Клинические рекомендации

Острые лимфобластные лейкозы

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	C91.0, C91.5, C91.7, C91.9, C83.5
Возрастная группа:	взрослые
Год утверждения:	
Разработчик клинической рекомендации:	

- Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Председатель ассоциации, д.м.н. Е.Н. Паровичникова

- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"

Исполнительный директор О.В.Левковский

Список сокