\times10^9$/л) и выявление множественных очагов в печени и/или селезенке по данным УЗИ, КТ или МРТ. Препаратами выбора в лечении гепатолиенального кандидоза являются эхинокандин (каспофунгин или микафунгин) или липидная форма амфотерицина В (3 мг/кг в сутки, внутривенно); альтернативный препарат - амфотерицин В

(0,7-1,0 мг/кг). Дозирование эхинокандина проводят как при кандидемии. После ликвидации температуры (через 1-2 недели) проводят замену этих препаратов на флуконазол (400 мг внутрь или внутривенно 1 раз в сутки) ввиду необходимости продолжительного периода лечения данной патологии.

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

Инвазивный кандидоз центральной нервной системы (ЦНС)

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

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

Диагностика

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

Лечение

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

Вориконазол и флуконазол хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Итраконазол, позаконазол, амфотерицин В и его липидные формы плохо проходят через гематоэнцефалический барьер. При лечении липидными формами амфотерицина В в

веществе головного мозга создаются высокие концентрации, причем у липосомального амфотерицина В они выше, чем у липидного комплекса или обычного амфотерицина В. Комбинация амфотерицина В с флуцитозином обладает синергидным действием. Лечение кандидоза ЦНС не проводят эхинокандинами.

Длительность лечения

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

Кандидозный эндофтальмит

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

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

Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит, тромбофлебит

У иммунокомпрометированных пацентов ХЛЛ/ЛМЛ эти осложнения возникают при гематогенной диссеминации *Candida* spp.; симптомы соответствуют аналогичной локализации инфекции бактериальной природы. Для диагностики проводят необходимые инструменитальные и лабораторные исследования – ЭКГ, ЭхоКГ, КТ/МРТ органов грудной полости, доплерографические исследования, УЗИ сосудов, консультация кардиолога, кардиохирурга, ангиохирурга, микробиологические (бактериологические) исследования крови, микробиологические (бактериологические), цитологические и гистологические исследования биоптататов. Диагноз устанавливают на основании обнаружения *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца или присутствия

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

Кандидоз мочевыводящих путей

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

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

Лечение кандидозного цистита включает назначение флуконазола (400 мг) в случаях детекции флуконазолчувствительных *Candida* spp., применение амфотерицин В (0,3-0,6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) – при флуконазолустойчивых *Candida* spp. Орошение мочевого пузыря амфотерицином В допустимо лишь при выделении

флуконазолрезистентных *Candida* spp., например *C. glabrata*. Необходимо отметить, что при таком методе лечения наблюдается высокая частота рецидивов. Лечение кандидозного пиелонефрита проводят теми же антимикотиками. Липидные формы амфотерицина В не применяют для лечения кандидозного пиелонефрита по причине низкой концентрации препарата в паренхиме почек. По той же причине не назначают эхинокандиды и вориконазол.

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

Диагностика и лечение криптококкоза [158,159,165]

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 [158,159,165]

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 [158,159,165,166,168]

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 [158,159,165,166,169]

Мукормикоз занимает вторую позицию после инвазивного аспергиллеза в спектре

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

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

Мукормикоз легких

Симптомы

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

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

Радиологические особенности мукормикоза легких

Основа радиологической диагностики – это КТ/СКТ. Радиологические проявления

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

Микологическая диагностика мукормикоза

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

Лечение мукормикоза легких

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

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

Хирургическое лечение мукормикоза легких

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

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

вторичная профилактика).

Мукормикоз придаточных пазух носа

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

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

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

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

Мукормикоз кожи и мягких тканей

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

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

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

Диагностика и лечение инвазивных микозов, вызванных редкими плесневыми грибами [158,159,165,170]

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 [158,159,165,171]

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.

7.16 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» [172].

«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, некоррегируемой с помощью неинвазивных методов респираторной поддержки, больным интубируется трахея, и они переводятся на ИВЛ.

Острая дыхательная недостаточность у гематологических пациентов

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

Обструктивная ОДН

Обструктивная ОДН выявляется у 5—7% больных гемобластозами, и может быть вызвана окклюзией просвета трахеи увеличенными подслизистыми лимфатическими узлами, обструкцией бронхов опухолевыми массами, сдавлением бронхов перибронхиальными лимфатическими узлами или сужением просвета бронхов за счет эндобронхиальной инфильтрации опухолевыми клетками лимфоме или лейкозе. Так, при лимфоме Ходжкина до начала лечения в отсутствие ОДН функциональные легочные тесты почти в половине случаев обнаруживают нарушение проходимости дыхательных путей, которое проявляется во время вдоха; при этом при КТ умеренная или тяжелая деформация трахеи выявляется лишь у трети больных. Даже при отсутствии сужения просвета дыхательных путей опухолевыми массами окружающие трахею лимфатические узлы

делают ее стенки более ригидными, что не позволяет ей расширяться при отрицательном внутригрудном давлении во время вдоха и замедляет тем самым скорость потока воздуха. Другими причинами обструктивной ОДН у больных с гемобластозами являются воспалительный процесс мягких тканей лица и шеи (нома), обструкция трахеи и главных бронхов аспергиллезной мицетомой, закупорка гортани при кандидозном поражении надгортанника, гематома в полости ротоглотки или гортани.

Паренхиматозная ОДН

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

Инфекционные поражения легких

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

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

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

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

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

возбудителями пневмонии; в остальных случаях в образцах жидкости БАЛ выявляются и другие патогены.

Диагноз **вирусной пневмонии** устанавливается по совокупности клинико-радиологической картины и выявлению методом ПЦР вирусной ДНК в жидкости БАЛ и в крови. Вирусы являются вторыми по частоте после бактерий возбудителями, вызывающими ОДН при гематологических заболеваниях. Наряду с цитомегаловирусом (ЦМВ) причиной поражения легких и развития ОДН у больных с гемобластозами может быть вирус Эпштейна—Барр. Последний, инфицируя человеческие фибробласты, стимулирует в них продукцию цитокинов, в частности основного фактора роста фибробластов и ИЛ-1, что приводит к пролиферации фибробластов и развитию интерстициальной пневмонии. Цитомегаловирусные пневмонии у больных с гемобластозами после высокодозной химиотерапии встречаются в 4—52% случаев. Среди пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), цитомегаловирусная пневмония развивается в 2—36% случаев. К факторам риска цитомегаловирусной пневмонии после трансплантации относят аллогенную трансплантацию, развитие реакции «трансплантат против хозяина» и наличие антител к вирусу в сыворотке перед трансплантацией. При ОДН у больных гемобластозами цитомегаловирусная пневмония диагностируется в 29% случаев.

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

Неинфекционные поражения легких

Опухолевые поражения легких встречаются значительно чаще, чем диагностируются прижизненно. По данным гистологических исследований, частота лейкемических поражений легких колеблется от 8 до 77%. Выделяют паренхиматозные

поражения, к которым относят лейкозную инфильтрацию интерстиция, и непаренхиматозные поражения, то есть инфильтрацию бронхов, сосудов и плевры, внутрисосудистые скопления лейкозных клеток (лейкостазы). Развитие ОДН до начала химиотерапии, а также наличие большого количества бластных клеток в крови косвенно свидетельствует о диффузной лейкозной инфильтрации легких. Так, на аутопсии при остром миелобластном лейкозе, когда число лейкоцитов больше $100x10^9$/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 веноокклюзионной болезни, альвеолярные кровоизлияния, синдром повышенной проницаемости капилляров. У гематологических пациентов, перенесших ТГСК, факторами риска поражений легких являются: 1) аллогенная трансплантация, при которой легочные осложнения возникают в 24% случаев; 2) реакция «трансплантат против хозяина»; 3) назначение циклоспорина и метотрексата для профилактики «вторичной болезни», при

которой ОДН возникает чаще, чем у больных, у которых с этой целью удаляли из трансплантата Т-лимфоциты; 4) сниженный до трансплантации более чем на 80% объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Выделяется ряд отличительных черт паренхиматозной ОДН при гематологических заболеваниях:

1. Полиэтиологичность.

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

2. Однообразие и гетерогенность клинических проявлений.

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

3. Тяжесть состояния.

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

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

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

5. Скоротечность.

От первых симптомов поражения легких до возникновения ОДН, требующей ИВЛ, проходит от нескольких часов до нескольких дней. При неблагоприятном исходе пациенты погибают в течение первой недели. Вследствие быстроты, с 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 □ 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.

7.17 Диагностика и лечение почечной недостаточности в гематологии

Поражения почек у гематологических пациентов имеют многофакторный характер, включающий течение основного заболевания, нефротоксичность проводимой терапии, а также развитие таких осложнений, как сепсис, нарушение водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза. Проявления нефрологической патологии разнообразны, и могут манифестировать на любом этапе течения гематологического заболевания: во время диагностики, наблюдения, в период проведения противоопухолевого лечения или после его завершения. Патогенетические механизмы и формы повреждения почек при заболеваниях системы крови также разнообразны и включают поражения, вызванные инфильтрацией опухолевыми клетками паренхимы почек, паранеопластические гломерулонефриты, сдавление увеличенными лимфатическими узлами мочевыводящих структур, отложение в структурах нефрона моноклонального иммуноглобулина, его фрагментов или амилоида, поражение сосудов, метаболические нарушения и пр. (таб.1) [173–175]. 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 [173–175]

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 [173–175].

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 [173–175].

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 [173–175].

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 [173–175].

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 [173–175]

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 [173–175]

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

7.18 Диагностика и лечение неврологических проявлений при гематологических заболеваниях

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

неврологических исследований и терапия сообразно виду нарушения, с учетом характера основного гематологического заболевания.

Специфическое поражение ЦНС при гематологических заболеваниях.

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

Диагностика поражения ЦНС при гематологических заболеваниях.

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

Для первичной диагностики неврологического поражения ЦНС оценивается:

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

Лабораторная диагностика:

- Клинический анализ крови, морфологическое исследование мазка крови
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови – общий белок, фракции белка, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, фракции билирубина, глюкоза, электролиты, аланиаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, амилаза

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

Инструментальная диагностика:

- КТ с внутривенным контрастированием или МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием

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

Консультация специалистов:

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

Лекарственная терапия неврологических осложнений специфического поражения ЦНС при гематологических заболеваниях.

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

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

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

Острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу при гематологических заболеваниях.

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

- механические факторы (сдавление опухолью кровеносного сосуда, наличие центрального или периферического венозных катетеров, нарушение целостности эндотелия некоторыми химиопрепаратами и др.)

- коагулогические (повышение или снижение активности факторов свертывания крови, повышение агрегационных свойств тромбоцитов и гипертромбоцитоз) вследствие опухолевого процесса и/или его лечения
- реологические (в том числе за счет гиперлейкоцитоза, эритроцитоза гипертромбоцитоза)
- полихимиотерапия
- лучевая терапия
- наличие сопутствующих заболеваний – кардиологических (фибрилляция предсердий, эндокардит), эндокринологических (сахарный диабет), гипертоническая болезнь, атеросклероз
- сочетание вышеперечисленных факторов

Клинические проявления ОНМК по ишемическому типу:

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

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

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

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

Инструментальная диагностика:

- КТ/МРТ - головного/спинного мозга с контрастным усилением
- КТ/МРТ-ангиография (с проведением тромболизиса по показаниям)
- ЭКГ
- Эхо-КГ
- УЗДГ брахиоцефальных артерий и вен
- КТ грудной клетки

- ЭЭГ с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпиактивности
- ВП различной модальности: ЗВП, КВП, КАСВП, ССВП (по показаниям)
- ТКМС (по показаниям)

Консультации специалистов:

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

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

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

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

Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу при гематологических заболеваниях.

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

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

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

Инструментальная диагностика:

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

Консультации специалистов:

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

Лечение ОНМК по геморрагическому типу

- Оперативное лечение по показаниям
- Наблюдение в условиях реанимационного отделения по показаниям

- Противоотечная терапия – маннитол в/в, фуросемид в/в
- Гемотрансфузионная терапия по показаниям - трансфузии тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы, криопреципитата, эритроцитсодержащих компонентов крови.
- Противоэпилептические по показаниям – леветирацетамв/в, табл; конвулекс в/в, таб; прегабалин капс; габапентин таб, клоназепам таб; фенобарбитал таб, окскарбазепин таб, ламотриджил таб, диазепам в/в, таб.
- Антидепрессанты – по назначению психиатра по показаниям

Полиневропатии при гематологических заболеваниях.

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

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

Клиническая картина полиневропатии зависит от этиологического фактора, патогенеза и степени поражения различных волокон. В неврологическом статусе могут выявляться моторные, сенсорные и вегетативные симптомы и их сочетания. Поражение

моторных волокон приводит к развитию вялых парезов с последующим развитием мышечной атрофии. Сенсорные поражения характеризуются нарушением всех видов чувствительности и болевой симптоматикой. Нарушение вегетативных функций проявляется сухостью кожных покровов или гипергидрозом, нарушением регуляции сосудистого тонуса; поражением висцеральных вегетативных волокон. Отмечается также поражение черепных нервов.

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

Лабораторные исследования:

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

- Анализ крови на исследование уровня фактора роста эндотелия сосудов, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1β (по показаниям)

Манипуляции:

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

Инструментальные исследования:

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

Консультации специалистов:

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

Лечение:

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

- Нейропротекторы – холина альфосцерат–глиатилин, цитиколин цераксон

Нейроинфекции при гематологических заболеваниях

Нейроинфекционные осложнения – менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты, миелиты – наблюдаются примерно у 10% гематологических больных на фоне иммуносупрессии, нейтропении, сепсиса, пневмонии и других инфекционных осложнениях при цитостатической терапии. В структуре нейроинфекционных поражений у гематологических пациентов менингиты составляют 40%, энцефалиты – 40%, грибковое поражение ЦНС (инвазивный аспергиллез, инвазивный кандидоз) –15%, токсоплазмоз –5%.

Клиническая картина:

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

Для первичной диагностики оценивается:

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

Лабораторная диагностика:

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

микроскопия, определение ДНК. Вирусы – определение ДНК. Грибы-микроскопия, посев, антигены. Токсоплазмоз- определение ДНК.

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

Инструментальная диагностика:

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

Консультация специалистов:

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

- кинезиотерапевт

Лекарственная терапия

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

Когнитивные нарушения у гематологических пациентов.

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

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

Для первичной диагностики оценивается:

- жалобы;
- анамнез;
- оценка функционального статуса по шкале Карновского;
- неврологический статус с оценкой общемозговой, очаговой и менингеальной симптоматики;
- оценка психологического статуса с использованием психометрических и нейропсихологических инструментов: Монреальская шкала оценки

когнитивных функций MoCA, Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, «запоминание 10 слов», «запоминание 2 пары по 3 слова» , проба «кулак-ребро-ладонь», проба на реципрокную координацию, праксис позы пальцев, пробы Хеда, графомоторная проба, вербальная беглость (фонетическая и семантическая), таблицы Шульте, решение математических задач, счет по Крепелину, методика «от 100 по 7», пересказ рассказа;

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

Лабораторная диагностика: по назначению гематолога.

Инструментальная диагностика:

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

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

- Цитиколин в/в - 4 недели.
- Холина альфоцерат в/в - 4 недели.
- Ипидакрин (не применятся у больных с эпилепсией) в таблетках - 4 недели (дозы препаратов в соответствии с рекомендуемым для пациентов общесоматической сети и не зависящие от тяжести соматического состояния)

- При психических нарушениях по рекомендации психиатра назначаются транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики (см. рекомендации психиатра)
- Когнитивно-поведенческая психотерапия с элементами психообразования по рекомендации психолога

7.19 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 [176]:

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 [176].

- 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) [177]. 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 [176]

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).

Лабораторные исследования:

- Кардиологические маркеры: тропонин I, высокочувствительный тропонин, NTproBNP.
- Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин, фибриноген, тромбиновое время, XII-а зависимый фибринолиз, протеины С и S, гомоцистеин, агрегация тромбоцитов, Д-димер, волчаночный антикоагулянт, антитела к бета2 гликопротеину 1, антитела к кардиолипину, мутации генов V фактор Лейден, метилентетрагидрофолат редуктазы, протромбина (по показаниям).
- Определение уровня калия и магния.
- Показатели липидного обмена: общий холестерин и фракции (липиды высокой, низкой, очень низкой плотности), триглицериды, индекс атерогенности).

При амбулаторном лечении пациенту необходимо самостоятельно вести дневник 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 [176].

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 [176]:

1. Кардиотоксические химиопрепараты не должны рутинно применяться у пациентов 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.

<u>Оценка безопасности продолжения лечения при использовании (потенциально) кардиотоксичных препаратов</u> [176]:

- 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%.

<u>Степени кардиальных осложнений (нежелательных явлений)</u> [176]<u>:</u>

- 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 [176].

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 [178].

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 [176]:

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 [176]. 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 [178,179].

<table>
<tr><th colspan="2">Риск, связанный с применяемым препаратом (% кардиальных осложнений препаратов)</th><th>Риск, связанный с пациентом (каждый из факторов – 1 балл)</th></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>
</table>

Уровень риска – сумма баллов лекарственных и коморбидных рисков: > 6 – очень высокий, 5 – 6 – высокий, 3 – 4 – промежуточный, 1 – 2 – низкий, 0 – очень низкий

Немодифицируемые факторы риска ИБС: возраст более 45 лет у мужчин и более 55 лет у женщин, мужской пол, наследственность (ранний атеросклероз у родственников, ранняя смерть родственников от ИБС) [176].

Модифицируемые факторы риска ИБС: АГ, курение, ожирение, недостаточная физическая активность; потенциально или частично модифицируемые – дислипидемия, сахарный диабет, психоэмоциональное перенапряжение [176].

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 [179].

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 [179].

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 пациентов (ибрутиниб) также индуцируют гипокоагуляцию. В таких случаях применяют новые антикоагулянты - ривароксабан, апиксабан, (некоторые авторы предпочитают их дабигатрану). АГ лечится по общим правилам гипотензивной терапии с учетом возможного взаимодействия гипотензивных средств с противоопухолевыми препаратами.

Кардиологическое лечение гематологического пациента.

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

Спектр основных применяемых сердечно-сосудистых препаратов:

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – Эналаприл, Периндоприл, Рамиприл, Лизиноприл, Фозиноприл, Моэксиприл и др.
- Антагонисты рецепторов ангиотензина II – Лозартан, Валсартан, Кандесартан, Телмисартан и др.
- Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина – комбинированное **гипотензивное средство** Валсартан /сакубитрил, и др.

- Бета-адреноблокаторы – Бисопролол, Метопролол, Карведилол, Небиволол и др.
- Антагонисты кальция (дигидропиридины) – Амлодипин, Лерканидипин, Фелодипин и др.
- Агонисты имидазолиновых рецепторов – Моксонидин, Рилменидин и др.
- Антикоагулянты – Нефракционированный гепарин, Низкомолекулярные гепарины, витамин К-зависимые антикоагулянты (Варфарин), витамин К-независимые антикоагулянты (Апиксксабан, Ривароксабан, Дабигатран) и др.
- Антиагреганты – Аспирин, Клопидогрел и др.
- Диуретики – калийсберегающие (Спиронолоктон, Эплеренон и др.), тиазидоподобные (Гидрохлортиазид, Хлорталидон, Клопамид, Индапамид), петлевые (Фуросемид, Торасемид, Этакриновая кислота и др.).
- Статины – Розувастатин, Симвастатин, Аторвастатин и др.
- Антиаритмические средства – Соталол, Амиодарон, Этацизин, Новокаинамид, и др.
- Нитровазодилататоры – Изосорбида динитрат, Изосорбида-5-мононитрат, Глицерила тринитрат, и др.
- Сердечные гликозиды –Дигоксин и др.

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Пациенту с подозрением на ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ или с выявленной ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при	С	5

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	контрольных обследованиях, или при подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов и количества ретикулоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов		
2.	Пациенту с подозрением на ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ или с выявленной ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ 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, или 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	С	5
3.	Пациенту с подозрением на ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ или с выявленной ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ 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, или при подозрении на рецидив заболевания выполнено исследование свертывающей системы крови (коагулограмма) с включением следующих параметров: протромбин, МНО, АЧТВ, фибриноген,	С	5

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген, D-димер		
4.	Пациенту при установлении диагноза ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнено ПЭТ/КТ или ПЭТ всего тела, либо, при невозможности выполнить эти исследования, КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием), либо (при противопоказаниях против КТ или невозможности его выполнения) выполнены рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и ультразвуковое исследование лимфатческих узлов и внутренних органов.	C	5
5.	Пациенту с подозрением на ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, с подозрением на рецидив ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ, а также при неоднозначности трактовки противоопухолевого ответа после завершения лечения выполнена биопсия (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза	C	5
6.	Пациенту при подозрении или наличии подтвержденного диагноза ДВКЛ, ПМВКЛ или ЛБ первично, после завершения терапии, при подозрении на рецидив заболевания выполнены получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое	B	3

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	исследование мазка костного мозга (миелограмма), а также получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.		

Список литературы

1. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
2. Барях Е.А. Лимфома Беркитта // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 80–87.
3. Müller A.M. et al. Development of hematopoietic stem cell activity in the mouse embryo // Immunity. 1994. Vol. 1, № 4. P. 291–301.
4. Melchers F. The pre-B-cell receptor: Selector of fitting immunoglobulin heavy chains for the B-cell repertoire // Nature Reviews Immunology. 2005. Vol. 5, № 7. P. 578–584.
5. Van Zelm M.C. et al. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion // J. Exp. Med. 2007. Vol. 204, № 3. P. 645–655.
6. Chen J. et al. Immunoglobulin gene rearrangement in B cell deficient mice generated by targeted deletion of the JH locus // Int. Immunol. 1993. Vol. 5, № 6. P. 647–656.
7. Teng G., Papavasiliou F.N. Immunoglobulin Somatic Hypermutation // Annu. Rev. Genet. Annual Reviews, 2007. Vol. 41, № 1. P. 107–120.
8. Yuan D. Regulation of IgM and IgD synthesis in B lymphocytes. II. Translational and post-translational events. // J. Immunol. 1984. Vol. 132, № 3. P. 1566–1570.
9. Natkunam Y. The biology of the germinal center. // Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2007. P. 210–215.
10. Raghavan S.C., Hsieh C.-L., Lieber M.R. Both V(D)J Coding Ends but Neither Signal End Can Recombine at the bcl-2 Major Breakpoint Region, and the Rejoining Is Ligase IV Dependent // Mol. Cell. Biol. American Society for Microbiology, 2005. Vol. 25, № 15. P. 6475–6484.
11. Тумян Г.С. et al. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 58–68.
12. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012. 1056 p.
13. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая

онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. P. 409–502.

14. Burkitt D.P. The discovery of Burkitt's lymphoma. // Cancer. 1983. Vol. 51, № 10. P. 1777–1786.
15. Zelenetz A.D. et al. B-cell lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5.2019.
16. Grommes C., DeAngelis L.M. Primary CNS lymphoma // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 21. P. 2410–2418.
17. 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.
18. Tilly H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2015. Vol. 26 Suppl 5. P. v116-25.
19. Kuderer N.M. et al. A Validated Risk Score for Venous Thromboembolism Is Predictive of Cancer Progression and Mortality // Oncologist. Alphamed Press, 2016. Vol. 21, № 7. P. 861–867.
20. Santi R.M. et al. PO-03 - Khorana score and histotype predict the incidence of early venous thromboembolism (VTE) in Non Hodgkin Lymphoma (NHL). A pooled data analysis of twelve clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL) // Thromb. Res. Elsevier BV, 2016. Vol. 140. P. S177.
21. Zhuang Y. et al. [Autoimmune hemolytic anemia associated with B-cell chronic lymphoproliferative disorders]. // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2013. Vol. 21, № 3. P. 633–636.
22. Sumi M. et al. [Primary diffuse large B-cell lymphoma of the bone marrow complicated with autoimmune hemolytic anemia and erythroid hypoplasia]. // Rinsho. Ketsueki. 2007. Vol. 48, № 7. P. 571–575.
23. Wan S.-G. et al. Incipient Coombs' test negative autoimmune hemolytic anemia precedes non-Hodgkin's lymphoma. // Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi. 2012. Vol. 20, № 1. P. 97–99.
24. Köksal Y. et al. Autoimmune hemolytic anemia as presenting manifestation of primary splenic anaplastic large cell lymphoma. // Turk. J. Pediatr. Vol. 48, № 4. P. 354–356.
25. Srivastava S., Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis // Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London. 2016.
26. Мухортова О.В. Использование ПЭТ/КТ при лимфопролиферативных заболеваниях

// Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 168–179.

27. Pelosi E. et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2011. Vol. 55, № 4. P. 469–475.
28. Khan A.B. et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement // Blood. 2013. Vol. 122, № 1. P. 61–67.
29. Кузьмин А.А. et al. Первичная лимфома центральной нервной системы // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 87–93.
30. Fekri M.S., Zade M.K., Fatehi S. The association of deep vein thrombosis with cancer treatment modality: Chemotherapy or surgery? // Iran. Red Crescent Med. J. Kowsar Medical Publishing Company, 2014. Vol. 16, № 9.
31. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006.
32. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). // Флебология. 2015. Vol. 4, № 2. P. 3–52.
33. Кириенко А.И., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 268–278.
34. Santi R.M. et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in Non-Hodgkin lymphomas: A Pooled-Data analysis of 12 clinical trials of fondazione italiana linfomi (FIL) // Thromb. Haemost. Schattauer GmbH, 2017. Vol. 117, № 8. P. 1615–1621.
35. 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.
36. Coiffier B. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A

study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte // Blood. American Society of Hematology, 2010. Vol. 116, № 12. P. 2040–2045.

37. Feugier P. et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the groupe d'etude des lymphomes de l'adulte // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, № 18. P. 4117–4126.
38. Pfreundschuh M. et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group // Lancet Oncol. 2006. Vol. 7, № 5. P. 379–391.
39. Miller T.P. et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339, № 1. P. 21–26.
40. Horning S.J. et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484 // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22, № 15. P. 3032–3038.
41. Persky D.O. et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014 // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26, № 14. P. 2258–2263.
42. Wästerlid T. et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2018. Vol. 29, № 8. P. 1882–1883.
43. Cunningham D. et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: A phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles // Lancet. Lancet Publishing Group, 2013. Vol. 381, № 9880. P. 1817–1826.
44. Kwon J. et al. Additional survival benefit of involved-lesion radiation therapy after r-chop chemotherapy in limited stage diffuse large b-cell lymphoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Elsevier Inc., 2015. Vol. 92, № 1. P. 91–98.
45. Illidge T. et al. Modern radiation therapy for nodal non-hodgkin lymphoma - Target definition and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Elsevier Inc., 2014. Vol. 89, № 1. P. 49–58.
46. Held G. et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive b-cell lymphoma // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 11. P. 1112–1118.

47. Shi Z. et al. Renewed interest in the role of consolidative radiotherapy in advanced stage diffuse large B-cell lymphoma // Leukemia and Lymphoma. 2013. Vol. 54, № 10. P. 2122–2130.
48. Boyle J. et al. Improving outcomes in advanced DLBCL: systemic approaches and radiotherapy. // Oncology (Williston Park). 2014. Vol. 28, № 12. P. 1074–1081, 1084.
49. Dabaja B.S. et al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: Analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project // Cancer. John Wiley and Sons Inc., 2015. Vol. 121, № 7. P. 1032–1039.
50. Martino R. et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. // Haematologica. Haematologica, 2002. Vol. 87, № 8. P. 822–827.
51. Zaja F. et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma // Leuk. Lymphoma. 2006. Vol. 47, № 10. P. 2174–2180.
52. Moccia A.A. et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. // Blood. American Society of Hematology, 2009. Vol. 114, № 22. P. 408–408.
53. Fields P.A. et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: A United Kingdom National Cancer Research Institute trial // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 4. P. 282–287.
54. Han S.M. et al. Primary splenic lymphoma associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated with splenic rupture // J. Chinese Med. Assoc. Elsevier (Singapore) Pte Ltd, 2008. Vol. 71, № 4. P. 210–213.
55. Salles G. et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience // Advances in Therapy. 2017. Vol. 34, № 10. P. 2232–2273.
56. Raefsky E.L. et al. Brief duration rituximab(R)/chemotherapy (CNOP or CVP) followed by maintenance rituximab in elderly/poor performance status patients (pts) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2006. Vol. 24, № 18_suppl. P. 7577–7577.
57. Olmos-Jiménez R. et al. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal // Farm Hosp. 2017. Vol. 41, № 1. P.

105–129.
58. Perry C. et al. Characteristics, management and outcome of DLBCL patients, presenting with simultaneous systemic and CNS disease at diagnosis: A retrospective multicenter study // Am. J. Hematol. Wiley-Liss Inc., 2019. Vol. 94, № 9. P. 992–1001.
59. Peyrade F. et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2011. Vol. 12, № 5. P. 460–468.
60. Peyrade F. et al. Long-term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with RminiCHOP. // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2013. Vol. 31, № 15_suppl. P. 8536.
61. Laribi K. et al. R-CVP regimen is active in frail elderly patients aged 80 or over with diffuse large B cell lymphoma // Ann. Hematol. Springer Verlag, 2016. Vol. 95, № 10. P. 1705–1714.
62. Arakaki H. et al. Comparison of R-CVP with R-CHOP for very elderly patients aged 80 or over with diffuse large B cell lymphoma // Annals of Hematology. Springer Verlag, 2017. Vol. 96, № 7. P. 1225–1226.
63. Zeremski V. et al. Is bendamustine-rituximab a reasonable treatment in selected older patients with diffuse large B cell lymphoma? Results from a multicentre, retrospective study // Ann. Hematol. Springer, 2019. Vol. 98, № 12. P. 2729–2737.
64. Storti S. et al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large b-cell non-hodgkin lymphoma: A phase ii multicenter study of the fondazione italiana linfomi // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 8. P. 1345–1350.
65. Zinzani P.L. et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: A retrospective study // Clin. Lymphoma Myeloma. Cancer Information Group, LP, 2009. Vol. 9, № 5. P. 381–385.
66. Вернюк М.А. et al. Опыт лечения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы // Онкогематология. 2013. Vol. 4. P. 18–23.
67. Тумян Г.С. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома: диагностика, клиническая картина и лечение // Современная онкология. 2008. Vol. 10, № 3. P. 66–68.
68. Dunleavy K. et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma // N. Engl. J. Med. Massachussetts Medical Society, 2013. Vol. 368, № 15. P. 1408–1416.

69. Chan E.H.L. et al. Real world experience of R-CHOP with or without consolidative radiotherapy vs DA-EPOCH-R in the first-line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma // Cancer Med. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 8, № 10. P. 4626–4632.
70. Мангасарова Я.К. et al. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: диагностика отдаленных экстрамедиастинальных поражений и возможности лечения // Клиническая онкогематология. 2018. Vol. 11, № 3. P. 220–226.
71. Derenzini E. et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, methotrexate, bleomicin and prednisone plus rituximab in untreated young patients with low-risk (age-adjusted international prognostic index 01) diffuse large B-cell lymphoma // Leuk. Lymphoma. Taylor & Francis, 2009. Vol. 50, № 11. P. 1824–1829.
72. Thiel E. et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11, № 11. P. 1036–1047.
73. Ferreri A.J. et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial // Lancet. 2009. Vol. 374, № 9700. P. 1512–1520.
74. Rubenstein J.L. et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202) // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31, № 25. P. 3061–3068.
75. Chamberlain M.C., Johnston S.K. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. // Neuro. Oncol. 2010. Vol. 12, № 7. P. 736–744.
76. Holdhoff M. et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma // Neurology. Lippincott Williams and Wilkins, 2014. Vol. 83, № 3. P. 235–239.
77. Omuro A. et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: An intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial // Lancet Haematol. Elsevier Ltd, 2015. Vol. 2, № 6. P. e251–e259.
78. Morris P.G. et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: Final results and long-term outcome // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2013. Vol. 31, № 31. P. 3971–3979.
79. Fritsch K. et al. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and

lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2011. Vol. 22, № 9. P. 2080–2085.

80. Wong E.T. et al. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas // Cancer. 2004. Vol. 101, № 1. P. 139–145.
81. Illerhaus G. et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24, № 24. P. 3865–3870.
82. Houillier C. et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2019. Vol. 37, № 10. P. 823–833.
83. Ferreri A.J.M. et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: Results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial // Lancet Haematol. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 3, № 5. P. e217–e227.
84. Maschan A. et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorussian multicentre study B-NHL-2010M // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 186, № 3. P. 477–483.
85. Kane E. et al. Emergency admission and survival from aggressive non-Hodgkin lymphoma: A report from the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network // Eur. J. Cancer. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 78. P. 53–60.
86. Senbanjo I.O. Tumor lysis and acute renal failure in Burkitt′s lymphoma: A review on pathophysiology and management // Indian Journal of Nephrology. 2009. Vol. 19, № 3. P. 83–86.
87. Oosten L.E.M. et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. // Ann. Hematol. 2018. Vol. 97, № 2. P. 255–266.
88. Dunleavy K. Approach to the Diagnosis and Treatment of Adult Burkitt's Lymphoma // J. Oncol. Pract. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2018. Vol. 14, № 11. P. 665–671.
89. 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.
90. Барях Е.А. et al. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности,

диагностические критерии, терапевтическая тактика // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2010. Vol. 3, № 2. P. 138–143.

91. Дудина Г.А., Пивник А.В. Неходжкинские лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 126–137.
92. Sweetenham J.W. et al. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma - Outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: Results from the European group for blood and marrow transplantation // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 1996. Vol. 14, № 9. P. 2465–2472.
93. Doocey R.T. et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. // Br. J. Haematol. 2005. Vol. 131, № 2. P. 223–230.
94. Guidelines for the management of non---Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma in adults. 2015.
95. Velasquez W.S. et al. ESHAP - An effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: A 4-year follow-up study // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 1994. Vol. 12, № 6. P. 1169–1176.
96. Zelenetz A.D. et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14, № SUPPL. 1.
97. Crump M. et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: A phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) // Cancer. 2004. Vol. 101, № 8. P. 1835–1842.
98. Corazzelli G. et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. // Cancer Chemother. Pharmacol. 2009. Vol. 64, № 5. P. 907–916.
99. Chau I. et al. An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma // Br. J. Haematol. 2001. Vol. 115, № 4. P. 786–792.
100. Amorim S. et al. Consolidation therapy with mitoxantrone, ifosfamide and etoposide with or without rituximab before stem cell transplantation in relapsed diffuse large B-cell

lymphoma patients failing second-line treatment // Leukemia and Lymphoma. Taylor and Francis Ltd, 2016. Vol. 57, № 10. P. 2425–2428.

101. Philip T. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333, № 23. P. 1540–1545.
102. Mounier N. et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II lymphoma study Association trial // Haematologica. 2013. Vol. 98, № 11. P. 1726–1731.
103. Vacirca J.L. et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma // Ann. Hematol. 2014. Vol. 93, № 3. P. 403–409.
104. Ohmachi K. et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2013. Vol. 31, № 17. P. 2103–2109.
105. Chao N.J., Rosenberg S.A., Horning S.J. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma // Blood. 1990. Vol. 76, № 7. P. 1293–1298.
106. Gopal A.K. et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: A prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium // Leuk. Lymphoma. 2010. Vol. 51, № 8. P. 1523–1529.
107. Papageorgiou E.S. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group // Eur. J. Haematol. 2005. Vol. 75, № 2. P. 124–129.
108. McLaughlin P. et al. Chemotherapy with dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin for parenchymal brain lymphoma. // J. Natl. Cancer Inst. 1988. Vol. 80, № 17. P. 1408–1412.
109. Welch M.R. et al. Autologous stem cell transplant in recurrent or refractory primary or secondary central nervous system lymphoma using thiotepa, busulfan and cyclophosphamide // Leuk. Lymphoma. Informa Healthcare, 2015. Vol. 56, № 2. P. 361–367.
110. Nguyen P.L. et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, № 7. P. 1507–1513.

111. Cheson B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // Journal of Clinical Oncology. 2007. Vol. 25, № 5. P. 579–586.
112. Aapro M. et al. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // Hum. Reprod. Update. 2001. Vol. 7, № 6. P. 535–543.
117. 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.
118. 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.
119. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
120. Rozental A. et al. The role of maintenance therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis // Hematol. Oncol. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 37, № 1. P. 27–34.
121. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. Медпрактика-М, Москва, 2004.
122. Cheson B.D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification // Journal of

Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 27. P. 3059–3067.

123. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329, № 14. P. 987–994.
124. Abdelhamid T. et al. Clinical prognostic factors of diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma: A retrospective study // J. Egypt. Natl. Canc. Inst. 2011. Vol. 23, № 1. P. 17–24.
125. Abrey L.E. et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma // Journal of Clinical Oncology. 2005. Vol. 23, № 22. P. 5034–5043.
126. Howard S.C., Jones D.P., Pui C.-H. The Tumor Lysis Syndrome // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2011. Vol. 364, № 19. P. 1844–1854.
127. Wilson F.P., Berns J.S. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances // Advances in Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis, 2014. Vol. 21, № 1. P. 18–26.
128. Cairo M.S. et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus // Br. J. Haematol. Br J Haematol, 2010. Vol. 149, № 4. P. 578–586.
129. Pession A. et al. Risk evaluation, prophylaxis, and treatment of tumor lysis syndrome: Consensus of an italian expert panel // Adv. Ther. Adv Ther, 2011. Vol. 28, № 8. P. 684–697.
130. Sarno J. Prevention and management of tumor lysis syndrome in adults with malignancy. // J. Adv. Pract. Oncol. Harborside Press, 2013. Vol. 4, № 2. P. 101–106.
131. 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.
132. 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.
133. Воробьев А.И. et al. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия // Гематология и трансфузиология. 2016. Vol. 61, № 3. P. 116–122.
134. Пантелеев М.А. et al. Практическая коагулология. 2010. 192 p.
135. 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.

136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Hayward C.P.M. How I investigate for bleeding disorders // International Journal of Laboratory Hematology. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 40. P. 6–14.
141. Falanga A., Rickles F.R. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in hematologic malignancies. // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007. P. 165–171.
142. Чернуха Г.Е. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного периода // Гинекология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Г.М. Савельевой. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. P. 170–175.
143. Доброхотова Ю.Э. et al. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии // РМЖ. Мать и дитя. 2020. Vol. 3, № 1. P. 55–60.
144. Титова В.Б., Беляева Н.М. Вирусный гепатит В у иммуносупрессивных пациентов с онкологическими заболеваниями: патогенез, ведение и профилактика // Инфекционные болезни. 2014. Vol. 12, № 3. P. 51–60.
145. Papatheodoridis G. et al. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // Journal of Hepatology. Elsevier B.V., 2012. Vol. 57, № 1. P. 167–185.
146. Coppola N. et al. Reactivation of overt and occult hepatitis B infection in various immunosuppressive settings // J. Med. Virol. J Med Virol, 2011. Vol. 83, № 11. P. 1909–1916.
147. Sanchez M.J. et al. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab q // J. Hepatol. Vol. 51. P. 1091–1096.
148. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation //

Blood. American Society of Hematology, 2009. Vol. 113, № 14. P. 3147–3153.
149. Firpi R.J., Nelson D.R. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies // Blood Rev. 2008. Vol. 22, № 3. P. 117–126.
150. Ennishi D. et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy // Am. J. Hematol. John Wiley & Sons, Ltd, 2008. Vol. 83, № 1. P. 59–62.
151. Roche B., Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation // Liver Int. Liver Int, 2011. Vol. 31, № SUPPL. 1. P. 104–110.
152. Baumeister M.A. et al. Hepatitis B virus e antigen specific epitopes and limitations of commercial anti-HBe immunoassays // J. Med. Virol. John Wiley & Sons, Ltd, 2000. Vol. 60, № 3. P. 256–263.
153. Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer // Nature Reviews Clinical Oncology. Nat Rev Clin Oncol, 2012. Vol. 9, № 3. P. 156–166.
154. Rupp D., Bartenschlager R. Targets for antiviral therapy of hepatitis C // Semin. Liver Dis. Thieme Medical Publishers, Inc., 2014. Vol. 34, № 1. P. 9–21.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.

162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.

172. 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.
173. Джумабаева Б.Т. et al. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях // Онкогематология. 2017. Vol. 7, № 1. P. 44–54.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. Yelvington B.J. Subcutaneous Rituximab in Follicular Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. // J. Adv. Pract. Oncol. Harborside Press, 2018. Vol. 9, № 5. P. 530–534.
181. Davies A. et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development // Advances in Therapy. Springer Healthcare, 2017. Vol. 34, № 10. P. 2210–2231.
182. García-Muñoz R. et al. Safety of switching from intravenous to subcutaneous rituximab during first-line treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma: the Spanish population of the MabRella study // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2020. Vol. 188, № 5. P. 661–673.

183. Macdonald D. et al. A canadian perspective on the subcutaneous administration of rituximab in non-Hodgkin lymphoma // Current Oncology. Multimed Inc., 2017. Vol. 24, № 1. P. 33–39.
184. Gang A.O. et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2012. Vol. 23, № 1. P. 147–153.
185. Thomas D.A. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia // Cancer. 2006. Vol. 106, № 7. P. 1569–1580.
186. Batchelor T. et al. Treatment of Primary CNS Lymphoma With Methotrexate and Deferred Radiotherapy: A Report of NABTT 96–07 // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2003. Vol. 21, № 6. P. 1044–1049.
187. Zhu J.-J. et al. High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma // Neuro. Oncol. Oxford University Press (OUP), 2009. Vol. 11, № 2. P. 211–215.
188. Samochatova E. V. et al. Therapy of advanced-stage mature b-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): The results of a multicenter study // J. Pediatr. Hematol. Oncol. Lippincott Williams and Wilkins, 2014. Vol. 36, № 5. P. 395–401.
189. 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.
190. Ettinger D.S. et al. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021. 2020.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.

195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. Hoorn E.J. Intravenous fluids: balancing solutions // Journal of Nephrology. Springer New York LLC, 2017. Vol. 30, № 4. P. 485–492.
204. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
205. Криволапов Ю.А. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга. Клиническая онкогематология 2014; 7:290—295 // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7. P. 290–295.
206. 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.

207. Fong B., Van Bendegon J.M. Lumbar puncture. Neurologic and neurosurgical procedures // Rechman, E.F., Simon, R.R., eds. Emergency Medicine Procedures. New York: McGraw-Hill, 2004. P. 859–880.
208. Карагюлян С.Р. et al. Технические сложности выполнения спленэктомии при заболеваниях системы крови // Клиническая онкогематология. 2017. Vol. 10, № 1. P. 101–107.
209. Habermalz B. et al. Laparoscopic splenectomy: The clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) // Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. Surg Endosc, 2008. Vol. 22, № 4. P. 821–848.
210. Воробьев А.И. et al. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации). // Терапевтический архив. 1993. Vol. 65, № 7. P. 3–6.
211. Галстян Г.М., Городецкий В.М. Опыт работы отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ // Клиническая онкогематология. 2011. Vol. 4, № 1. P. 75–78.
212. Lamia B. et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU // Intensive Care Med. Intensive Care Med, 2006. Vol. 32, № 10. P. 1560–1568.
213. Evison J.M. et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. 2001.
214. Silfvast T. et al. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy // Acta Anaesthesiol. Scand. Acta Anaesthesiol Scand, 2003. Vol. 47, № 3. P. 301–306.
215. Benoit D.D. et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication // Crit. Care Med. Crit Care Med, 2003. Vol. 31, № 1. P. 104–112.
216. Schellongowski P. et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience // Haematologica. 2011. Vol. 96, № 2. P. 231–237.
217. Medić M.G. et al. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit – Outcomes and prognostic factors // Hematology. Maney Publishing, 2015. Vol. 20, № 5. P. 247–253.
218. Jackson K. et al. Outcomes and prognostic factors for patients with acute myeloid leukemia admitted to the intensive care unit // Leuk. Lymphoma. Leuk Lymphoma, 2013. Vol. 55, № April. P. 1–8.
219. Ahmed T. et al. Outcomes and changes in code status of patients with acute myeloid

leukemia undergoing induction chemotherapy who were transferred to the intensive care unit // Leuk. Res. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 62. P. 51–55.

220. Roze des Ordons A.L. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute myelogenous leukemia admitted to intensive care: A case-control study // BMC Cancer. 2010. Vol. 10. P. 516.
221. Wohlfarth P. et al. Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit // Ann. Hematol. Springer Verlag, 2014. Vol. 93, № 10. P. 1629–1636.
222. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute Respiratory Distress Syndrome // JAMA. American Medical Association, 2018. Vol. 319, № 7. P. 698.
223. 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.
224. Krause D.S. et al. CD34: Structure, biology, and clinical utility // Blood. American Society of Hematology, 1996. Vol. 87, № 1. P. 1–13.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.

231. Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet, 2011. Vol. 50, № 5. P. 295–306.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. Афанасьева О.И., Воинов В.А. Г.Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. P. 7–15.
239. 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.
240. 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.
241. Enric Carreras D.C., Mohty Mohamad K.N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019. 702 p.
242. 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.

243. 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.

244. 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.

245. 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.

246. Sharma A. et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. // Springerplus. Springerplus, 2013. Vol. 2. P. 489.

247. 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.

248. 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.

249. 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.

250. 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.

251. Omuro A. et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. // Blood. Blood, 2015. Vol. 125, № 9. P. 1403–1410.

252. DeFilipp Z. et al. High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission. // Cancer. Cancer, 2017. Vol. 123, № 16. P. 3073–

3079.
253. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. // Lancet (London, England). Lancet, 2017. Vol. 390, № 10094. P. 613–624.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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.
258. 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.
259. Клясова Г.А. et al. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования // Терапевтический архив. 1998. Vol. 70, № 7. P. 15–21.
260. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.
261. 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.
262. 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.
263. 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.

264. 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.
265. 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.
266. 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.
267. Baiu I., Spain D.A. Parenteral Nutrition // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2019. Vol. 321, № 21. P. 2142.
268. 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.
269. 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.
270. Khorana A. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // Blood. 2008. Vol. 111, № 10. P. 4902–4907.
271. Gratwohl A. The EBMT risk score // Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group, 2012. Vol. 47, № 6. P. 749–756.
272. 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.
273. 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. **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.

2. **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.
3. **Кравченко Сергей Кириллович** – к.м.н., доцент, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
4. **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.
5. **Барях Елена Александровна** – к.м.н., зав. отделением гематологии и химиотерапии ГБК №52 г. Москвы, доцент кафедры общей терапии ФДПО РНИМУ им Н.И.Пирогова, член Российского общества онкогематологов, Европейской гематологической ассоциации
6. **Стефанов Дмитрий Николаевич** – научный сотрудник, зав. научно-организационным отделом, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов, Европейской гематологической ассоциации
7. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
8. **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.
9. **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
10. **Румянцев Александр Григорьевич** – академин РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов

11. **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
12. **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.
13. **Савченко Валерий Григорьевич** – д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист гематолог Министерства здравоохранения РФ, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
14. **Паровичникова Елена Николаевна** – д.м.н., заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
15. **Троицкая Вера Витальевна** – к.м.н., заведующая научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, директор Национального гематологического общества
16. **Соколов Андрей Николаевич** – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
17. **Кузьмина Лариса Анатольевна –** к.м.н., заведующая научно-клиническим отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
18. **Клясова Галина Александровна** – д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией микробиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
19. **Гаврилина Ольга Александровна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
20. **Бондаренко Сергей Николаевич** – к.м.н., НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
21. **Баранова Ольга Юрьевна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения гематологии ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина», член Национального гематологического общества

22. **Константинова Татьяна Семеновна** – ГБУЗ СО «Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы № 1», член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов
23. **Самойлова Ольга Сергеевна** – к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов
24. **Капорская Татьяна Семеновна** – к.м.н., заведующая отделением гематологии, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», член Национального гематологического общества
25. **Лапин Валерий Альбернович** – к.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»
26. **Капланов Камиль Даниялович** – к.м.н., заведующий гематологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов
27. **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.
28. **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.
29. **Криволапов Юрий Александрович** – д.м.н., профессор, зав. патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, член президиума Российского общества патологоанатомов
30. **Коновалов Дмитрий Михайлович** – к.м.н., зав. патологанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов

31. **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.
32. **Сотников Владимир Михайлович** – д.м.н., руководитель лаборатории лучевой терапии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.
33. **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.
34. **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.
35. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
36. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
37. **Хайлова Жанна Владимировна** – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
38. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
39. **Дроков Михаил Юрьевич –** к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
40. **Васильева Вера Алексеевна** – к.м.н., заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
41. **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
42. **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

43. **Грицаев Сергей Васильевич** – д.м.н., руководитель Республиканского центра ТКМ ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России
44. **Зарицкий Андрей Юрьевич** – д.м.н., директор института гематологии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова,
45. **Зюзгин Илья Сергеевич** – заведующий отделением гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
46. **Климко Николай Николаевич** – д.м.н, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им.И.И. Мечникова
47. **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
48. **Минаева Наталья Викторовна –** зам. директора по лечебной работе ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России
49. **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
50. **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
51. **Моторин Дмитрий Васильевич** – к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии №2, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
52. **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
53. **Попова Марина Олеговна** – к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
54. **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. Врачи-радиологи.
5. Студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

- 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).

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.
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

УДД	Расшифровка
	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
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
	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.

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 ДВКЛ

При проведении химиотерапии рекомендуется контролировать вес пациента и производить пересчет доз химиопрепаратов при изменении веса.

А3.1.1 Схемы терапии ДВКЛ и ПМВКЛ

R-CHOP

- Ритуксимаб**
  - 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

    или
  - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 [180–183]
- Доксорубицин** 50 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Циклофосфамид** 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м^2 (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

У пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией возможно примение пегилированного липосомального доксорубицина** 30 мг/м^2 в/в кап., день 1 [51]

R-CVP [61,62]

- Ритуксимаб**
  - 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

    или
  - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 [180–183]
- Циклофосфамид** 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м^2 (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

BR [63,64]

- Ритуксимаб**
    - 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

      или
    - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 [180–183]
- Бендамустин** 90 мг/м^2 в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 28 день

R-miniCHOP [59]

- Ритуксимаб**
    - 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

      или
    - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 [180–183]
- Доксорубицин** 25 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Циклофосфамид** 400 мг/м^2 в/в кап., день 1
- #Винкристин** 1 мг в/в, день 1
- Преднизолон** 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CEOP [11,52]

- Ритуксимаб**
    - 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

      или
    - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 [180–183]
- Циклофосфамид** 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Этопозид** 50 мг/м^2 в/в, день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м^2 (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-GCVP [53]

- Ритуксимаб**

    - 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

      или
    - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 [180–183]
- #Гемцитабин** 750 мг/м^2 (цикл 1), 875 мг/м^2 (цикл 2), 1000 мг/м^2 (цикл 3 и далее) в/в кап., дни 1, 8
- Циклофосфамид** 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м^2 (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1-5

Эскалация дозы #гемцитабина** проводится в случае отсутствия гематологической токсичности. Лечение возобновляется на 22 день

R-CCOP [50]

- Ритуксимаб** [55]
    - 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

      или
    - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 [180–183]
- Циклофосфамид** 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Пегилированный липосомальный доксорубицин** 30 мг/м^2 в/в кап., день 1
- #Винкристин** 2 мг в/в, день 1
- Преднизолон** 60 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

R-CHOEP [184]

- Ритуксимаб** [55]
    - 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

      или
    - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 [180–183]
- Доксорубицин** 50 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Циклофосфамид** 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м^2 (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Этопозид** 100 мг/м^2 в/в кап., дни 1-3
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CNOP [56]

- Ритуксимаб** [55]
    - 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

      или
    - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 [180–183]
- Циклофосфамид** 500 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Митоксантрон** 10 мг/м^2 в/в, день 1
- #Винкристин** 1,0 мг/м^2 (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 80 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-MACOP-B [71]

- Ритуксимаб**
    - 375 мг/м^2 в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11

      или
    - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 день 1 нед., далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1, нед. 3, 5, 7, 9, 11 [180–183]
- Доксорубицин** 50 мг/м^2 в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид** 350 мг/м^2 в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- #Винкристин** 1,4 мг/м^2 (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат** 400 мг/м^2 в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Кальция фолинат** 15 мг внутрь каждые 6 часов х 6 приемов, начиная через 24 часа после метотрексата
- Блеомицин** 10 мг/м^2 в/в, день 1, нед. 4, 8, 12
- Преднизолон** 75 мг/сут. внутрь непрерывно 10 недель с постепенным снижением дозы в течение 11-12 недель или только недели 1, 3, 5, 7, 9, 11

DA-R-EPOCH [68]

- Ритуксимаб**
    - 375 мг/м^2 в/в кап., день 0, все циклы курса

      или

    - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 [180–183]
- Этопозид** 50 мг/м^2/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубицин** 10 мг/м^2/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- #Винкристин** 0,4 мг/м^2/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид** 750 мг/м^2 в/в, день 5
- Преднизолон** 60 мг/м^2 2 раза в день внутрь, дни 1-5
- Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно, начиная с 6-го дня и продолжая до достижения абсолютного уровня нейтрофилов более, чем 0,5х10^9/л после надира

Лечение возобновляется на 22 день

В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфана корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:

- *нейтрофилы выше 0,5 х 10^9/л, тромбоциты выше 25 х 10^9/л – увеличение доз на 25%*
- *нейтрофилы менее 0,5 х 10^9/л при 1-2 измерениях, тромбоциты выше 25 х 10^9/л – сохранение доз предыдущего курса*
- *нейтрофилы менее 0,5 х 10^9 при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже 25 х 10^9/л – редукция доз на 25%*

<u>А3.1.2 Программы лечения лимфомы Беркитта</u>

ЛБ-М-04 [90]

Схема лечения: предфаза – А – С – А – С.

Предфаза:

- Циклофосфамид** 200 мг/м^2 в/в, 1–5-й дни
- Дексаметазон** 20 мг в/в, 1–5-й дни

Блок А:

- Ифосфамид** 800 мг/м^2 в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,5 г/м^2 в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- #Винкристин** 2 мг в/в струйно в 1 день
- Доксорубицин** 50 мг/м^2 в/в, 3-й день
- Цитарабин** 150 мг/м^2 в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- Этопозид** 100 мг/м^2 в/в, 4–5-й дни
- Дексаметазон** 10 мг/м^2 в/в, 1–5-й дни

Блок С:

- Метотрексат** 1,5 г/м^2 в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винбластин** 10 мг в/в, 1-й день
- Цитарабин** 2 г/м^2 в/в каждые 12 ч, 2–3-й дни (всего 4 введения)
- Этопозид** 150 мг/м^2 в/в, 3–5-й дни
- Дексаметазон** 20 мг в/в, 1–5-й дни

Профилактику нейролейкемии проводят в 1-й день предфазы и в 1-й день каждого блока в виде интратекального введения ХТ: цитарабин** 30 мг, метотрексат** 15 мг, преднизолон** 30 мг.

Ритуксимаб** 375 мг/м^2 вводят в 0-й день каждого блока (всего 4 введения)

R-Hyper-CVAD/R-HMA [185]

Циклы 1, 3, 5, 7 (Hyper-CVAD):

- Ритуксимаб** 375 мг/м^2 в/в, 1-й, 11-й дни (циклы 1, 3)
- Циклофосфамид** 300 мг/м^2 в/в каждые 12 ч, 1–3-й дни (всего 6 введений)
- Дексаметазон** 40 мг в/в или внутрь, 1–4-й, 11–14-й дни
- Доксорубицин** 50 мг/м^2 в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, 4-й день
- Винкристин** 2 мг в/в, 4-й, 11-й дни

Циклы 2, 4, 6, 8 (HMA):

- Ритуксимаб** 375 мг/м^2 в/в, 2-й, 8-й (циклы 2, 4)
- Метотрексат** 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, 1-й день
- Цитарабин** 3 г/м^2 (у больных старше 60 лет – 1 г/м^2) в/в каждые 12 ч, 2–3-й дни (всего 4 введения)

Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений: метотрексат** 12 мг интратекально, 2-й день, цитарабин** 100 мг интратекально, 7-й день

<u>А3.1.3 Схемы лечения рецидивов у пациентов с агрессивными нефолликулярными В-клеточными лимфомами</u>

DHAP [11,94]

- Дексаметазон** 40 мг в/в, дни 1-4
- #Цисплатин** 100 мг/м^2 в/в кап. 12-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин** 2 г/м^2 в/в кап. 2 раза в день, день 3

ESHAP [95]

- Этопозид** 40 мг/м^2 в/в кап., дни 1-4
- Метилпреднизолон** 500 мг в/в кап., дни 1-5
- #Цисплатин** 25 мг/м^2/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4

ICE [96]

- Этопозид** 100 мг/м^2 в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид** 5000 мг/м^2 в/в 24-часовая инфузия, день 2
- #Карбоплатин** AUC 5 с использованием формулы Calvert; максимально 800 мг в/в кап., день 2

GDP [97,106]

- #Цисплатин** 75 мг/м^2 в/в кап., день 1
- #Гемцитабин** 1000 мг/м^2 в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1-4

GemOx [98,102]

- #Гемцитабин** 1000 мг/м^2 в/в кап., день 1
- #Оксалиплатин** 100 мг/м^2 в/в кап., день 1

DHAX [99]

- Дексаметазон** 40 мг в/в, дни 1-4
- #Оксалиплатин** 130 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Цитарабин** 2 г/м^2 в/в кап., дни 2, 3

MINE [100]

- Ифосфамид** 1500 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Месна** 1000 мг/м^2 в/в кап., дни 1-3
- Этопозид** 150 мг/м^2 в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон** 12 мг/м^2 в/в кап., день 1

BR [103,104]

- Ритуксимаб**
    - 375 мг/м^2 в/в кап., день 1 все циклы курса

    или

    - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 [180–183]
- Бендамустин** 120 мг/м^2 в/в кап., дни 2, 3

Лечение возобновляется на 21 день

CEPP [105]

- Циклофосфамид** 600 мг/м^2 в/в кап., дни 1, 8
- Этопозид** 70 мг/м^2 в/в кап., дни 1-3
- Прокарбазин** 60 мг/м^2 внутрь, дни 1-10
- Преднизолон** 60 мг/м^2 внутрь, дни 1-10

Начало курса на 28 день

#Гемцитабин + #винорелбин**** [107]

- #Гемцитабин** 1000 мг/м^2 в/в кап., дни 1 и 8
- #Винорелбин** 30 мг/м^2 в/в, дни 1 и 8
- Лечение возобновляется на 22 день. Всего не более 6 циклов

<u>А3.1.5 Схемы лечения пациентов с ПЛЦНС</u>

Монотерапия высокими дозами метотрексата [186,187]**:**

- Метотрексат** 8000 мг/м^2 в/в кап. в течение 4 часов.
  Возобновление лечения на 15 день, всего 8 циклов
  или
- Метотрексат** 3500 мг/м^2 в/в кап. Возобновление лечения на 22 день, всего 4 цикла, с последующей лучевой терапией

MT-R [74]

- Метотрексат** 8000 мг/м^2 в/в кап. в течение 4 часов, день 1
- Ритуксимаб** 375 мг/м^2 в/в кап., день 3
- #Темозоломид** 150 мг/м^2 внутрь, дни 7-11
  Возобновление лечения на 15 день Всего 6 циклов

Метотрексат + цитарабин**** [73]

- Метотрексат** 3500 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Цитарабин** 2000 мг/м^2 в/в кап. 2 раза в день, дни 2-3
  Возобновление на 22 день Всего 4 циклов

MATRix [83]

- Ритуксимаб** 375 мг/м^2 в/в кап., день -5 и 0
- Метотрексат** 3500 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Цитарабин** 2000 мг/м^2 в/в кап. 2 раза в день, дни 2-3
- Тиотепа** 30 мг/м^2 в/в, день 4

  Возобновление на 22 день Всего 4 циклов

#Темозоломид + ритуксимаб**** [80]

- Ритуксимаб** 375 мг/м^2 в/в кап., день 1 (1-4 циклы)
- #Темозоломид** 150 мг/м^2 внутрь, дни 1-5
- Возобновление лечения на 29 день. Всего до 12 циклов

3.1.6 Схема терапии агрессивных нефолликулярных В-клеточных лимфом у пациентов до 18 лет

Протокол B-NHL-2010M [84,188]

RG – группа риска (см. раздел 7.5), Cred – циторедукция, r – ритуксимаб, RT – остаточная опухолевая масса (подтвержденная ПЭТ/КТ и/или биопсией), noRT – отсутствие остаточной опухолевой массы, SCT – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Циторедукция
Дексаметозон** внутрь 10 мг/м^2 1-5 дни Циклофосфамид** в/в 1 ч 200 мг/м^2 1, 2 дни Mtx/AraC/Pred† э/л в возрастных дозах

Ритуксимаб**
Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в в течение 4 часов: 1 введение за 24 часа до блока A0 или A1, далее – каждые 2 недели, независимо от проводимой цитостатической терапии – 2 введения для групп RG1 и RG2, четыре введения для групп RG3 и RG4

A0
Дексаметазон** внутрь 10 мг/м^2 1-5 дни Ифосфамид** 1 ч в/в 800 мг/м^2 1-5 дни Винкристин** в/в 1,5 мг/м^2 1 день Цитарабин** 1 ч в/в 150 мг/м^2 2 р/д 4, 5 дни Этопозид** 1 ч в/в 100 мг/м^2 4, 5
Mtx/AraC/Pred† э/л в возрастных дозах

A1
Дексаметазон** внутрь 10 мг/м^2 1-5 дни Ифосфамид** 1 ч в/в 800 мг/м^2 1-5 дни Винкристин** в/в 1,5 мг/м^2 1 день Метотрексат** 24 ч. в/в 1 г/м^2 1 день Кальция фолинат**‡ в/в 15 мг/м^2 через 42, 48, 54 час от начала инфузии метотрексата** Цитарабин** 1 ч в/в 150 мг/м^2 2 р/д 4, 5 дни Этопозид** 1 ч в/в 100 мг/м^2 4, 5
Mtx/AraC/Pred† э/л в возрастных дозах

AA
Дексаметазон** внутрь 10 мг/м^2 1-5 дни Ифосфамид** 1 ч в/в 800 мг/м^2 1-5 дни Винкристин** в/в 1,5 мг/м^2 1 день Метотрексат** 24 ч. в/в 5 г/м^2 1 день Кальция фолинат**‡ в/в 15 мг/м^2 через 42, 48, 54 час от начала инфузии метотрексата** Цитарабин** 1 ч в/в 150 мг/м^2 2 р/д 4, 5 дни

Этопозид** 1 ч в/в 100 мг/м^2 4, 5
Mtx/AraC/Pred† э/л в возрастных дозах

B1
Дексаметазон** внутрь 10 мг/м^2 1-5 дни Циклофосфамид** в/в 200 мг/м^2 1-5 дни Винкристин** в/в 1,5 мг/м^2 1 день Метотрексат** 24 ч в/в 1 г/м^2 1 день Кальция фолинат**‡ в/в 15 мг/м^2 через 42, 48, 54 час от начала инфузии метотрексата** Доксорубицин** в/в 25 мг/м^2 4, 5 дни
Mtx/AraC/Pred† э/л в возрастных дозах

B2
Дексаметазон** внутрь 10 мг/м^2 1-5 дни Циклофосфамид** в/в 200 мг/м^2 1-5 дни Винкристин** в/в 1,5 мг/м^2 1 день Метотрексат** 24 ч в/в 2 г/м^2 1 день Кальция фолинат**‡ в/в 15 мг/м^2 через 42, 48, 54 час от начала инфузии метотрексата** Доксорубицин** в/в 25 мг/м^2 4, 5 дни
Mtx/AraC/Pred† э/л в возрастных дозах

BB
Дексаметазон** внутрь 10 мг/м^2 1-5 дни Циклофосфамид** в/в 200 мг/м^2 1-5 дни Винкристин** в/в 1,5 мг/м^2 1 день Метотрексат** 24 ч в/в 5 г/м^2 1 день Кальция фолинат**‡ в/в 15 мг/м^2 через 42, 48, 54 час от начала инфузии метотрексата** Доксорубицин** в/в 25 мг/м^2 4, 5 дни
Mtx/AraC/Pred† э/л в возрастных дозах

CC

Дексаметазон** внутрь 20 мг/м^2 1 день Винкристин** в/в 1,5 мг/м^2 1 день Цитарабин** в/в 3 ч 2000 мг/м^2 2 р/д 1, 2 дни Этопозид** в/в 1 ч 100 мг/м^2 3, 4, 5 дни
Mtx/AraC/Pred† э/л в возрастных дозах

ICE
Ифосфамид** 1800 мг/м^2/сут, дни 1-5 #Карбоплатин** 500 мг/м^2, день 1 Этопозид** 150 мг/м^2, дни 1-3
Mtx/AraC/Pred† э/л в возрастных дозах

† метотрексат**/цитарабин**/преднизолон**, обычно 1 раз на блоке или 2 раза при инициальном поражении ЦНС.

‡ доза кальция фолината** определяется по концентрации метотрексата** в сыворотке

Интервалы между началом курсов (блоков) не должны быть больше 18-21 дня. Для выполнения интервалов можно использовать Г-КСФ

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

Миелосупрессивную цитостатическую терапиию следует проводить в полных дозах в соответствии со схемой, если в день введения цитостатических препаратов 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 лекарственных препаратов, введение колониестимулирующих факторов 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 цитостатических препаратов 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. Порядок применения ритуксимаба**

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 1400 мг 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. 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 [114,189–194].

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) [114,189–194]:

- 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 доксорубицин идарубицин иринотекан иринотекан [липосомальная форма] ифосфамид карбоплатин клофарабин оксалиплатин ромидепсин темозоломид тиотепа трабектедин циклофосфамид <1500 мг/м^2 цитарабин >1000 мг/м^2 эпирубицин	босутиниб винорельбин иматиниб кабозантиниб кризотиниб ленватиниб темозоломид трифлуридин-типирацил церитиниб циклофосфамид
Низкий (10–30%)	атезолизумаб афлиберцепт белиностат блинатумомаб бортезомиб	аксатиниб алектиниб афатиниб вандетаниб венетоклакс

	брентуксимаб винфлунин гемцитабин доксорубицин пегилированный липосомальный доцетаксел иксабепилон ипилимумаб кабазитаксел карфилзомиб катумаксумаб метотрексат митоксантрон митомицин наб-паклитаксел нецитумумаб паклитаксел панитумумаб пеметрексед пертузумаб темсиролимус топотекан трастузумаб-эмтанзин цетуксимаб цитарабин ≤ 1000 мг/м^2 элотузумаб эрибулин этопозид 5-фторурацил	вориностат дабрафениб дазатиниб ибрутиниб иделалисиб иксазомиб капецитабин кобиметиниб лапатиниб леналидомид нилотиниб олапариб осимертиниб пазопаниб палбоциклиб панобиностат понатиниб регорафениб сонидегиб сунитиниб талидомид тегафур-урацил траметиниб флударабин эверолимус этопозид
Минимальный (<10%)	бевацизумаб блеомицин винбластин винкристин винорельбин даратумумаб кладрибин	бусульфан вемурафениб висмодегиб гефитиниб гидроксиуреа мелфалан метотрексат

	ниволумаб обинутузумаб офатумумаб пембролизумаб пиксантрон пралатрексат рамуцирумаб ритуксимаб трастузумаб флударабин 2-хлордеоксиаденозин	помалидомид руксолитиниб сорафениб хлорамбуцил эрлотиниб 6‑тиогуанин

Рекомендации экспертов по принципам противорвотного (антиэметогенного) лечения основываются на том, в какую категорию эметогенного потенциала входит цитостатик [114,189–194]. 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 [114,189–194]:

- *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 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 2. Режим дозирования антагонистов 5-НТ3-рецепторов

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

- *Кортикостероиды*. Если схема ХТ содержит кортикостероиды, дополнительного назначения дексаметазона с противорвотной целью не требуется. Добавление дексаметазона к антагонистам серотониновых рецепторов позволяет уменьшить риск появления острой тошноты и рвоты и предотвращает развитие отсроченной тошноты и рвоты. Кроме того, он обладает самостоятельной противорвотной активностью и может использоваться в монотерапии для профилактики острой рвоты после введения низкоэметогенных цитостатиков. Препарат назначается в дозе 12 мг внутривенно однократно за 30–60 минут до ХТ. В случае высокоэметогенной терапии в последующие дни назначается внутрь в дозе 8 мг два раза в сутки, продолжительностью до 5 дней.
- *Антагонисты рецепторов нейрокинина-1 (NK-1).* В эту группу препаратов входят апрепитант и фосапрепитант. Апрепитант – селективный высокоаффинный антагонист рецепторов NK-1 центрального механизма действия (за счет связывания с NK1-рецепторами головного мозга). Центральное действие апрепитанта обладает большой продолжительностью, причем он

ингибирует как острую, так и отсроченную фазы рвоты, а также повышает противорвотную активность антагонистов 5-НТ3-рецепторов (например, ондансетрона) и глюкокортикостероидов (дексаметазона). Антагонисты NK1-рецепторов являются умеренными ингибиторами CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизируемых этой же системой (так, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем, необходимо использовать альтернативные методы контрацепции; апрепитант повышает концентрацию кортикостероидов, в связи с чем в комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50%; у пациентов, поручающих варфарин, необходимо дополнительно контролировать уровень международного нормализованного отношения). Антагонисты NK1-рецепторов применяют в комбинации с кортикостероидами и антагонистами серотониновых 5-НТ3-рецепторов. Апрепитант принимается за час до ХТ, фосапрепитант вводится за 30 минут до ХТ в дозах, представленных в таблице 3.

Таблица 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 [114,194].

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 [114,189–194].

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 [114,189–194].

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 [114,189–194].

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 [114,189–194].

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 [114,189–194].

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 [114,189–194].

Приложение А3.5. 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 [195,196].

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[197], 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 [198,199].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Ингибиторы протоновой помпы (ингибиторы протонового насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы H+/K+-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие H+/K+-АТФазу обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшающие секрецию соляной кислоты, путем проникновения в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, концентрации в секреторных канальцах, и активации при кислом значении pH. При активации ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H+/K+-АТФазы, блокируя действие протонной помпы так, что она необратимо исключается из процесса секреции соляной кислоты. Влияние ИПП на последнюю стадию процесса образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от фактора его вызывающего. В группу препаратов ИПП входят омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, зомепразол, применяемые во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в таблице 1 дозах [198–200].

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 [198,199,201].

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

Приложение А3.6. 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 [202][202][202][202][202][202][202][202][1].

Введение 1000 мл 0,9% натрия хлорида увеличивает объем плазмы на 275 мл, а интерстициальной жидкости на 875 мл, суммарно 1100 мл (на 100 мл больше за счет диффузии воды из внутриклеточного пространства в интерстиций под действием концентрационного градиента, который создается ионами Na). Принимая во внимание побочные эффекты, следует избегать использования 0,9% NaCl для ИТ и применять его в качестве растворителя для фармакологических препаратов.

Сбалансированные кристаллоидные растворы (Стерофундин, Плазмалит, Рингер-лактат (таб.1)) обладают меньшим количеством побочных эффектов за счет снижения концентрации ионов натрия и добавления буфера в раствор, что частично решает проблемы периферических отеков: низкая концентрация ионов натрия в растворе не создает градиент для диффузии воды из внутриклеточного пространства, как это происходит при использовании 0,9% натрия хлорида, а находящийся в растворе буфер предотвращает развитие ацидоза. Однако раствор Рингер-лактата является гипоосмолярным – 256 ммоль/л, что делает его непригодным для использования у пациентов с отеком головного мозга. В настоящее время раствор Рингер-лактата успешно применяется для коррекции гипернатриемии, инфузионной терапии во время лечения сепсиса, панкреатита и др.

Следует помнить, что у пациентов с циркуляторным шоком (тканевой гипоксией) и с заболеваниями печени лактат из раствора не будет метаболизироваться в анаэробных условиях до бикарбоната, что может приводить к гиперлактатаемии. Следует ограничивать проведение ИТ раствором Рингер-лактата у пациентов с циркуляторным шоком. Необходимо с осторожностью использовать раствор Рингер – Лактата для разведения эритроцитарной массы, так как находящийся в растворе кальций может связать цитрат (антикоагулянт для компонентов крови) и вызвать образование сгустков крови в пакете с компонентами крови.

Современные растворы, такие как *Стерофундин, Плазмалит* и др., содержат в себе меньшую концентрацию кальция за счет добавления ионов магния, а в качестве буфера – ацетат. Таким образом, у этих растворов также имеется ряд преимуществ перед изотоническим раствором натрия и раствором Рингер-лактат: более низкая концентрация хлорида уменьшает риск развития гиперхлоремического ацидоза, а применение ацетата в качестве буфера дает возможность применять эти растворы у больных с печеночной недостаточностью и циркуляторным шоком без риска ятрогенной гиперлактатемии. Эти растворы также подходят для проведения регидратации при снижении объема жидкости при диарее, рвоте, лихорадке.

Не рекомендуется использование изотонического раствора натрия хлорида у пациентов с гиперкалиемией и почечной недостаточностью (например, при синдроме

лизиса опухоли) вместо сбалансированных кристаллоидных растворов, несмотря на наличие в составе последних ионов калия, так как ацидоз, возникающий при использовании 0,9% раствора натрия хлорида, может усугубить гиперкалиемию за счет трансклеточного сдвига калия, который происходит для поддержания электронейтральности плазмы во время ацидоза. Введение же сбалансированного кристаллоидного инфузионного раствора с концентрацией калия 4 ммоль/л больному с гиперкалиемией будет уменьшать концентрацию калия в сторону значения концентрации калия в вводимом растворе.

Растворы глюкозы в настоящее время для инфузионной терапии практически не применяются. Это связано как с побочными эффектами – гипергликемия и повышение концентрации лактата крови, так и с низкой 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 [203]

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 А3.7. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у гематологических пациентов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск

осложнений. Переливание донорских тромбоцитов гематологическим пациентам проводят с целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежезамороженная плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, очищенные или генноинженерные препараты факторов свертывания или их комплексов, ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза, десмопрессин. Трансфузии СЗП показаны также для возмещения объема при проведении процедур плазмафереза при гиперлейкоцитозе, Выбор конкретного вида компонента крови для гемотрансфузии (тип эритроцитосодержащего компонента крови, тип концентрата тромбоцитов, тип препарата плазмы) осуществляется лечащим врачом или врачом-трансфузиологом в соответствии с клинической ситуаций и на основании Приказа Минздрава России от 28.10.2020 N 1170н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология", Приказа Минздрава России от 20.10.2020 N 1134н «О порядке медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов», рекомендациями «Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов крови» (2018 г.), Постановления от 22.06.2019 г. N 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», другими нормативными актами.

Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)

Необходимые исследования до трансфузии

Всем гематологическим пациентам при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе АВ0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию. После первичного определения группы крови образец крови больного направляется в клинико-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, где

проводят следующие подтверждающие исследования, с внесением в медицинскую документацию:

1. определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности;
2. определение антигена K;
3. скрининг аллоиммунных антител с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов;
4. определение антигенов эритроцитов C, c, E, e. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов C, c, E, e, K, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов C, c, E, e, K считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

Не допускается внесение в медицинскую документацию результатов указанных выше исследований на основании данных медицинской документации, оформленной иными медицинскими организациями, в которых больному ранее была оказана медицинская помощь или проводилось медицинское обследование.

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе АВ0, резус-принадлежности и K. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов C, c, E, e, C^W.

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

1. посттрансфузионные осложнения в анамнезе
2. беременность
3. рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе
4. аллоиммунные антитела.

Индивидуальный подбор не отменяет постановку пробы на совместимость на плоскости при комнатной температуре и биологическую пробу врачом, проводящим трансфузию.

При определении показаний к трансфузиям компонентов донорской крови обязательно проводятся следующие лабораторные исследования:

1. Перед трансфузией клеточных компонентов донорской крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов) - общий (клинический) анализ крови
2. Перед трансфузией СЗП, криопреципитата и криосупернатантной плазмы - коагулограмма.
3. После трансфузии компонентов крови

Показания к переливанию ЭСК

- Пациентам с хронической анемией переливание показано при уровне гемоглобина < 60 г/л. В данном случае переливание донорских эритроцитов проводится только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии.
- Пациентам с сепсисом, ишемической болезнью сердца (в том числе, инфарктом миокарда, стенокардией напряжения), миокардитом и другими кардиопатиями трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина < 100 г/л.
- Пациентам старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л.
- Беременным пациенткам с заболеваниями системы крови рекомендовано обеспечивать уровень гемоглобина в крови не менее 80 г/л.

Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери

- Кровопотеря, составляющая 15—30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях.
- Уровень гемоглобина ниже 70—90 г/л при активном кровотечении.
- Уровень гемоглобина < 100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов
- Рекомендуется соблюдение формулы 1:1:1, обозначающей должное соотношение эритроцитов, СЗП и тромбоцитов.

Трансфузии концентрата тромбоцитов

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет $10x10^9$/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 $20\text{-}30x10^9$/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 50-70x10^9 тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или 200-250x10^9 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 x площадь поверхности тела, м^2) / количество перелитых тромбоцитов x 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, анафилактический шок и др.)	Крапивница: наличие антител к белкам плазмы	Антигистаминные препараты (клемастин, 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием)	
	Анафилактический шок: первичный иммунодефицит IgA у реципиента	Противошоковая терапия	Дополнительные: оценка уровня сывороточного IgA у реципиента
Пострансфузионная артериальная гипотония (HTR, от post-transfusion hypotension)	Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина	Симптоматическая терапия, в тяжелых случаях — применение вазопрессоров	
Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (FNHTR, от febrile non-hemolytic transfusion reaction)	Секреция цитокинов 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—	Обязательные: бактериологическое исследование крови Дополнительные: определение антилейкоцитарных антител, антитромбоцитарных антител, антител к нейтрофилам в сыворотке

		60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг)	
Острый гемолиз (AHTR, от acute hemolytic transfusion reaction)	Иммунная реакция: наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (АВО, резус-фактор и другая несовместимость)	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию Дополнительные: прямая проба Кумбса, оценка химеризма эритроцитов в периферической крови реципиента
	Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного 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	Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—	Обязательные: определение в сыворотке

delayed hemolytic transfusion reaction)	трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии	60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию; прямая проба Кумбса Дополнительные: выявление антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью
Отсроченная серологическая трансфузионная реакция (DSTR, от delayed serologic transfusion reaction)	Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок от 24 ч до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела		Обязательные: прямая проба Кумбса
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	Глюкокортикоиды	Обязательные: общий и биохимический (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень билирубина) анализ крови, коагулограмма (уровень фибриногена),

	реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены I и II классов (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг) Характерны кожная эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии		биопсия кожи с гистологическим исследованием (при наличии кожной эритемы) Дополнительные: исследование химеризма лейкоцитов; УЗИ брюшной полости
Пострансфузионная пурпура (PTP, от post-transfusion purpura)	Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-HPA) через 5—12 дней после трансфузии, 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)	Комплексообразующие средства (деферазирокс,	Обязательные: определение уровня

	органов в результате множественных переливаний эритроцитов	15—20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием)	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	Наименование компонента донорской крови, показанного для	Премедикация перед предстоящей трансфузией

донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	предстоящей трансфузии	
А. Пациент без трансфузий донорской крови и/или её компонентов в анамнезе		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Б. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов без реакций или осложнений в анамнезе*		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
В. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов с реакциями или осложнениями на в анамнезе		
I. Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести		
Аллергические реакции легкой степени	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Аллергические реакции средней тяжести (протекающие без нарушений гемодинамических и вентиляционных показателей)	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Тяжелые аллергические реакции (протекающие с	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

нарушением гемодинамических и вентиляционных показателей)		хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. Возможно разовое применение глюкокортикостероидов** (следует *соотнести* потенциальные *риск и* и ожидаемую *пользу*). Уменьшение скорости трансфузии.
I. Однократная гипертермическая фебрильная негемолитическая реакция (ФНР) в анамнезе		
Однократная ФНР в анамнезе	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
II. Многократные (≥2) гипертермические фебрильные негемолитические реакции (ФНР) в анамнезе		
Протекающие без потрясающего озноба	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. При сохраняющихся ФНР, несмотря на добавление антигистаминных препаратов, дополнительно за 60 минут до трансфузии ввести 250-650 мг парацетамола в 250 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (не рекомендовано у пациентов с нейтропенией, глубокой тромбоцитопенией).
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Протекающие с потрясающим ознобом	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. В случае

		сохранения тяжелых реакций возможно дополнительное введение 0,5-1 мл 2% промедола в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (до или параллельно с трансфузией). Возможно разовое применение глюкокортикостероидов** (следует *соотнести* потенциальные *риск и* и ожидаемую *пользу*). Уменьшение скорости трансфузии.
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
III. Отсроченная серологическая трансфузионная реакция: установленное наличие антиэритроцитарных антител: положительная непрямая проба Кумбса при определении индивидуальной совместимости крови донора и реципиента в лаборатории иммуногематологии или если таковая не проводилась, ЛИБО предполагаемое - при эритроцитарном химеризме		
Отсроченная серологическая 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		
Гемолиз в анамнезе (клинических признаков гемолиза в настоящее время нет)	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Активный гемолиз (признаки гемолиза сохраняются)	Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 250-500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. При высоком риске дальнейшего усиления иммунного гемолиза следует индивидуально рассмотреть возможность

		введения глюкокортикостероидов**, ритуксимаба.
	Концентрат тромбоцитов, свежезамороженная плазма, криопреципитат, криосупернатант	10 мл 10% кальция глюконата в 500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
V. Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»		
Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
VI. Посттрансфузионная пурпура: наличие антилейкоцитарных и (или) специфических антитромбоцитарных антител, рефрактерность к трансфузиям тромбоцитсодержащих сред		
Посттрансфузионная пурпура	Индивидуально подобранный концентрат тромбоцитов методом адгезии на твердой фазе / в лимфоцитотоксическом тесте	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
	Концентрат тромбоцитов с невозможностью проведения индивидуального подбора	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. Индивидуально рассмотреть возможность разового введения глюкокортикостероидов** с целью снижения дальнейшей аллоиммунизации и уменьшения выраженности возможной посттрансфузионной реакции или

		осложнений на данную трансфузию (следует *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 А3.8. Парентеральное питание у гематологических пациентов

Химиотерапевтическое лечение гематологических пациентов ассоциировано с развитием цитостатического поражения эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с тяжёлым эмитическим синдромом, который часто делает невозможным проведение традиционного перорального или энтерального питания и приводят к тяжелым метаболическим нарушениям и выраженной мальобсорбции. При развитии жизнеугрожающих состояний проведение перорального питания иногда технически не выполнимо. Потребность же в нутритивной поддержке в период лечения гематологических заболеваний, особенно гемобластозов, возрастает. Это связано с катаболическими процессами, активированными опухолевыми цитокинами, системным воспалительным ответом с лихорадкой. Таким образом, развивается истощение организма, связанное с одной стороны с повышенными потребностями в энергии на фоне опухолевого процесса и с другой стороны, ассоциированные с лечением поражения ЖКТ, ограничивают поступление питательных веществ в организм больного.

Дефицит питания на разных стадиях лечения гематологических заболеваний (например, индукционноя химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК)) негативно сказывается на исходах лечения. Так, пациенты с острым миелоидным лейкозом с признаками нутритивного дефицита характеризуются более длительной госпитализацией во время индукции ремиссии и имеют более низкую 12 – месячную общую выживаемость в сравнении с больными без признаков истощения, 39 дней и 31 день, 58,3% и 89,9% ($p<0.05$) соответственно. Пациенты с острым лимфобластным лейкозом с дефицитом массы тела также находятся в стационаре дольше во время индукции ремиссии по сравнению с больными в нормальном метаболическом статусе.

Для предотвращения негативных эффектов гипотрофии больных, при невозможности перорального или энтерального питания альтернативным источником питательных веществ остается парентеральное питание (ПП) – введение нутриентов внутривенно (минуя ЖКТ).

Пациенты после ТГСК могут испытывать алиментарную нутритивную недостаточность в связи с прекращением приема пищи при наличии выраженного болевого синдрома слизистой полости рта (мукозит) или развитием реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) с поражением кишки и выраженным диарейным синдромом. В этих

случаях пероральное и энтеральное питание противопоказано или затруднено и ПП является основным источником доставки нутриентов. Аналогичные изменения и показания к ПП могут так же наблюдаться при проведении химиотерапии и иммуносупрессивной терапии, в период миелотоксического агаранулоцитоза или гранулоцитопении при развитии язвенно-некротического стоматита или некротической энтеропатии.

Однако необходимо помнить о негативных аспектах парентерального питания: ассоциированные с ПП поражения печени, желчного пузыря (холестаз) и атрофия кишечника, катетер–ассоциированные инфекционные осложнения и гипергликемия – лишь немногие из них.

Гипергликемия у больных после ТГСК связана с развитием ассоциированного с трансплантацией сахарного диабета, инфекционных осложнений, а двухлетняя безрецидивная выживаемость больных с нормогликемией в раннем посттрансплантационном периоде выше чем у больных с гипергликемией. При введении нутриентов парентерально снижается стимуляция островков Лангерганса поджелудочной железы так как не вырабатывается инкретин (глюкагон-подобный пептид-1), который стимулирует выработку инсулина при пероральном питании, что ведет к развитию гипергликемии при ПП. Сам по себе стресс во время критического состояния за счет катехоламинов вызывает резистентность периферических тканей к инсулину и увеличивает продукцию глюкозы печенью. Дефицит витамина D и применение глюкокортикостероидных препаратов также вносят свой вклад в развитие гипергликемии у больных после ТГСК. Для коррекции гипергликемии, ассоциированной с парентеральным питанием, используется постоянна инфузия инсулина с регулярным контролем концентрации глюкозы и последующей коррекцией скорости введения инсулина.

Другим, потенциально опасным для жизни, осложнением ПП является рефидинг-синдром. Это метаболические нарушения, которые возникают вскоре после возобновления питания у длительно (более 3 суток) голодавшего пациента. Так как истощенный пациент испытывает потребность в нутриентах для поддержания функционирования жизненно важных органов, в том числе головного мозга, то по мере истощения гликогена печени активно начинает мобилизироваться жировая ткань с последующим кетогенезом для восполнения пула нутриентов. Развивается кето-ацидоз, который опосредует транклеточный сдвиг ионов калия наружу клетки, при чем его общие запасы в организме истощены предшествующим голоданием. При возобновлении питания кетоацидоз регрессирует в связи с поступлением глюкозы, которая вместе с вырабатывающимся инсулином вызывает обратный ток ионов калия внутри клетки, вызывая гипокалиемию и жизнеугрожающие аритмии. Следовательно, начало ПП должно быть постепенным, с

увеличивающейся скоростью инфузии и под контролем электролитного состава крови. Помимо гипогликемии у больных, требующих начала парентерального питания, часто наблюдается истощение запасов магния, что требует своевременного восполнения во время начала ПП.

Проведение длительного парентерального питания требует регулярного контроля функции печени (концентрация трансаминаз, липидный профиль, коагулограмма), водно-электролитного баланса и креатинина, концентрации лактата, который может повышаться вследствие синдрома Вернике (дефицит витамина В1). Гипокоагуляция может развиваться в связи с алиментарной недостаточностью витамина К, восполнение которого также необходимо при проведении парентерального питания .

Длительность периода ПП увеличивает риск развития вышеуказанных осложнений. Возврат к энтеральному (пероральному) питанию возможен после регресса причин, которые потребовали начать ПП. Возобновление перорального питания производят постепенно параллельно с уменьшением объема вводимого парентерального питания, но без потерь в калорийности суточной диеты.

Компоненты парентерального питания

Основными питательными веществами для ПП являются белки, жиры и углеводы. В одном грамме белка или углеводов, содержится 4 ккал, жиры наиболее энергоемкие носители и содержат в одном грамме 9 ккал. Их смеси в различных пропорциях используются для осуществления нутритивной поддержки. В настоящее время наиболее распространена схема введения в следующей пропорции: белки 10-15%, жиры 40-45%, углеводы 40-55%, что в отличии от схемы с доминантным введением глюкозы помогает избежать тяжелую гипергликемию и гиперпродукцию углекислого газа.

Ежедневная потребность в водорастворимых и жирорастворимых витаминах, микроэлементах также восполняется при помощи внутривенного введения вместе с ПП. Для этих целей применяются адъювантные (во флаконах по 10-20 мл) комплексы витаминов и микроэлементов с учетом суточной потребности, которые могут добавляться непосредственно в питательные среды. Как правило комплекс жирорастворимых витаминов (A,D,E,K1) добавляется в жировую эмульсию, а во флаконы с аминокислотами и углеводами вводятся адъюванты с микроэлементами (Se, Zn, Fe, Cu, Cr, I, F, Mn, Mo) и водорастворимыми витаминами, однако существуют препараты с сочетанием водо- и жирорасторимых витаминов.

ПП может быть как полным, то есть обеспечивать все энергетические и нутритивные потребности пациента, так и неполным (смешанным), когда потребность в питании

удовлетворяется как пероральным, так и парентеральным питанием, например во время восстановления после перерыва в приеме пищи.

Существует две схемы парентерального питания:

– «модульная», «раздельная» или «флаконная», когда рассчитываются потребности и отдельно вводятся растворы аминокислот («Аминоплазмаль», «Аминовен» и др.) глюкоза 10% или 20% и жировая эмульсия («Интралипид», «Липофундин» 10% и 20%; и др.).

– «все в одном» или «три в одном» - это вариант, когда все необходимые нутриенты в стандартном соотношении вводятся из одного пакета. До начала инфузии растворы аминокислот, глюкозы и жировая эмульсия разделены перегородками. Перед началом инфузии медицинский персонал разрывает перегородки в пакете, не нарушая его внешнюю целостность. Таким образом данная методика уменьшает риск инфицирования за счет уменьшения количества инфузионных линий и процедур с отдельными флаконами, сокращается временные затраты медицинского персонала, поэтому является преимущественной в использовании. Препараты «три в одном» («Кабивен периферический ицентральный», «Оликлиномель», «Нутрифлекс Липид 70/180» и др.) различаются между собой по соотношению компонентов, что может быть учтено при назначении этих смесей больным с имеющимися метаболическими нарушениями. Соотношение глюкоза/липиды 55/45% у препарата «Кабивен центральный», 62/38% - «Оликлиномель №7». Не следует назначать больным с сахарным диабетом питание с относительно большим содержанием глюкозы.

Методика проведения ПП:

- круглосуточная, преимущественно используется в круглосуточных стационарах и лучше переносится пациентами, так как суточный объем поступает постепенно и равномерно;
- продленная инфузия (18-20 часов);
- циклический режим (8-12 часов) для стационаров с дневным пребыванием или для домашнего применения.

Принятие решения о начале ПП.

Перед началом ПП необходимо убедиться, что причины, побуждающие начать нутритивную поддержку, не могут быть устранены в первые сутки. К ним относятся: рвота, как побочный эффект химиотерапии; умеренный болевой синдром при мукозите, который может быть устранен анальгетической терапией; диарея, не связанная с некротической энтеропатией, или РТПХ с поражением кишечника. Перед началом ПП должны быть

предприняты попытки медикаментозной коррекции данных состояний с целью возобновления перорального приема пищи. Следующим этапом следует оценить возможность начала энтерального (зондового) питания, например, у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При отсутствии альтернатив и наличии показаний начинают ПП, предварительно оценив метаболический статус пациента (определение индекса массы тела, оценка жидкости в плевральных, перитонеальной полостях, отечного синдрома с целью определения истинного веса без учета избыточной жидкости в организме) и определив исходные показатели общего белка, альбумина, липидного профиля, электролитный состав крови, концентрацию глюкозы, функции почек и печени. На основании этого рассчитывается суточная потребность в калориях из расчета 25-30 ккал/кг (вес без учета жидкости в полостях)/ сутки. Более точно потребность в калориях можно рассчитать с учетом потери массы тела и суточным азотистым балансом (см. табл.1).

Показания для проведения ПП [204]*:*

1. Невозможность проведения перорального или энтерального питания более 72 часов;
2. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность (индекс массы тела менее 19 кг/м^2), которая не может быть полностью корригирована пероральным или энтеральным питанием;
3. Кишечная недостаточность или тяжелая диарея (> 500 мл/сут более 3 суток);
4. Реакция трансплантат против хозяина с поражением кишечника с признаками тяжелой энтеропатии (диарея, кровоточивость);
5. Тяжелый мукозит (с прекращением перорального питания);
6. Тяжелый панкреатит;
7. Кишечная непроходимость;
8. Гастростаз или обструкция пилорического отдела желудка;
9. Критические состояния (шок, острая дыхательная недостаточность, проведение ИВЛ), когда невозможно проводить парентеральное питание;
10. Наружный свищ тонкой кишки.

У гематологических пациентов чаще всего начало ПП связано с развитием тяжелой диареи, тяжелой РТПХ с поражением кишечника, мукозитом.

Противопоказания для ПП[204]*:*

1. Возможность полноценного восполнения нутритивного дефицита перорально или энтерально;

2. Терминальное состояние пациента (относительное противопоказание);
3. Рекомендуется воздержаться в первые 48 часов после развития септического шока от парентерального питания.

Наличие острой почечной недостаточности у больных не может быть противопоказанием для проведения парентерального питания.

Осложнения проведения ПП:

1. Осложнения связанные с катетеризацией центральных вен:
   - Инфекционные;
   - Тромботические;
   - Геморрагические;
   - Воздушная эмболия;
   - Пневмоторакс.
2. Метаболические осложнения:
   - Гипергликемия;
   - Водно-электролитные нарушения;
   - Гипертриглицеридемия;
   - Повышения концентрации азота мочевины;
   - Повышение активности печеночных трансаминаз.
3. Дисфункция органов пищеварительной системы:
   - Холестаз, холецистит;
   - Гипотрофия стенки кишечника;
   - Жировой стеатоз печени;
   - Острый панкреатит (особенно в случае с сочетанием с врожденной гипертриглицеридемией)
4. Аллергические реакции на компоненты парентерального питания.
5. Образование преципитатов (солей) в случае несовместимых инфузий с ПП.
6. Токсические эффекты витаминных комплексов (аккумуляция жирорастворимых витаминов A,D,E,K).
7. Синдром возобновления питания или рефидинг-синдром.

Алгоритм действия врача [204]*:*

1. *Сосудистый доступ.* После принятия решения о начала ПП с учетом показаний и противопоказаний решается вопрос об обеспечении сосудистого доступа *(см. Приложение*

«Сосудистый доступ у гематологических пациентов»), который устанавливается врачом-реаниматологом. При планировании ПП более 5 дней рекомендуется установка центрального венозного катетера. При проведении ПП менее 5 дней, при наличии смесей для парентерального питания с осмолярностью менее 900мОсмоль/л, возможно использование периферического сосудистого доступа.

2. *Рассчитывается требуемая суточная калорийность* в зависимости от степени катаболизма (см. табл 1):

Таблица 1. Расчет энергетических потребностей в зависимости от степени катаболизма.

Недостаточность питания	Потеря массы тела (за последние 3 мес.)	Потери азота, г/сут (Азотистый баланс)	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	**Потребность энергии в сутки, ккал/кг**
Нет	< 2%	0-6	>65	>35	**20 – 25**
Легкая	2-5%	6-12	65-55	35-30	**25 – 30**
Средняя	6-10%	6-12	55-45	30-25	**25 – 35**
Тяжелая	<10 %	>12	<45	<25	**30 – 45**

Азотистый баланс (АБ) можно рассчитать по формуле:

АБ = введенный белок (г)/6,25 – азот мочи (г) -4 9внепочечные потери.

3. *Расчет скорости введения*. После определения суточной потребности в калориях производится расчет скорости введения. Например, больному массой 70 кг при легкой степени недостаточности питания (потеря массы тела менее 5% за последние 3 месяца, АБ от 6 до 12 г/сут) требуется от 25 до 30 ккал/кг/сут или от 1750 до 2100 ккал. В стандартных смесях для ПП («Кабивен центральный», «Оликлиномель N7», «Нутрифлекс липид 70/180») содержится в среднем 2000 ккал в полном объеме смеси. Данный расчет выполнен преднамеренно, чтобы один пакет «три в одном» удовлетворял энергетическим потребностям большинства больных и что удобно для ежесуточной смены инфузионной линии. Скорость введения в данном случае равняется объем (в мл)/24, выраженной в мл/час.

4. *Начало введения ПП в первые сутки*. При нахождении больного в круглосуточном стационаре ПП вводится непрерывно в течении 24 часов. В первые сутки вводят 50% объема от требуемой пациенту калорийности с увеличением на 25% в последующие 2 суток. Для нутритивной поддержки больных в дневных стационарах возможен циклический режим: введение 8-12 часов (не более 50% объема от требуемой пациенту калорийности).

Производители парентерального питания также рекомендуют постепенно увеличивать скорость до целевой в первые 30 минут введения ПП.

5. *Контроль возможных осложнений* осуществляется лечащим врачом. Оценивается реакция на введение парентеральной смеси как в первые минуты на наличие анафилактической реакции, так и в последующие часы и дни на наличие прочих аллергических реакций. Необходим ежедневный осмотр растворов и инфузионных линий на предмет образования преципитатов. Своевременный контроль лабораторных анализов (см. ниже), позволяет предотвращать и корректировать метаболические осложнения ПП. Необходимо в течение первых 48 часов дважды фиксировать ЭКГ и контролировать электролиты крови с целью предотвращения рефидинг-синдрома.

6. *Включение в схему питания адъювантных витаминных комплексов*. С целью дифференцировки причины развития аллергической реакции, витаминные комплексы следует добавлять не ранее, чем через 48 часов после начала ПП.

7. *Оценка эффективности ПП*. Врачом после начала ПП проводится оценка его эффективности и диагностика возможных осложнений. Эффективность оценивается с учетом анализа прироста массы тела, оптимальным считается увеличение массы за 7 дней на 0,5 – 1 кг при изначально умеренном или тяжелом дефиците. Также еженедельно оцениваются ИМТ, расчет азотистого баланса, концентрация альбумина и общего белка. При уменьшении степени катаболизма (см. табл. 1) производится перерасчёт суточной потребности больного в калориях.

8.Лабораторные исследования во время проведения ПП:

- Концентрация глюкозы – 2 – 4 р/сут;
- Электролитный состав крови – 1 р/сут;
- Биохимический анализ крови (дважды в неделю) с исследованием концентрации печеночных трансаминаз, общий белок, альбумин, триглицериды, липаза, амилаза;
- Контроль концентрации витаминов *(тиамин)* и микроэлементов *(калий, натрий, кальций, хлориды магний)* при длительном парентеральном питании (более 1 месяца).

9.Регулярные обследования во время проведения ПП:

- Суточный баланс жидкости – ежедневно;
- Динамика массы тела – ежедневно (стремительная прибавка в весе, более 2 кг в неделю, вероятнее всего связана с задержкой жидкости);
- Азотистый баланс и оценка трофического статуса (ИМТ) – один раз в неделю.

10. *Завершение ПП.* После разрешения причин, потребовавших проведения ПП, скорость инфузии питательной смеси уменьшается на количество калорий, употребляемых пациентом перорально.

При возникновении любых аллергических реакций необходимо прекратить ввдение препарата. В случае развития уртикарной сыпи обосновано применение антигистаминных препаратов, таких как дифенгидрамин, супрастин, тавегил. При развитии анафилактического шока первым вводится адреналин и инфузионная нагрузка с последующим введением дексаметазона или преднизолона.

Особые указания

Противопоказано одновременное введение цефтриаксона и смесей ПП из-за риска образования цефтриаксон-кальциевой соли. Описаны случаи образования преципитата фосфата кальция при проведении ПП. Дестабилизация липидной эмульсии может быть вызвана введением иных препаратов в камеру с парентеральным питанием. Дестабилизация липидов и образование преципитатов может вести к нарушению микроциркуляции, что проявляется развитием острой дыхательной недостаточности, неврологическими нарушениями. В данном случае необходимо остановить проведение ПП.

При выполнении анализа на свободный гемоглобин (методом измерения оптической плотности), необходимо прекратить введение жировой эмульсии минимум за 6 часов до набора пробы крови с целью исключения ошибок определения концентрации свободного гемоглобина плазмы.

Приложение А3.9. 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 [205]

- 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) [205]

- 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 [205]

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 [205]

- 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 [205]

- 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 [206].

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) [205]

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 [205]

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 А3.10. Протокол выполнения спиномозговой (люмбальной) пункции у гематологических пациентов

Спинномозговая пункция (люмбальная пункция, ЛП) у гематологических пациентов проводится как планово, в рамках протоколов лечения острых лейкозов и агрессивных лимфом, так и экстренно – при возникновении клинических ситуаций, требующих исключения поражения центральной нервной системы. ЛП рекомендуется выполнять после применения методов нейровизуализации (КТ и/или МРТ головного мозга), особенно в диагностических случаях. КТ и/или МРТ головного мозга выполняется с целью выявления изменений головного мозга, признаков внутричерепной гипертензии (например, расширенный третий желудочек) и избежать дислокации/вклинения мозга при выполнении манипуляции. ЛП не рекомендуется выполнять по дежурству, в ночное время, если отсутствует необходимая лабораторная служба – диагностическая ценность ЛП в условиях, когда нельзя полноценно исследовать ликвор, мала.

Проведение спинномозговой (люмбальной) пункции (ЛП) [207]

Показания:

- Диагностическая ЛП по протоколу
- Подозрение на нейролейкемию.
- Лечение нейролейкемии по протоколу.
- Подозрение на нейроинфекцию (вирусную, бактериальную, грибковую).

- Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние (ЛП должна быть выполнена, если имеется подозрение, но данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) или спиральная компъютерная томография (СКТ) головного мозга отрицательные)
- Внезапные нарушения сознания.

Противопоказания:

- Внутричерепная гипертензия — из-за опасности дислокации (вклинения) мозга. Исключение составляют случаи, когда ЛП выполняется с целью уменьшения внутричерепной гипертензии. Для исключения внутричерепной гипертензии необходима СКТ или МРТ головного мозга. Отсутствие отека диска зрительного нерва не исключает внутричерепной гипертензии, так как для развития отека диска зрительного нерва необходимо, чтобы внутричерепная гипертензия продолжалась не менее 48 ч.
- Кожная инфекция в месте предполагаемого выполнения ЛП.
- Антикоагулянтная терапия и терапия дезагрегантами, фибринолитиками, тромболитиками (таб. 1).

Таблица 1. Подготовка больного к ЛП при проведении терапии антикоагулянтами, дезагрегантами и тромболитиками [207]

Препарат	Рекомендации
Варфарин	Прекращение приема препарата за 4—5 сут и контроль МНО, которое должно быть в пределах нормы (1—1,2). Для ускорения нормализации МНО могут добавляться переливания СЗП 10—15 мл/кг, фитоменадион 10—20 мг/сут, Протромплекс 600 (согласно расчету по формуле 1500—3000 МЕ)
Низкомолекулярные гепарины	При профилактических дозах последнее введение НМГ должно быть за 12 ч до ЛП, при лечебных дозах НМГ — за 24 ч. После выполнения пункции НМГ не должны вводиться в течение 24 ч
Нефракционированный гепарин подкожно	Нет противопоказаний при суточной дозе < 10 000 МЕ, в остальных случаях см. рекомендации для в/в гепарина

Нефракционированный гепарин внутривенно	Прекратить введение за 4 ч до ЛП, подтвердить нормальным АЧТВ. Повторное начало гепаринотерапии — через 1 ч после ЛП
Дезагреганты	Нет противопоказаний при приеме аспирина или НПВП. Клопидогрель (Плавикс) и тиклопидин (Тиклид) должны быть отменены за 7 и 14 сут до ЛП, соответственно
Тромболитики/фибринолитики	Нет данных о безопасном интервале. Следить за уровнем фибриногена

У пациентов с коагулологическими нарушениями необходимо предусмотреть условия, минимизирующие опасность геморрагических осложнений:

- Гемофилия А и В — для проведения ЛП достаточно повышение уровня дефицитного фактора > 40%.
- Тромбоцитопения — противопоказанием служит уровень тромбоцитов ниже 20 х 10^9/л.
- Болезнь Виллебранда — ЛП можно выполнять при плазменной активности фактора Виллебранда > 50%.

Обработка кожи перед ЛП [207]

Для обработки кожи могут использоваться раствор хлоргексидина или водные растворы йода. При обработке необходимо выполнять круговые движения от центра (места пункции) к периферии.

Если используются растворы, содержащие йод, стерильной салфеткой дополнительно необходимо протереть поле перед введением анестетиков, так как йод обладает нейротоксичностью.

Позиционирование поля для выполнения ЛП [207]

Пункция выполняется между L3—L4, что соответствует пересечению позвоночного столба с линией, проведенной между гребнями двух подвздошных костей

У взрослых спинной мозг оканчивается на нижнем крае L1, поэтому игла, введенная в субарахноидальное пространство ниже этого уровня, окажется в мешке, содержащем «конский хвост», «плавающий» в спиномозговой жидкости (СМЖ).

У больных с ожирением выбрать место пункции в 100% помогает ультразвуковой контроль.

Локальная анестезия [207]

Для анестезии кожи и нижележащих тканей применяется локальная (местная) анестезия. Может быть использовано до 5 мл 2% лидокаина для инфильтрации (внутрикожно, подкожно, затем глубже). Необходимо постоянно подтягивать поршень шприца, чтобы убедиться, что в шприц не поступает кровь или СМЖ (особенно у худых пациентов).

Выполнение ЛП [207]

Пункцию спинномозгового пространства проводят в положении больного сидя или лежа на боку с хорошо согнутым позвоночником, прижатыми к животу бедрами и пригнутой к груди головой.

Поскольку сама игла для ЛП (Spinocan 22G) тонкая и может изгибаться при прохождении через кожу, межостистую связку и желтую связку, в качестве интродьюсера при ЛП используется короткая игла размером 18G с розовым павильоном. После обезболивания области пункции иглой 18G прокалывают кожу. Игла проводится строго по средней линии между остистыми отростками позвонков под небольшим углом (не более 150 градусов) в соответствии с наклоном остистых отростков позвонков. Игла проводится на глубину не более 2—3 см (кожа, межостистая связка). Затем в нее вставляется игла для спинномозговой пункции (Spinocan 22G) со вставленным мандреном. Иглу продвигают в том же направлении. Сопротивление плотных тканей внезапно исчезает после прокола желтой связки. После этого извлекают мандрен и продвигают иглу на 2—3 мм, прокалывая твердую мозговую оболочку. Мандрен сохраняют в стерильном виде.

Истечение ликвора из павильона иглы — признак ее локализации в субарахноидальном пространстве. При низком давлении ликвора по тонкой игле 22G ликвор может самостоятельно не поступать, в этих случаях получить верифицировать положение иглы и получить ликвор можно с помощью активной осторожной аспирации небольшим шприцем (2 мл). С помощью осторожной аспирации набирается 4 шприца по 2 мл. Суммарно получают 8 мл СМЖ, направляемую на необходимые исследования.

После завершения ЛП и получения материала на исследование вставляют мандрен обратно в иглу и удаляют иглу вместе с мандреном. Это позволяет уменьшить частоту возникновения головных болей после ЛП.

Исследования СМЖ [207]:

- Общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости
- Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
- Определение крови в спинномозговой жидкости
- Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости
- Тесты на аномальный белок в спинномозговой жидкости
- Исследование физических свойств спинномозговой жидкости
- Исследование уровня лактата в спинномозговой жидкости
- Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости
- Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)
- При показаниях проводятся исследования для идентификации возбудителя нейроинфекций:
    - Микроскопическое и микробиологическое (культуральное) исследование (посев) спинномозговой жидкости на менингококк, микобактерии туберкулеза, листерии, аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, неспорообразующие анаэробные микроорганизмы, криптококк, дрожжевые и мицелярные грибы, другие возбудители, с окраской по Граму, по Цилю-Нильсону, определением галактоманнана, глюкуроноксиломанна.
    - олекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирусы герпетической группы – простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2), вирус герпеса 6 типа (HHV6), цитомегаловирус (Cytomegalovirus); вирус Эпштейна-Барр, вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus); на парвовирус B19 (Parvovirus B19); вирус краснухи, на листерии, на синегнойную палочку Pseudomonas aeruginosa; на пиогенный стрептококк Streptococcus pyogenes, на метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные Staphylococcus aureus, метициллин-резистентные коагулазонегативные Staphylococcus spp.; на токсоплазмы (Toxoplasma gondii); пневмококк; на бореллиоз; на лептоспироз, и другие возбудители, в том числе, методом ПЦР.
- По показаниям – исследование уровня электролитов (натрия, калия, кальция, хлоридов) в спинномозговой жидкости

Интерпретация данных исследований спинномозговой жидкости [207]

Результаты исследований для идентификации возбудителя нейроинфекции в СМЖ

Бактериоскопия с окраской по Граму является обязательным условием исследования СМЖ, поскольку рост культуры микроорганизмов получить удается не всегда. Предварительная терапия антибиотиками снижает чувствительность культурального исследования. Для получения роста микобактерий туберкулеза рекомендуется брать большие объемы СМЖ — не менее 15 мл, а предпочтительно 40—50 мл. Диагностический порог галактоманнана в СМЖ, подтверждающий диагноз церебрального аспергиллеза, составляет 0,5. Диагноз вирусного менингита устанавливается по обнаружению ДНК вируса в СМЖ. При выявлении методом ПЦР ДНК вирусов герпес-группы (ВПГ 1, 2, 6 типов, ЦМВ, ЭБВ) необходимо количественным методом определять число копий для контроля за терапией в динамике. В сомнительных случаях установке диагноза вирусной инфекции может помочь исследование методом ПЦР вирусов в крови, антител к вирусам. Выявление глюкуроноксиломаннана подтверждает диагноз криптококкоза.

Давление ликвора

При необходимости в конце процедуры (только в положении лежа!) измеряется давление ликвора присоединением в мандрен иглы вертикального столбика (капельницы). Измерение давления ликвора следует проводить тотчас же после изъятия мандрена из иглы, так как выпускание даже 1 мл жидкости приводит к падению ее давления на 10—15 мм вод. ст. В норме давление ликвора составляет 4—18 см вод. ст., а у людей с ожирением может достигать 25 см вод. ст. Давление выше 25 см вод. ст. является диагностическим для внутричерепной гипертензии и характерно для многих состояний: менингита, внутричерепного кровоизлияния, опухоли. При выявлении повышенного давления ликвора СМЖ должна удаляться медленно и мониторироваться давление. Нельзя дополнительно удалять ликвор, если его давление достигнет 50% от исходного.

Цитоз и содержание белка в СМЖ [207]

При подсчете в камере Фукса—Розенталя, объем которой 3 мм^3, подсчитывают общее количество клеток и результат указывают в виде дроби со знаменателем 3. Цитоз, например, 6/3 = 2 в 1 мкл или 2x10^6/л.

Содержание в СМЖ 1 г белка соответствует 1000 клеток в 1мкл (1x109/л). При преобладании белка говорят о белково-клеточной диссоциации, при обратном соотношении — клеточно-белковой диссоциации. Белково-клеточная диссоциация свидетельствует о преобладании деструктивных над воспалительными процессами (опухолевые заболевания ЦНС, абсцесс головного мозга).

Нормальные параметры СМЖ приведены в таб.2.

Таблица 2. Характеристика СМЖ в норме [207]

Параметр	Нормальные величины
Цвет	Бесцветный
Давление	4—18 см вод. ст.
Цитоз	0—6 х 10^6/л (клеточный состав — лимфоциты)
Белок	0,1—0,33 г/л
Глюкоза	2,5—4,4 ммоль/л (> 60% глюкозы крови)
Лактат	< 2,8 ммоль/л

Концентрация лактата в СМЖ [207]

Пороговая величина (Cut-off) лактата в СМЖ составляет 2—4 ммоль/л. Диагностическая точность измерения лактата в СМЖ выше, чем других принятых маркеров (глюкозы, отношения глюкозы СМЖ к глюкозе крови, белка СМЖ, цитоза). При бактериальном менингите лактат > 6 ммоль/л; при бактериальном менингите в процессе лечения лактат составляет 4—6 ммоль/л; при асептическом (вирусном) менингите лактат < 2 ммоль/л. Механизм повышения концентрации лактата при бактериальном менингите окончательно не известен; вероятные механизмы – анаэробный гликолиз в мозговой ткани вследствие снижения кровотока и повышенного потребления кислорода; поступление лактата через гематоэнцефалический барьер из сыворотки крови. Другие возможные причины повышения лактата в СМЖ: инсульт (2—8 ммоль/л); судорожный синдром (2—4 ммоль/л); черепно-мозговая травма (2—9 ммоль/л); гипогликемическая кома (2—6 ммоль/л).

Основные изменения состава СМЖ при поражении центральной нервной системы различной природы приведены в таб.3

Таблица 3. Изменения СМЖ при различных поражениях центральной нервной системы [207]

Поражение	Цитоз, х10^6/л (трети)	Тип клеток	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л

Бактериальный менингит	1000—5000 (3000/3—15000/3) При агранулоцитозе цитоз может отсутствовать либо быть минимальным	Нейтрофилы	1—2,5	< 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 6 Частично леченный: 2—4
Вирусный менингит	50—1000 (150/3—3000/3)	Лимфоциты	0,5—2	Норма или снижение	< 2,8
Криптококковый менингит	0—100 (0/3—300/3)	Лимфоциты	Норма или повышение	Норма или снижение	< 4
Туберкулезный менингит	> 25 (> 75/3)	Лимфоциты	1—10	< 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 3
Субарахноидальное кровоизлияние	Эритроциты	Эритроциты	0,6—1,5	Норма	< 2,8
Норма	< 6 (< 18/3)	Только лимфоциты	< 0,33	Соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови 0,5	< 2,8

Осложнения ЛП [207]

Травматическая пункция

При травматической пункции возможна примесь крови в ликворе. Частота травматической пункции с примесью крови в среднем 20%. Для ее выявления измеряется клеточный состав в 3 порциях СМЖ. Если число эритроцитов постоянно во всех порциях, то вероятно внутричерепное кровоизлияние. Уменьшение числа эритроцитов в последующих порциях свидетельствует о травматической пункции. При травматической пункции рекомендуется повторить пункцию на более высоком уровне. При травматической пункции (примеси эритроцитов в СМЖ) наличие бластных клеток может быть обусловлено не нейролейкемией, а контаминацией ликвора кровью.

Основные осложнения, встречающимися при проведении ЛП

- Головные боли.
- Боли в спине.
- Инфекция.
- Субарахноидальная или эпидуральная гематома.
- Парез/паралич краниальных нервов.
- Вклинение/дислокация мозга при внутричерепной гипертензии.

Постпункционная головная боль

Главную роль в развитии постпункционной головной боли играет постоянное истечение СМЖ из места пункции. Частота встречаемости — до 32%. Постпункционная головная боль в 4 раза чаще встречается у молодых людей, чем у пожилых в возрасте от 60 до 69 лет; этот факт объясняется тем, что у пожилых из-за атеросклероза ниже эластичность чувствительных к боли структур и из-за возрастных изменений эпидурального пространства. У молодых женщин постпункционная головная боль возникает вдвое чаще, чем у молодых мужчин.

Постпункционная головная боль возникает через 24—48 после пункции, но известны случаи, когда она возникала и через 12 дней после процедуры. Симптоматика обычно регрессирует спонтанно. Консервативное лечение приводит к исчезновению боли у 50% больных через 4 дня, у 75% — через 7 дней и у 95% — через 6 недель. Самая большая описанная продолжительность постпункционной головной боли составила 19 месяцев. Более раннее начала постпункционной головной боли коррелирует с плохим прогнозом.

Постпункционную головную боль описывают как тупую или пульсирующую по характеру, локализуется она в лобной или затылочной области, может иррадиировать в другие участки головы. Патогномоничный признак — ее зависимость от положения тела: в вертикальном положении боль максимальна, в горизонтальном — значительно

уменьшается или проходит совсем. Движения головы, кашель, сдавление яремных вен усиливают боль. Постпункционная головная боль может сопровождаться болью и ригидностью в шее, болью в пояснице, диплопией, звоном в ушах, тошнотой и рвотой.

Профилактика постпункционной головной боли

1. Использование игл меньшего диаметра. Чем меньше диаметр иглы, тем меньше частота возникновения головной боли. Тонкая игла оставляет маленькое отверстие, которое быстро закрывается.
2. Применение иглы со срезом, параллельным волокнам твердой мозговой оболочки.
3. Использование игл с тупым концом снижает частоту возникновения боли. Острая игла разрезает волокна твердой мозговой оболочки, а тупая раздвигает их, что способствует более быстрому закрытию пункционного отверстия.
4. Угол направления иглы по отношению к дуральному мешку: при направлении под более острым углом твердая мозговая оболочка и паутинная мозговая оболочка прокалываются в разных местах, что способствует их рассоединению при извлечении иглы и предотвращает утечку СМЖ.

Лечение постпункционной боли

1. Постельный режим устраняет воздействие гравитации на утечку СМЖ, а водная нагрузка способствует ее секреции.
2. Анальгетики и кофеин (кофеин — 500 мг в 500 мл физиологического раствора в течение 2 ч).
3. Пломбировка эпидурального пространства аутокровью. Для пломбировки из периферической вены пациента набирают 10—20 мл крови, которую затем медленно вводят в эпидуральное пространство. Нет необходимости вводить кровь в то же самое место, где была выполнена пункция, потому что введенная кровь мигрирует на протяжении нескольких сегментов вверх и вниз. После пломбировки пациент должен лежать в течение 6 часов.
4. Альтернатива пломбировки кровью — эпидуральное введение декстрана 40. Этот метод может иметь большое значение, если нужно лечить свидетеля Иеговы, который отказывается от введения крови.
5. Хирургическое ушивание дефекта твердой мозговой оболочки.

Лечение и профилактика нейролейкемии [207]

Лечение и профилактика нейролейкемии заключается во введении интратекально лекарственных препаратов метотрексат, цитарабина глюкокортикоидных гормонов. Препараты вводятся в различных шприцах. Для разведения используется дистиллированная вода. Для интратекального введения используют лишь те препараты, в состав которых не входят консерванты, в частности бензиловый спирт.

Метотрексат вводится в дозе 12,5 мг/м^2, максимальная доза — 15 мг. Концентрация его в растворе должна быть 1,5 мг/мл, то есть объем раствора должен составлять 10 мл.

Доза цитарабина — 20 мг/м^2, объем раствора должен составлять 3 мл.

Доза дексаметазона — 4 мг объем раствора должен составлять 3 мл.

Лечение нейролейкемии может сопровождаться нейротоксичностью.

Нейротоксичность метотрексата может проявляется одним из трех синдромов:

1. Острый химический арахноидит — сильная головная боль, ригидность затылочных мышц, тошнота, лихорадка, сонливость, заторможенность, наличие воспалительных клеток в ЦСЖ. Этот синдром редок, начинается через 2—4 ч после инъекции и продолжается 12—72 ч. Тяжесть проявлений уменьшается после назначения дексаметазона. Выраженность этих симптомов может быть уменьшена в будущем снижением дозы метотрексата или его заменой на альтернативный препарат.
2. Подострый химический арахноидит — наблюдается у 10% пациентовх после 3—4-й интратекальной инъекции метотрексата. Проявляется моторным параличом, парезом черепно-мозговых нервов судорогами, комой. Абсолютно показано изменение терапии, поскольку продолжение лечения метотрексатом может привести к летальному исходу.
3. Хроническая демиелинизирующая энцефалопатия — наблюдается через месяцы (до года) после интратекального введения метотрексата.

Нейротоксичность цитарабина – может развиться острый химический арахноидит.

Системная токсичность метотрексата – адсорбция метотрексата из спинномозгового канала может привести к нейтропении.

Приложение А3.11. Спленэктомия у пациентов с гематологическими заболеваниями

Спленэктомия – наиболее частое оперативное вмешательство в гематологической хирургии [208].

Основные показания к спленэктомии [208]*:*

- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (иммунная тромбоцитопения);
- гемолитическая анемия (врожденная и приобретенная формы);
- лимфопролиферативные заболевания (лейкозы и лимфомы) с преимущественным поражением селезенки;
- резидуальная спленомегалия (остаточная спленомегалия или остаточное очаговое поражение селезенки при достижении ремиссии лимфом);
- обширный инфаркт селезенки, угроза разрыва селезенки;
- абсцессы селезенки;
- вторичные цитопении (нейтропения, тромбоцитопения);
- диагностическая спленэктомия при спленомегалии и/или очаговом поражении селезенки неуточненного генеза;
- этап иммуносупрессивной терапии при апластической анемии, миелодиспластическом синдроме (МДС) и апластических синдромах.

Выбор доступа (лапароскопический или лапаротомный) определяется размерами селезенки, топографо-анатомическими соотношениями с другими органами, наличием выраженных сращений с окружающими органами и тканями (прорастание опухоли селезенки).

Лапароскопический доступ к селезенке позволяет снизить количество интра- и послеоперационных осложнений, уменьшить выраженность послеоперационной боли, сократить сроки госпитализации, улучшить косметический результат и повысить качество жизни пациентов [208].

Факторы, осложняющие выполнение спленэктомии лапароскопическим доступом: портальная гипертензия, периспленит, большие размеры селезенки, наличие предшествующих операций [208].

Предоперационное обследование:

Лабораторные исследования [208]*:*

- клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов, в том числе и в окрашенном мазке крови по Фонио;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, глобулин, мочевая кислота, мочевина, креатинин, билирубин непрямой, билирубин прямой, калий, натрий, кальций, хлор, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, железо, глюкоза;

- коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, протеин С (по показаниям), протеин S (по показаниям), агрегация тромбоцитов (по показаниям и при приеме антиагрегантных препаратов), волчаночный антикоагулянт (по показаниям);
- определение группы крови, резус-фактора с фенотипом;
- подбор трансфузионных сред (индивидуальный подбор трансфузионных сред при наличии показаний);
- исследования крови на наличие гепатитов, сифилиса, ВИЧ (HBsAg, анти-HCV, ВИЧ, определение антигена/антител комбинированным тестом, сифилис (метод РМП, ИФА), ПЦР ДНК ВГВ (при положительном HBsAg), ПЦР РНК ВГС (при положительном анти-HCV).

Инструментальные исследования[208]*:*

- ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и малого таза: при выявлении сопутствующей патологии, требующей хирургического лечения (желчно-каменная болезнь, гинекологическая патология, грыжи передней брюшной стенки) целесообразно проведение сочетанного оперативного вмешательства;
- эзофагодуоденоскопия (ЭГДС) (при наличии показаний - выполнение биопсии и комплексного исследования биоптата (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярное, бактериологическое, цитогенетическое и т.д.), а так же уреазного теста на Helicobacter Pylori);
- колоноскопия (при наличии показаний - выполнение биопсии и комплексного исследования боптата~~та~~ (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярное, бактериологическое, цитогенетическое и т.д.);
- компьютерная томография (КТ) грудной клетки;
- КТ брюшной полости с пероральным и болюсным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости для исключения сопутствующей, в том числе онкологической патологии и выявления добавочных селезенок.

Консультации специалистов:

- гинеколог (у женщин);
- анестезиолог-реаниматолог;
- эндокринолог (при наличии сопутствующей патологии);

- кардиолог (при наличии сопутствующей патологии);
- невролог (при наличии сопутствующей патологии);
- проктолог (при наличии сопутствующей патологии);
- уролог (при наличии сопутствующей патологии).

Спленэктомия

Планирование спленэктомии [208]

Гематолог определяет показания к спленэктомии.

Возможность и сроки выполнения оперативного вмешательства, необходимые мероприятия по подготовке к операции, а также тактика ведения больного до и после оперативного вмешательства должны определяться совместно гематологом, хирургом, анестезиологом-реаниматологом и трансфузиологом.

Целесообразна вакцинация против *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis и Haemophilus influenzae* при отсутствии противопоказаний как минимум за 2 недели до оперативного вмешательства.

Подготовка к спленэктомии [208]

Трансфузионная тактика:

При глубокой анемии показана трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭСК) с целевым уровнем Hb более 80 г/л. При невозможности компенсации анемии (острый гемолиз, трудности подбора ЭСК) выполнение спленэктомии возможно при более низких показателях гемоглобина.

Глубокая тромбоцитопения менее $20x10^9$/л не является противопоказанием для выполнения спленэктомии.

При первичной иммунной тромбоциопении до спленэктомии с целью повышения количества тромбоцитов возможно проведение пульс-терапии глюкокортикостероидами (ГКС), внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ), агонистами тромбопоэтина (ромиплостим).

При тромбоцитопении вследствие костно-мозговой недостаточности (апластическая анемия, МДС, первичный миелофиброз и т.д.) – трансфузии концентрата тромбоцитов целесообразно проводить в день оперативного вмешательства до интубации, интраоперациионно и при необходимости – в послеоперационном периоде. Количество переливаемых доз тромбоцитов зависит от показателей гемограммы, наличия геморрагического синдрома и инфекционного процесса, а так же от основного гематологического заболевания.

Для обеспечения гемостаза достаточным является количество тромбоцитов более $50x10^9$/л. При таких показателях гемограммы трансфузии концентрата тромбоцитов обычно не проводятся, за исключением массивного интраоперационного кровотечения.

При дефиците плазменных факторов (протромбин, фибриноген, антитромбин III) рекомендуется проведение трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата.

При дефиците витамин К-зависимых факторов (протромбин, факторы VII, IX, X, протеины С и S) рекомендуется предоперационная терапия препаратом витамина К с выполнением повторного коагулогического исследования.

Профилактика тромботических осложнений:

Эластическая компрессия нижних конечностей (эластичные бинты или чулки) проводится утром в день выполнения оперативного вмешательства.

Рекомендуется назначение НМГ в профилактических дозах у пациентов с повышенным риском развития периоперационных тромботических осложнений.

Накануне в вечернее время проводится очистительная клизма.

Премедикация накануне вечером по назначению анестезиолога.

Интраоперационное ведение [208]*:*

Оперативное вмешательство выполняется в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. На протяжении всей операции требуется глубокий уровень нейромышечного блока, что предусматривает проведение мониторинга нейромышечного проведения врачом-анестезиологом.

Более 80% оперируемых пациентов имеют исходные нарушения в системе гемостаза. Наиболее тяжелые отклонения требуют предоперационной подготовки компонентами крови, у остальных коррекция гемостаза выполняется непосредственно во время оперативного вмешательства.

Часто во время выполнения спленэктомии проводятся трансфузии компонентов крови (ЭСК, концентрат тромбоцитов, СЗП, криопреципитат). Объем трансфузионной терапии зависит от особенностей заболевания и течения интраоперационного периода. При глубокой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 20x10^9$/л) целесообразна трансфузия концентрата тромбоцитов до начала операции и интраоперационно в зависимости от выраженности геморрагического синдрома. При иммунной тромбоцитопении трансфузия концентрата тромбоцитов рутинно не применяется, ее проведение возможно только при выраженном интраоперационном геморрагическом синдроме (целесообразно сочетание с эптакогом альфа активированным).

Для пациентов без глубокой цитопении (гемоглобин более 80 г/л, количество тромбоцитов более $50x10^9$/л) и тяжелых коагуляционных нарушений все вышеперечисленные компоненты крови необходимо иметь в резерве.

При выполнении спленэктомии при любом гематологическом заболевании, вне зависимости от исходных показателей гемограммы и коагулограммы, целесообразно так же иметь в арсенале концентраты факторов свертывания крови: эптаког альфа активированный (rFVIIa) и концентрат протромбинового комплекса (факторы II, VII, IX, X или II, IX,X).

Для обеспечения интраоперационного гемостаза необходим мониторинг основных параметров коагулограммы, по возможности с одновременным использованием интегральных методов исследования системы гемостаза (тромбоэластография, ротационная тромбоэластометрия).

За час до начала оперативного вмешательства вводится антибактериальный препарат широкого спектра действия. Возможные варианты: цефазолин 2 г ± метронидазол 0,5 г, цефуроксим 1,5 г ± метронидазол 0,5 г амоксициллин/клавуланат 1,2 г, амоксициллин/сульбактам 3 г, эртапенем 1 г при коллонизации резистентными микроорганизмами. При аллергии к бета-лактамам: клиндамицин 0,9 г.

При кровопотере более 1500 мл рекомендовано повторное введение антибактериального препарата. Далее антибактериальная терапия проводится только при выявлении инфекционных осложнений.

Лапароскопическая спленэктомия

Техника выполнения вмешательства [209]

- Создание карбоксиперитонеума, установка первого троакара, осмотр брюшной полости.
- Позиционирование стола (положение пациента лежа на спине, позиция операционного стола: головной конец поднят на 30°, поворот направо на 20°).
- Установка троакаров в зависимости от размера селезенки (расположение: 1 – выше пупка, 2 – под мечевидным отростком грудины, 3, 4 – по окружности с центром ориентировочно в области ножки селезенки. «Угол атаки» по отношению к сосудам селезенки должен быть близок к 90°, что оптимально для их выделения).
- Мобилизация нижнего полюса селезенки
- Пересечение желудочно-селезеночной связки
- Пересечение сосудистой ножки селезенки
- Мобилизация верхнего полюса селезенки

- Извлечение селезенки из брюшной полости
- Гемостаз и дренирование.

Для безопасного выполнения лапароскопической спленэктомии целесообразно применение электролигирующего устройства LigaSure, позволяющего пересекать сосуды без применения клипатора.

Извлечение удаленной селезенки производят в контейнере. Возможно измельчение органа и извлечение из пупочного доступа. При необходимости извлечения целого органа для гистологического исследования применяют доступ по Пфанненштилю.

Спленэктомия лапаротомным доступом

Техника выполнения вмешательства [208]

- Срединный разрез от мечевидного отростка до пупка либо косой – в левом подреберье.
- Пересечение желудочно-селезеночной связки с лигированием сосудов.
- Рассечение селезеночно-диафрагмальной связки и мобилизация верхнего полюса селезенки
- Пересечение селезеночно-толстокишечной связки у нижнего полюса.
- Рассечение брюшины над сосудистой ножкой и перевязка сосудов селезенки in situ. Диссектором выделяют, раздельно лигируют и пересекают либо основной ствол артерии и вены, либо 2–3 ветви сосудов. Следует избегать контакта с хвостом поджелудочной железы.
- Разделение сращения наружной и задней поверхностей селезенки с париетальной брюшиной диафрагмы и боковой стенкой живота и удаление органа.
- Гемостаз, дренирование брюшной полости.

При больших размерах селезенки, перисплените и портальной гипертензии оперативное вмешательство может быть травматичным, возможна одномоментная массивная кровопотеря. Это необходимо предусмотреть при планировании и проведении анестезиологического пособия, используя трансфузиологические среды, аутогемотрансфузию с помощью аппарата Cell Saver. Чрезмерная тракция при выведении селезенки в лапаротомную рану может привести к надрыву хвоста поджелудочной железы, развитию кровотечения, послеоперационного панкреатита. При интраоперационной травме поджелудочной железы возможно применение аналогов соматостатина.

Дренаж в левое поддиафрагмальное пространство устанавливают при травме хвоста поджелудочной железы, так как возможно формирование панкреатической фистулы.

Необходим контроль активности амилазы в отделяемом по дренажу. При повышении активности амилазы дренирование продолжают до ее нормализации или прекращения поступления отделяемого.

Исследование удаленной селезенки, печени и лимфатического узла

При выполнении спленэктомии для всех гематологических больных необходимо выполнять краевую биопсию печени для гистологической верификации патологического процесса, а так же при выявлении увеличенных лимфатических узлов и биопсию лимфатического узла.

Во всех случаях проводят исследования селезенки, биоптата печени и лимфатического узла:

- гистологическое исследование;
- цитологическое исследование (отпечатки)

при показаниях в зависимости от гематологического диагноза исследования биоптатов селезенки, печени, лимфоузла дополнительно выполняются:

- иммуногистохимическое исследование;
- иммунофенотипическое исследование;
- цитогенетическое исследование;
- молекулярно-генетические / молекулярно-биологические исследования исследования: Т и В–клеточная клональность и другие (по показаниям);
- вирусологические исследования – ПЦР ДНК вируса гепатита В, ПЦР РНК вируса гепатита С, ПЦР ДНК вирусов группы герпеса (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ и т.д.) (по показаниям).

Послеоперационный период [208]

Ежедневное наблюдение должно осуществляться совместно хирургом и гематологом. Обязательно наблюдение в условиях реанимационного отделения (палаты интенсивной терапии) в течение 2 часов после операции. Дальнейшее пребывание в реанимационном отделении зависит от возраста и соматического статуса пациента, объема кровопотери и наличия инфекционных осложнений.

Проводятся мероприятия, направленные на раннюю активизацию пациента. Через 2-4 часа разрешается сидеть и стоять у постели, при отсутствии диспептических явлений разрешен прием жидкостей per os, возобновление питания через 12-24 часа после операции.

В раннем послеоперационном периоде необходим контроль клинического анализа крови, коагулограммы и при необходимости проведение профилактической антикоагулянтной /антиагрегантной терапии.

При наличии рисков тромботических осложнений (ожирение, гемобластозы, аутоиммунный гемолиз) – возможно назначение антикоагулянтной терапии в первые сутки после операции. Решение о назначении антикоагулянтной терапии принимается индивидуально в каждом конкретном случае. При назначении антикоагулянтной терапии следует учитывать количество тромбоцитов, темп прироста тромбоцитов, показатели гемограммы, выраженность геморрагического синдрома. Доза НМГ рассчитывается в зависимости от массы тела.

Алгоритм действий при повышении температуры тела в раннем послеоперационном периоде после спленэктомии [208]

Наиболее вероятные причины гипертермии в послеоперационном периоде: послеоперационная пневмония, тромбоз вен портальной системы, поддиафрагмальный абсцесс.

Лабораторные исследования [208]*:*

- клинический анализ крови,
- коагулограмма (АЧТВ, ПВ, фибриноген),
- биохимический анализ крови: калий, натрий, кальций, хлор, СРБ, прокальцитонин (по показаниям);
- бактериологические исследования: посев крови на стерильность, посевы из нестерильных локусов (зев, прямая кишка);
- при подозрении на вирусную инфекцию – определение наличия антител к вирусам группы герпеса и репликации методом ПЦР ДНК/РНК вирусов в крови, бронхоальвеолярном лаваже, слюне, мочи, других средах.

Инструментальные исследования [208]*:*

- КТ грудной клетки,
- КТ брюшной полости
- УЗИ брюшной полости с допплерографией портальной системы

Вне зависимости от причины повышения температуры целесообразно проведение эмпирической противомикробной терапии, при выявлении инфекционного агента и

неэффективности антибактериальной терапии проводится коррекция антибактериальной терапии с учетом чувствительности к антибактериальным препаратам. При отсутствии эффекта от эмпирической антибактериальной терапии, через 3 дня рекомендуется провести дополнительные бактериологические исследования: бактериологическое исследование мазка из зева, из прямой кишки, посев крови, посев мочи, бронхоальвеолярный лаваж (по показаниям), назначение антибактериальной терапии с учетом чувствительности выделенной микрофлоры (см. Приложения по диагностике и лечению инфекционных осложнений, вызванных бактериями, грибами. вирусами у пациентов с гематологическими заболеваниями).

Для всех пациентов после спленэктомии при проведении антибактериальной терапии необходимо выбирать препараты, обладающие активностью против пневмококковой инфекции, вне зависимости от сроков развития инфекции.

При выявлении тромбоза воротной вены - проведение эффективной антикоагулянтной терапии, направленной на достижение реканализации тромба. Наиболее часто применяют: нефракционированный гепарин: непрерывная инфузия, начальная скорость 1000 ЕД/ч, дальнейшее титрование дозы с мониторингом АЧТВ (1,5-2 нормы) или терапия НМГ в лечебных дозах с контролем анти-Ха активности или тромбоэластографии для оценки эффекта по достижению требуемой гипокоагуляции. Необходимы контрольные исследования коагулограммы и УЗ-допплерография портальной системы в динамике.

При формировании жидкостных скоплений панкреатического характера целесообразно наружное дренирование под УЗ-наведением.

Критерии выписки из стационара [208]

Выписка из стационара производится при стабилизации состояния, отсутствия необходимости в круглосуточном хирургическом наблюдении и пособии, что определяется характером патологии, наличием или отсутствием осложнений и эффектом операции.

Необходим амбулаторный контроль гемограммы и продолжение профилактики тромботических осложнений при наличии показаний.

Показания к началу специфическая терапия гематологического заболевания определяется гематологом и начинается в сроки, установленные в соответствии с клиническими рекомендациями в зависимости от клинических показаний.

Ревакцинацию против *Streptococcus pneumoniae* рекомендуется проводить каждые 5 лет.

Приложение А3.12. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии

У пациентов с гематологическими заболеваниями на этапах диагностики, лечения, наблюдения могут развиваться различные критические состояния вследствие разнообразных причин. Одна из наиболее частых причин, приводящих к этому – цитопения, которая возникает в результате опухолевой инфильтрации костного мозга или по причине проводимой химиотерапии, и может осложниться тяжелой инфекцией (пневмония, сепсис и др.) или жизнеугрожающими кровотечениями. Также при лечении впервые диагностированного онкогематологического заболевания может развиться синдром массивного лизиса опухоли, сопровождающейся острой почечной недостаточностью (ОПН), метаболическими нарушениями, острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Для лечения этих критических состояний и поддержания жизнеобеспечения требуется перевод пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Интенсивная терапия критических состояний, возникших у пациентов с онкогематологическими заболеваниями во время химиотерапии (ХТ), – это нередко единственный путь к их излечению, в ней нуждается почти четверть больных с гемобластозами, без нее невозможно полноценно реализовать индукционную химиотерапию у больных с жизнеугрожающими состояниями.

Необходимость создания специализированных ОРИТ для гематологических пациентов обусловлена как высокой частотой развития критических осложнений во время индукционных курсов ХТ, так и успешным лечением этих осложнений и последующей благоприятной долгосрочной перспективой при достижении ремиссии заболевания. Наличие критических синдромов и жизнеугрожающих состояний не является противопоказанием для проведения ХТ.

В ряде исследований (табл. 1) определены основные жизнеугрожающие синдромы, при которых требуется перевод больных гемобластозами в ОРИТ: ОДН в 30–51% случаев, сепсис и СШ в 8 – 42%, острая патология ЦНС - в 7 – 17%, кровотечения - в 1 – 22%, ОПН - в 3,2 – 5%. Медиана пребывания в ОРИТ обычно составляет от 3 до 13 суток (0-97). Жизнеугрожающие состояния у этих больных развиваются преимущественно в начале лечения, а стоимость лечения от 2 до 20 раз выше по сравнению со стоимостью лечения пациентов в ОРИТ без онкогематологических заболеваний.

Таблица 1. Причины перевода в ОРИТ пациентов с гемобластозами

Источник	Причины перевода в ОРИТ

	ОДН, %	Сепсис, СШ, %	Острая патология ЦНС, %	Нарушение ритма сердца, %	ОПН, %	Кровотечения, %	Прочее, %
Воробьев А.И. и соавт., 1993 [210]	43	16	н/д*	н/д	5	16	20
Галстян Г.М. и соавт., 2011 [211]	30	22	7	11	н/д	н/д	30
Lamia E. и соавт., 2006 [212]	51	36	13	н/д	н/д	н/д	н/д
Evison K. и соавт., 2001 [213]	31	19	8	10	н/д	1	31
Silfvast D. и соавт., 2003 [214]	50	23	10	10	н/д	н/д	7
Benoit F. и соавт., 2003 [215]	39,5	18,5	17	13	н/д	2	10
Schellongowski P. и соавт., 2011 [216]	50	8	н/д	3,2	3,2	22	н/д
Grgić M. и соавт., 2014 [217]	45	37	5	н/д	н/д	н/д	13
Jackson K. и соавт., 2014 [218]	47	42	н/д	н/д	н/д	7,2	н/д
Ahmed T. и соавт., 2017 [219]	88	17	н/д	18	8,5	2,1	н/д

* н/д – нет данных.

Нередки иные причины перевода в ОРИТ гематологических пациентов – внезапно резвившиеся судороги в результате острой надпочечниковой недостаточности и гипонатриемии, отек головного мозга, судорожный синдром в результате инфекции центральной нервной системы (ЦНС), удлинение электрической систолы сердца и развитие желудочковой тахикардии по типу «torsades-de-puantes» и др.

Для лечения жизнеугрожающих осложнений у гематологических пациентов в ОРИТ чаще всего используют следующие методы поддержания жизнеобеспечения: ИВЛ у 50 –

66% больных; вазопрессорная терапия у 8 – 75,6% больных, заместительная почечная терапия у 3,2 – 61% больных (таб. 2).

Таблица 2. Потребность в различных методиках жизнеобеспечения у пациентов с с онкогематологическими заболеваниями

Источник	ИВЛ, %	Заместительная почечная терапия, %	Вазопрессоры, %
Jackson K. и соавт., 2014 [218]	60	15,7	67,5
Roze des Ordons A. и соавт., 2010 [220]	66	47,8	75,6
Wohlfarth P. и соавт., 2014 [221]	61	61	39
Schellongowski P.и соавт., 2010 [216]	50	3,2	8
Ahmed T. и соавт., 2017 [219]	85	30	62

В тоже время, именно проведение интенсивной терапии в сочетании с программным лечением (в том числе, химиотерапией), несмотря на критические синдромы, в дальнейшем дает возможность достичь ремиссии гематологического заболевания, а не просто пережить критическое состояние.

Показания к переводу в ОРИТ у гематологических пациентов

Критическими синдромами, требующими перевода в ОРИТ являются: сепсис, септический шок (СШ), ОДН, ОПН, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому или геморрагическому типу, синдром массивного лизиса опухоли, жизнеугрожающее нарушение сердечного ритма, массивное желудочно-кишечное кровотечение.

Диагноз *сепсиса* устанавливается согласно критериям, которые приняты на 3 медународной конференции по согласованию определения сепсиса и СШ. Сепсисом считается жизнеугрожающее состояние с дисфункцией органов и систем в результате дизрегуляторного ответа организма на инфекционный процесс. В качестве диагностического критерия используют шкалу тяжести больных SOFA. Резкое повышение

по шкале SOFA более чем на 2 балла по сравнению с предыдущим состоянием больного вместе с предполагаемым инфекционным процессом являются необходимыми критериями для установления диагноза сепсиса.

Диагноз СШ устанавливаливают при выявлении сепсиса, который протекает с органной дисфункцией, а именно с оценкой в более чем 2 балла по шкале SOFA и артериальной гипотензией, которая сохраняется после инфузии 2000 мл кристаллоидных растворов, и требует для своей коррекции введения инотропных и/или вазопрессорных препаратов, с повышением концентрации лактата артериальной крови более 2,0 ммоль/л.

ОДН устанваливается при наличии следующих критериев (одного или нескольких): тахипноэ (число дыханий в покое более 30 в 1 мин), артериальная гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт.ст. при дыхании воздухом или снижение PaO_2/FiO_2 менее 300); гиперкапния (повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови выше 50 мм рт.ст.) [222]. Для уточнения характера повреждения легких необходимо провести КТ исследования органов грудной клетки. Это необходимо как для наблюдения за динамикой так и для определения сегмента, где будет выполняться бронхоальвеолярный лаваж.

Для *ОНМК* типично внезапное появление очаговой неврологической симптоматики и/или общемозговых нарушений (угнетение сознания, головная боль, тошнота и/или рвота). Диагноз ОНМК подтверждается при проведении магнитно-резонансной томографии и/или компьютерной томографии головного мозга (по показаниям с контрастированием), по результатам которых выставляется вариант ОНМК: ишемический или геморрагический.

ОПН принято считать повышение сывороточной концентрации креатинина более 200 мкмоль/л в двух последовательных исследованиях в течение 12часов и/или олигурию (диурез менее 0,5 мл/кг/час) за тот же промежуток времени.

К *жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма* относят желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий, сопровождающуюся снижением среднего артериального давления ниже 65 мм рт.ст. или систолического артериального давления ниже 80 мм рт.ст., атриовентрикулярную блокаду III степени.

При массивных желудочно-кишечных кровотечениях требуется перевод больных в ОРИТ для стабилизации состояния и проведения экстренных эндоскопических исследований.

Задачи врача – реаниматолога

При поступлении в ОРИТ гематологического пациента врач – реаниматолог решает несколько задач:

- диагностика и установление этиологической причины развития жизнеугрожающего состояния (осмотр, опрос, анамнез, клинико-лабораторные и инструментальные методы);
- манипуляции, направленные на обеспечение сосудистого доступа (установка центрального венозного катетера, периферических венозных доступов), поддержание проходимости дыхательных путей (установка воздуховода, интубация трахеи), инвазивного мониторинга показателей гемодинамики (установка артериального катетера), декомпрессия желудка, катетеризация мочевого пузыря;
- стабилизация состояния пациента с применением методик протезирования жизненно-важных органов (ИВЛ, вазопрессорная поддержка, заместительная почечная терапия);
- проведение сопроводительной терапии, которая включает в себя антибиотическую (как противогрибковую, так и противовирусную) терапию, инфузионную, гемостатическую терапию, нутритивную поддержку и др.
- контроль лабораторных и витальных показателей пациента;
- организация консультаций специалистов при необходимости;
- выполнение диагностических и лечебных манипуляций и исследований (проведение спиннномозговой/люмбальной пункции, наложение дилятационной трахеостомы и/или гастростомы).

Алгоритм действия врача при поступлении гематологического пациента в ОРИТ

Перечень основных диагностических исследований (лабораторные):

- Общий (клинический) анализ крови развернутый;
- Анализ крови биохимический (мочевина, креатинин, билирубин (в том числе по фракциям), мочевая кислота, панкреатическая аимлаза, амилаза, липаза, альбумин, АЛТ/АСТ, КФК/КФК-МВ, глюкоза, калий, натрий, кальций ионизированный, хлор);
- Коагулограмма; (АЧТВ, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III);
- Общий анализ мочи;
- Тромбоэластография;
- Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность (вена/катетер);
- Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены;

- Микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно – анаэробные микроорганизмы;
- Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (на пневмоцисты, грибы, бактериальные патогены);
- Микроскопическое исследование лаважной жидкости;
- Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости;
- Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (подсчет цитоза);
- Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на криптококк (Cryptococcus neoformans);
- Определение ДНК вирусов простого герпеса, вируса герпеса 6 типа, цитомегалловируса и Эпштена-Барр (HSV–1,2; HHV – 6; CMV, EBV) в крови, спинномозговой и лаважной жидкости;
- Определение антител (IgG и IgM) к Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophilia, Chlamydia pneumoniae в крови;
- Антиген Legionella pneumophilia в моче.

Перечень основных диагностических исследований (инструментальные):

- Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, головного мозга (с контрастным усилением);
- Магнитно-резонансная томография головного мозга (с контрастным усиленеием);
- Фибробронхосокпия с выполнением бронхоальвеолярного лаважа;
- Эзофагогастродуоденоскпия (диагностическая и/или лечебная);
- Колоноскопия (диагностическая и/или лечебная);
- Ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей;
- Электрокардиография;
- Эхокардиография;
- Электроэнцефалограмма;
- Измерение центрального венозного давления;
- Инвазивный мониторинг гемодинамики;
- Прикроватный мониторинг (артериальное давление, ЧСС, SpO2, ЧД);

Манипуляции направленные на обеспечение жизнеподдержания, контроля состояния пациента:

- Катетеризация центральной (подключичной, яремной) вены;
- Установка катетера для проведения заместительной почечной терапии, плазмафереза и лейкоцитафереза;
- Установка артериального катетера для инвазивного мониторинга артериального давления и параметров оксигенации;
- Интубация трахеи, установка трахеостомы;
- Выполнение дилятационной трахеостомии;
- Дренирование плевральной полости;
- Пункция и дренирование перикарда;
- Установка мочевого катетера, желудочного зонда;

Основные методики жизнеобеспечения:

- Для оксигенотерапии используются носовые катетеры, маска, маска с резервуаром, высокопоточные носовые канюли;
- Механическая вентиляция легких: неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), ИВЛ;
- Плазмаферез и лейкоцитаферез;
- Заместительная почечная терапия (гемодиафильтрация и гемодиализ);

Консультации специалистов: невропатолога, кардиолога, эндокринолога, хирурга и др. по показаниям

Перечень основных медикаментозных препаратов, использующих в ОРИТ у пациентов с гематологическими заболеваниями.

- Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты (с примерной суточной дозировкой без перерасчета на вес и без поправок на скорость клубочковой фильтрации), внутривенные формы:
- меропенем 3 гр/сут, имипенем/циластатин 2000 мг/сут, дорипенем 1500 мг/сут полимиксин В 150 мг/сут, ванкомицин 2 гр/сут, линезолид 1200 мг/сут, даптомицин 500 мг/сут, амикацин 1500 мг, цефтазидим/авиабактам 5 гр/сут, тигециклин 100 мг/сут, метронидазол 1500 мг/сут, триметоприм/сульфаметаксозол (20 мг триметоприма на 1 кг), анидулафунгин 200 мг/сут, вориконазол 600 мг/сут, амфотерицин В (липосомальный комплекс) 350 мг/сут, ацикловир 750 мг/сут, ганцикловир 250 мг/сут, эритромицин 300 мг/сут (как прокинетическое средство).

- Вазоактивные препараты (дозировка и скорость введения широко варьирует в зависимости от клинической ситуации), внутривенные формы:
- норадреналин, адреналин, добутамин, допамин, фенилэфрин, атропин.
- Антиаритмические препараты, внутривенные формы:
- амиодарон, лидокаин 10%, новокаинамид, метопролол, атропин.
- Препараты, влияющие на нейромышечное проведение, седативные и противосудорожные, антипсихотические внутривенные формы:
- пипекурония бромид, цис-атракуриум, мидазолам, диазепам, феназепам, галоперидол, пропофол, кетамин, габапентин, левитерацитам, вальпроевая кислота.
- Анальгетики:
- трансдермальная форма фентанила, в/в раствор фентнила, промедола, трамадола. Нефопам, парацетамол, кетанол.
- Инфузионная терапия и парентеральное питание:
- изотонический раствор натрия хлорида, сбалансированные кристаллоидные растворы (рингер-лактат, стерофундин), вольювен, раствор глюкозы 5% и 20%. Смеси для парентерального питания (3 в 1): оликлиномель N7, нутрифлекс140/80, кабивен центральный и периферический.
- Антигистаминные и противорвотные препараты, внутривенные формы: блокаторы Н1 – первого поколения (дифенгидрамин), супрастин, метоклопрамид, ондансетрон.
- Прочие препараты, применяющиеся у гематологических пациентов, находящихся в ОРИТ, внутривенные формы:
- фуросемид, маннитол, натрия гидрокарбонат, дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, тиамин, цианкобаламин, витамин К1, пиридоксин, инсулин, транексамовая кислота, растворы солей кальция и калия.
- Цитостатики, иммунодепрессанты, иммуноглобулины и иная специфическая и сопроводительная терапия основного гематологического заболевания по клиническим показаниям в период пребывания пациента в ОРИТ.

Также у гематологических пациентов в ОРИТ производятся заместительные гемокомпонентные трансфузии при наличии показаний:

- трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови обычно проводится при снижении концентрации гемоглобина менее 60 г/л (у больных среднего возраста и без сопутствующей сердечной патологии; при наличии сердечно-сосудистой патологии и в пожилом возрасте трансфузии эритроцитсодержащих компонентов

крови проводится при более высокой концентрации гемоглобина в крови, по клиническим показаниям);

- концентрат тромбоцитов в ОРИТ используется как с лечебной целью, так и с профилактической; обычно трансфузии концентрата тромбоцитов проводят при снижении концентрации тромбоцитов менее $20x10^9$/л;
- показанием к трансфузии криопреципитата является снижение концентрации фибриногена менее 1,0 г/л при отсутствии геморрагического синдрома или при снижении менее 2,0 г/л при наличии геморрагического синдрома;
- трансфузию свежезамороженной плазмы (СЗП) производят при массивных кровотечениях в зависимости от клинико-лабораторных показателей.

Приложение А3.13. 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) [223].

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 [224,225]. Неоднократно предпринимались попытки установить количество CD34+ клеток, необходимое для быстрого и успешного восстановления гемопоэза после трансплантации[225–228].

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 [225].

Факторы риска неэффективной мобилизации ГСК

Несмотря на совершенствование методик и появление новых препаратов, неудача мобилизации ГСК остается проблемой для пациентов с онкогематологическими заболеваниями [229]. 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 [230].

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 [231].

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 [232].

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 [233].

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 [234].

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.

<u>Плериксафор</u>

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 [235].

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) [236]. 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 [237].

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.

Примечание: * с +3 дня терапии объем вводимых растворов уменьшается в 2 раза.

** при отсутствии снижения числа лейкоцитов возможно увеличение дозы Г-КСФ до 10 мкг/кг/сут.

Г-КСФ в сочетании с плериксафором

Показания

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

Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации:

а) количество CD34+ клеток в периферической крови в день предполагаемого первого 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

<u>Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК</u>

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 [238].

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 [239].

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) [240].

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.

Специальные методы обследования при различных вариантах гемобластозов

Лимфопролиферативные заболевания

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.

Первичная лимфома центральной нервной системы

1. Электроэнцефалограмма.
2. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
3. Консультация невролога.
4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.

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 В и С, ВИЧ, RW, ЦМВ, ЭБВ, при возможности токсоплазмы.

13. Электрокардиограмма.

14. Эхокардиография.

15. Функция внешнего дыхания.

16. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.

17. УЗИ брюшной полости (комплексное).

18. Ультразвуковая 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.

<u>Специальные методы обследования при различных вариантах гемобластозов</u>

Лимфопролиферативные заболевания

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.

Первичная лимфома центральной нервной системы

1. Электроэнцефалограмма
2. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
3. Консультация невролога
4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.

Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК

Цель высокодозной химиотерапии - устранение оставшихся после противоопухолевой терапии опухолевых клеток с минимальным токсическим воздействием на системы органов.

Для предтрансплантационной подготовки при НХЛ, ЛХ, плазмобластной лимфоме используют режим кондиционирования BEAM, который, состоит из BCNU (300 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) [241–243]. 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 [241–245]

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 [241,245–248]

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 [249,250]

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

<u>Режим кондиционирования при первичной лимфоме центральной нервной системы</u>

Высокодозная химиотерапия и трансплантация аутологичных стволовых клеток являются терапевтическим вариантом для пациентов с первичной лимфомой центральной нервной системы. Для предтрансплантационной подготовки у этой категории больных

используется режим ТВС [251,252]. Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице 8.

Таблица 8. Схема предтрансплантационного кондиционирования ТВС

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Тиотепа	-9, -8, -7 дни	250мг/м^2	250 мг/м^2	750 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии
Бусульфан	-6, -5, -4 дни	0,8 мг/кг	3,2 мг/кг	9,6 мг/кг	Вводится в/в в виде инфузии. (при отсутствии в/в формы возможно заменить пероральной).
Циклофосфан	-3, -2 дни	20 мг/кг	60 мг/кг	120 мг/кг	Вводится в/в в виде инфузии.

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 [195,196].

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[198].

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 9 дозах.

Таблица 9. 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 [197]. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, H2-блокаторы и ИПП. Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПП или H2-блокаторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения, по сравнению с плацебо [199]. 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 [200]. ИПП практически в 1,5 раза эффективнее Н2-блокаторов в отношении эпителизации язвенного дефекта[199].

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 10 дозах.

Таблица 10. 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 [253]. Н2-блокаторы значительно эффективнее плацебо в достижении рубцевания язвенного дефекта [199]. 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 [254–258].

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 [258].

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) [259].

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 [260]

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 11. 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 Лейкоцитурия	Микробиологическое исследование мочи.
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 ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) проводят дополнительное исследование для идентификации *Staphylococcus saprophyticus.*

- Высокое содержание *Staphylococcus epidermidis* ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) является диагностически значимым.

- Неоднократное выделение из мочи *Candida spp*. у больных с фебрильной нейтропенией, не имеющих мочевого катетера, свидетельствует о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза.

Примечание. Выделение из мочи таких микроорганизмов, как дифтероиды, стрептококки группы *viridans*, лактобактерии, коагулазанегативные стафилококки (исключение составляет *Staphylococcus saprophyticus*), свидетельствует о контаминации образцов мочи (кожа, влагалище).

Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости

- Показания:
  - Симптомы менингита.
  - «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении.
  - Обнаружение очага (очагов) в головном мозге при КТ или МРТ.
- Доставка материала в лабораторию должна быть немедленной в стерильной пробирке или в шприце с закрытым наконечником.
- Не помещают образцы СМЖ в холодильник.
- Для полного исследования (бактерии, грибы, антигены) необходимо 2 мл СМЖ. Минимальное количество жидкости, необходимое для микробиологического исследования, составляет 0,5-1 мл.
- Не направляют в лабораторию образец СМЖ, полученный в первой пробирке пункции, поскольку имеется высокая вероятность контаминации образца микроорганизмами с кожи и, вполне определенно, будут возникать проблемы в интерпретации результатов исследования в случае выделения коагулозанегативных стафилококков. Первый образец СМЖ может быть использован для цитологического исследования.
- СМЖ исследуют на бактерии (микроскопия, посев, определение антигенов), микобактерии (микроскопия, определение ДНК микобактерий), вирусы (определение ДНК вирусов герпетической группы, ЦМВ), грибы (микроскопия, посев, антигены), определяют антигены *Cryptococcus spp., Aspergillus spp.* – при наличии 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 в определять СМЖ ДНК *Toxoplasma gondii* (ПЦР).

Микробиологическое исследование кала

- Показания — диарея.
- Во всех случаях следует провести тест на токсин *Clostridium difficile.*
- Если результат этого теста оказывается отрицательным, проводят количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на *Cryptosporidium parvum, Salmonella spp., Shigella spp., Listeria spp., Yersenia spp.*, вирусы (ротавирусы, аденовирусы). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida spp*. При количественном исследовании кала следует обращать внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa,*

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

Примечание. Исследование на дисбактериоз кишечника у больных без диареи относится к исследованиям, которые приняты лишь в России, оно трудоемко и малоинформативно, особенно у больных вне нейтропении.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки ротоглотки

- Показания — наличие признаков стоматита.
- При нейтропении обращают внимание на выделение *Candida spp.*, грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa* или *Stenotrophomonas maltophilia*, энтеробактерий (*Escherichia coli, Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС или карбапенемазы.
- Следует помнить, что такие бактерии, как *Enterococcus spp.* и стрептококки группы *viridans*, являются нормальными представителями микрофлоры ротоглотки. На основании выделения этих бактерий не следует добавлять ванкомицин при фебрильной нейтропении в отсутствие признаков мукозита.

Примечание. Дрожжевые грибы рода *Candida* обнаруживают у 30% здоровых людей.

Микробиологическое исследование материала со слизистой оболочки пищевода

- Показания — боль по ходу пищевода.
- Выполняется эзофагоскопия (число тромбоцитов должно быть не менее 50×10^9 /л).
- Проводится соскоб со слизистой пищевода (браш-методом при нейтропении) или биопсия (вне нейтропении).
- Исследуют образцы в микробиологической (бактерии, грибы), вирусологической (ДНК вируса простого герпеса, ЦМВ) и гистологической лаборатории.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки прямой кишки

- Показания:
  - Воспаление или повреждение слизистой (трещина, парапроктит и др.) прямой кишки.
  - У больных с фебрильной нейтропенией более 3-4 дней.
- На основании выделенных микроорганизмов может быть проведена коррекция антимикробной терапии при сохраняющейся фебрильной нейтропении в случаях отсутствия диагностически значимых результатов исследований из клинически значимых образцов.

- Обращают внимание, прежде всего на выделение полирезистентных 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.

<u>Порядок назначения антимикробной терапии</u>

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 ≤ 0,1 × 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 [260]

- 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 [261]

- 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 [260,262]

- 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 [263,264].

По данным ESPEN от 46 до 88% больных онкологического профиля в процессе противоопухолевого лечения требуют дополнительной нутритивной поддержке [264,265].

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 [204,263].

Цели нутритивной поддержки [263,264].

• Поддержание оптимальной массы тела.

• Предотвращение или коррекция дефицита макро- и микронутриентов.

• Повышение переносимости высокодозной ХТ.

• Снижение выраженности побочных эффектов ХТ.

• Повышение качества жизни.

Показания к нутритивной поддержке

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

- индекс массы тела < 20 кг/м2;
- темп потери массы тела;
- гипопротеинемия < 60 г/л или гипоальбуминемия < 30 г/л.;
- невозможность адекватного энтерального питания;

- побочные проявления высокодозной химиотерапии:
- тошнота,
- рвота,
- потеря аппетита,
- дисфагия,
- мукозиты различной степени тяжести,
- нарушения вкуса и обоняния,
- некротическая энтеропатия средней и тяжелой степени.

Своевременное выявление пациентов из группы нутритивного риска позволяет защитить пациента от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии. Для первичного скрининга можно использовать хорошо зарекомендовавшие себя шкалы, такие как NRS-2002, ИНР (индекс нарушения питания по Buzby G.P.), бальную шкалу А.Б.В.Г. (ESMO, 2008), индекс массы тела по Кетле и другие [263] [264] [265].

В том случае, если проведение энтерального питания невозможно или неэффективно, необходимо назначать парентеральное питание [266]. 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 [263] [264].

Виды нутритивной поддержки [204,263,264]

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 [263]

• 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 [263] [265]

• 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 [264]. 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 [263] [267].

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 [264].

Системы парентерального питания [263] [204]

• «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 [263] [204]

• 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 [263] [265]

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 А3.14. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

1. Отбор пациентов для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Показания для проведения алло-ТГСК [1]:

Медицинские показания к трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток определены Приказом Минздрава России от 12.12.2018 N 875н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. N 567н" (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2019 N 53256).В качестве кандидатов для проведения алло-ТГСК могут рассматриваться пациенты, имеющие:

- злокачественные и другие новообразования лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей;
- болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм;
- врожденные иммунодефицитные синдромы;
- врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, которые могут быть скорригированы с помощью трансплантации гемопоэтических клеток;
- злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей (рабдомиосаркома);
- злокачественные новообразования костей и суставных хрящей (саркома Юинга, хондросаркома, фибросаркома);

- нейроэпителиальные новообразования (нейробластома, ретинобластома);
- демиелинизирующие болезни центральной нервной системы (рассеянный склероз);
- герминогенные новообразования;
- сложные и смешанные стромальные новообразования (нефробластома);
- глиомы (примитивная нейроэктодермальная опухоль);
- злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков (гепатобластома);
- болезни кожи и подкожной клетчатки (склеродермия);
- системные поражения соединительной ткани (системная красная волчанка);
- иные заболевания (состояния), при которых в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи применяется трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток.

Основные критерии для определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК [1]:

- 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 Г4, Г5).
- 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 [1]:

- 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 [1]:

- Общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой[1].
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин, мочевина, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, ЛДГ, ферритин)[2].
- Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО)[3].
- Глюкоза венозной крови натощак[4].
- Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-HBcor качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис)[5].

---

[1] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[2] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[3] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[4] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[5] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

- Серологические исследования герпесвирусов (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр, герпесу простого герпеса и герпеса 6 типа) и токсоплазме (при возможности)[6].
- Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР (качественно, в случае выявления — количественно)[7].
- Исследования по определению статуса основного заболевания[8]. Для пациентов с острыми лейкозами обязательна люмбальная пункция с интратекальным введением химиопрепаратов.
- КТ органов грудной клетки (с записью на электронный носитель)[9].КТ других областей при необходимости
- ПЭТ-КТ (при необходимости – в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения))[10].
- МРТ головного мозга при наличии показаний (с записью на электронный носитель)[11].
- Рентген или КТ пазух носа.
- УЗИ печени, селезенки, почек[12].
- ЭКГ[13].
- Трансторакальная ЭхоКГ[14].
- Исследование функции внешнего дыхания с оценкой ОФВ1 и/или скорректированной диффузионной способности легких (DLCO) (при возможности)
- ФГДС при наличии в анамнезе язвенных поражений желудка или ДПК

---

[6] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[7] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[8] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[9] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[10] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[11] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[12] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[13] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[14] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

- ЭЭГ при необходимости
- Осмотр специалистов: стоматолог (обязательно), гинеколог (обязательно для женщин), оториноларинголог (по показаниям)[15].
- Определение наличия донорспецифичных анти-HLA-антител при неродственной частично совместимой или гаплоидентичной ТГСК (при возможности)

Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК [1]:

Медицинская организация, в которой проводятся наблюдение и лечение пациента, выявившая у пациента медицинские показания к проведению трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток, для рассмотрения вопроса о необходимости трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток осуществляет направление пациента в медицинскую организацию, осуществляющую трансплантацию, либо организует проведение дистанционного консилиума с применением телемедицинских технологий в соответствии с порядком организации оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Медицинское заключение о необходимости трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток (далее - заключение) потенциальному кандидату на проведение алло-ТГСК (реципиенту) выдается на бумажном носителе или в форме электронного документа консилиумом врачей (включая дистанционный консилиум, в случае невозможности проведения очной консультации) организацией, осуществляющей трансплантацию, в соответствии с Инструкцией о выдаче медицинского заключения о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека на основании консультации потенциального реципиента, результатов медицинского обследования, о чем вносится запись в медицинскую документацию пациента.

Этапы принятия решений о проведении алло-ТГСК [1]:

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

[15] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

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 [1]:

- 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 [1]:

- 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 [1]

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 [1]:

- 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 [1]:

- 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 [1]:

- 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
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	–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 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 4.2.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.1.10 – Flu180+Bu14 / Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.11 – Flu180+Treo42 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфан	14 г/кг	42 г/кг	С -5 дня по -3 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Схемы и режимы применения препаратов для **кондиционирования в режиме пониженной** интенсивности и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.2.2

Таблица 5.2.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования								
				Flu90	Flu150		Flu180					
				Benda	-	Bu8	Bu8		Bu10	Treo36	Cy1200	Mel100
				-	Thio	Thio	-	Thio	-	-		
hATG	CSA	MTX	MMF45	-		5.2.2.1	5.2.2.5					
	Tx	-	MMF30		5.2.2.17						5.2.2.19	
rATG	CSA	MTX	MMF45			5.2.2.2	5.2.2.6					
	Tx	-	MMF30								5.2.2.20	
PT-Cy	-	-	-	5.2.2.16				5.2.2.8	5.2.2.12			
	CSA	-	MMF30			5.2.2.3	5.2.2.7/11			5.2.2.18		
		-	MMF45			5.2.2.4						
	Tx	-	MMF30	5.2.2.15			5.2.2.9		5.2.2.13			5.2.2.21
	Ruxo	-	-						5.2.2.14			
-	Tx	-	MMF30				5.2.2.10		5.2.2			

Таблица 5.2.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+ CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+ CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	–6,–5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5-7,5 мг/кг	С –3 по –2 (-1) день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.3 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –6 по –5 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5- 7,5 мг/кг2	С –3 по –2 (-1) день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 □ 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.8 – Flu180+Bu8+Thio / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.9 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.10 – Flu180+Bu8 / Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.11 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.2.12 – Flu180+Bu10 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.13 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.14 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Руксолитиниб	45 мг	270 мг	С -7 дня по -2 день	Внутрь суточную дозу за 3 приема
	Руксолитиниб	15 мг	-	С +5 дня по +100 день	Внутрь суточную дозу за 2 приема

Таблица 5.2.2.15 – Flu90+Benda / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	90 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м^2	10 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.16 – Flu90+Benda / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	90 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м^2	10 мг/м^2	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.17 – Flu150+Thio / hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С -6 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Тиотепа	5 мг/м^2	10 мг/м^2	Дни -5; -4	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.18 – Flu180+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфан	12 г/м^2	36 г/м^2	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.19 – Flu180+Cy1200 / hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м^2	1200 мг/м^2	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.20 – Flu180+Cy1200 / rATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклофосфамид	300 мг/м^2	1200 мг/м^2	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	5 мг/кг	10 мг/кг	В дни -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.21 – Flu180+Mel100/ PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Мелфалан	100 мг/м^2	100 мг/м^2	В -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

3. Неродственный частично совместимый или родственный гаплоидентичный донор

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования в миелоаблативном режиме и режиме пониженной интенсивности и профилактики РТПХ со ссылками на приложения указаны в Таблице 5.3.1

Таблица 5.3.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на приложения

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования								
				Flu150			Flu180					
				Bu8	Treo36	Cy14	Bu8	Bu10	Bu12	Bu14	Cy1200	Mel100
				Thio	-	TBI	-	-	-	-	-	-
PT-Cy	-	CSA	MMF30	5.3.1.1	5.3.1.10	-	5.3.1.4	-	-	-	-	
	hATG	CSA	MMF45	-	-	-	5.3.1.3	-	-	-	-	
	-	CSA	MMF45	5.3.1.2	5.3.1.11	5.3.1.12	5.3.1.5					
	-	Tx	MMF45	-	-	-	5.3.1.6	5.3.1.7	5.3.1.8	5.3.1.9	5.3.1.13	5.3.1.14

Таблица 5.3.1.1 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.2 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.3 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+hATG+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.4 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.5 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.6 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.3.1.7 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.8 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

Таблица 5.3.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.3.1.10 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Треосульфан	12 г/м2	36 г/м^2	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.11 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Треосульфан	12 г/м^2	36 г/м^2	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1. 12 – Flu150+Cy29+TBI / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Циклофосфамид	14,5 мг/кг	29 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 1 часа
	ТТО	2 Гр	2 Гр	Д-1	1 фракция 2 Гр за 2 часа без экранированиия легких
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 по +100 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45мг/кг	–	С +5 по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.13 – Flu180+Cy1200 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	120 мг/м^2	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м^2	1200 мг/м^2	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.14 – Flu180+Mel100 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Мелфалан	100 мг/м^2	100 мг/м^2	В -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

4. Алло-ТГСК с использованием манипулированных трансплантатов (ex vivo Т-клеточная деплеция, позитивная CD34+ селекция)

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в Таблицах 5.4.1, 5.4.2 и 5.4.3.

Таблица 5.4.1 – Flu150+Treo42+Thio / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Треосульфан	14 г/м^2	42 г/м^2	–5,–4,–3	В/в, в течение 2 часов
	Тиотепа	5мг/кг	10 мг/кг	–6,–5	В/в, в течение 2 часов
	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	–6,–5,–4, –3, –2	В/в, в течение 30 -60 мин
Профилактика РТПХ	Ритуксимаб	100 мг/м^2	100 мг/м^2	–1	В/в, в течение 2 часов
	Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	–1, +21	В/в, в течение 1 часа
	Абатацепт1	10 мг/кг	40 мг/кг	–1,+7,+14,+28	В/в, в течение 30 мин
Ex vivo манипуляция	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	–	–	0	-
1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.					

Таблица 5.4.2. – Flu150+Treo42+Mel140 / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Треосульфан	14 г/м^2	42 г/м^2	–5,–4,–3	В/в, в течение 2 часов
	Мелфалан	70 мг/м^2	140 мг/м^2	–3, –2	В/в, в течение 1 часа, через 2 часа после введения флударабина
	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	–6,–5,–4, –3, –2	В/в, в течение 30 -60 мин
Профилактика РТПХ	Ритуксимаб	100 мг/м^2	100 мг/м^2	–1	В/в, в течение 2 часов
	Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	–1, +21	В/в, в течение 1 часа
	Абатацепт1	10 мг/кг	40 мг/кг	–1,+7,+14,+28	В/в, в течение 30 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Ex vivo манипуляция с	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	–	–	0	-
1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.					

Таблица 5.4.3 – Flu150+Bu12+Thio / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12мг/кг	–5,–4,–3	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5мг/кг	10 мг/кг	–6,–5	В/в, в течение 2 часов
	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	–6,–5,–4, –3, –2	В/в, в течение 30 -60 мин
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 (A18.05.017.004)	–	–	0	–

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	–	С 0 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

6. Сопроводительная терапия

Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения указаны в Таблице 6.1. Допускается использование как отдельных вариантнов так и их комбинаций.

Таблица 6.1 Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения

Вариант	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Инфузионная терапия					
1	Натрия бикарбонат	1200 мг/литр инфузионной терапии	–	С дня -7 по -2 день	В/в инфузия в течение 3 часов, 30 мл 4% р-ра натрия бикарбоната на 1 литр инфузионной терапии сразу после внутривенного введения химиопрепаратов
2	Раствор 5% глюкозы	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м^2			В/в инфузия
3	Раствор хлорида натрия (0,9% NaCl)	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м^2			В/в инфузия

4	Раствор Рингера	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м^2			В/в инфузия
5	Калия и магния аспарагинат	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м^2			В/в инфузия
6	4% хлорида калия (KCl)	В соответсвии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня			В/в инфузия
7	25% сульфат магния (MgSO4)	В соответсвии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня			В/в инфузия
Антиэметическая терапия					
1	Ондансетрон	24 мг	–	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 8 мг 3 раза/сут
2	Гранисетрон	9 мг	–	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 3 мг 3 раза/сут
3	Трописетрон	5 мг	–	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 5 мг 1 раз/сут
4	Палоносетрон	0,25 мг	–	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в

5	Апрепитант	125, 80, 80 мг	–	При проведении ТТО -3 по -1 дни	Внутрь, перед утренней фракцией ТТО
6	Фосапрепитант	150 мг	–	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, однократно
Антикоагулянтная терапия					
1	Гепарин	12000 ЕД/сут	–	За день до начала кондиционирования по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
2	Гепарин	100 ЕД/кг	–	Весь период использования ЦВК	В/в, инфузия в течение 24 ч
3	Гепарин	100-500 ЕД/кг	–	Под контролем АЧТВ, в среднем 14-42 дня	В/в, инфузия в течение 24 ч
4	Низкомолекулярные гепарины	В соответсвии с рекомендациями производителя и клинической ситуации, в среднем 14-42 дня.			
Противосудорожная терапия					

1	Карбамазепин	200 мг	–	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, 100 мг 2 раза/сут
2	Диазепам (допускается, особенно при наличии судорожного синдрома в анамнезе)	10 мг	–	В дни введения ЦФ	В/в, на ночь
3	Левитирацетам	500 мг	–	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, по 250 мг 2 раза/сут
4	Левитирацетам	1000 мг	–	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, по 1000 мг 2 раза/сут
Антисекреторная терапия					
1	Омепразол	20-40 мг	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки; в/в, 1 раз в сутки

2	Лансопразол	30	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
3	Пантопразол	40	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
4	Рабепразол	20	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
5	Эзомепразол	20	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь или в/в, 1 раз в сутки
6	Ранитидин	150	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
7	Фамотидин	20	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
Наркотическая обезболивающая терапия					
1	Промедол	В соответсвии с клинической ситуацией			В/в
2	Трамадол	В соответсвии с клинической ситуацией			В/в
3	Фентанил	В соответсвии с клинической ситуацией			Трансдермально
4	Морфин	В соответсвии с клинической ситуацией			В/в
Другое					

1	Месна	120% от дозы ЦФ	–	В дни введения ЦФ	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ
2	Кальция фолинат	50 мг	–	В случае применения метотрексата в качестве профилактики РТПХ +2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
3	Аллопуринол	200 мг/м^2	–	За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантационного циклофосфамида	Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема
4	Аллопуринол	300мг	–	За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантационного циклофосфамида	Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема
5	Урсодезоксихолевая кислота (рекомендуется)	12 мг/кг	–	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется

					на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
6	Метилпреднизолон	см. «Инфузия АТГ»			
7	Преднизолон	см. «Инфузия АТГ»			

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1.1 Алгоритм первой линии терапии пациента с ДВКЛ

Приложение Б1.2 Алгоритм второй линии терапии пациента с ДВКЛ

Приложение Б2. Алгоритм первой линии терапии пациента с ПЛЦНС

Приложение Б3. Алгоритм первой линии терапии пациента ПМВККЛ

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.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома – агрессивное лимфопролиферативное заболевание. Прогноз зависит от многих факторов, в том числе от объема поражения, в связи с чем необходимо полное и всестороннее обследование. Своевременное и адекватное лечение является залогом успеха. Пациент должен четко выполнять все рекомедации врача относительно времени и сроков диагностических процедур, а также все назначения, касающиеся противоопухолевого лечения и сопроводительной терапии.

Во время прохождения лечения при появлении нежелательных явлений пациент обязан вовремя сообщить о них врачу для принятия своевременных решений об их коррекции.

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 [268]

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 [269]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка результатов ПЭТ или ПЭТ/КТ исследования

Содержание и интерпретация: для стандартизации, воспроизводимости и возможности сравнения результатов ПЭТ или ПЭТ/КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, при оценке эффективности лечения у пациентов с лимфомами используется визуальный анализ ПЭТ-данных по 5-балльной шкале [269]. 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 или ПЭТ/КТ по шкале Deauville проводится комплексно с учетом клинических и исходных ПЭТ-данных, этапа лечения, а также других показателей ответа на лечение.

Приложение Г3. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию

Оригинальное название:

Источник: Development and Validation of a predictive model for chemotherapyassociated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902-4907 [270]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ	**ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ**
Локализация опухоли Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа) Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	2 1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии ≥ 350 000/мл^3	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии > 11 000/мл^3	1
Ожирение (индекс массы тела выше 35 кг/м^2) и выше	1
	Риск развития ВТЭО за 2–5 мес. (%)
Высокий риск, сумма баллов ≥ 3	6,7–7,1
Средний риск, сумма баллов 1–2	1,8–2
Низкий риск, сумма баллов 0	0,3–0,8

Приложение Г4. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT

Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [271].

Факторы риска	Характеристика факторов риска	Баллы
Возраст	< 20 лет	0
	20–40 лет	1
	> 40 лет	2
Статус заболевания[1]	Ранний	0
	Промежуточный	1

	Развернутый	2
Время от постановки диагноза до ТГСК[2]	< 12 мес	0
	≥ 12 мес	1
Донор	HLA-идентичный сиблинг	0
	Неродственный донор	1
Пол донора и реципиента	Донор — женщина, реципиент — мужчина	1
	Другие сочетания	0

[1] Не применяется у пациентов с АА.

Ранний — острый лейкоз в ПР1; МДС в ПР1 или без предшествующего лечения; ХМЛ в 1 хронической фазе; НХЛ нелеченная или в ПР1; ММ нелеченная или в ПР1.

Промежуточный — острый лейкоз в ПР2; ХМЛ за исключением хронической фазы 1 и БК; МДС в ПР2 или ЧР; НХЛ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания; ММ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания.

Развернутый — острый лейкоз в других стадиях кроме ПР1 и ПР2; ХМЛ в БК; МДС во всех других стадиях; НХЛ во всех других стадиях; ММ во всех других стадиях.

[2] Не применяется у пациентов в ПР1.

Пятилетняя летальность (%), связанная с трансплантацией, согласно шкале риска EBMT

Баллы	0	1	2	3	4	5	6–7
ОМЛ	14	20	25	30	36	40	41
ОЛЛ	15	23	24	30	40	47	53
ХМЛ	15	22	30	38	45	52	55
АА	18	26	40	49	52	–	–
МДС	25	28	30	35	38	46	50
ММ	–	–	29	35	40	42	52
НХЛ	15	24	28	30	34	36	38

Приложение Г5. 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 [272,273].

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

Низкий риск — 0 баллов.

Промежуточный риск — 1–2 балла.

Высокий риск — 3–4 балла.

Крайне высокий — 5 и более баллов.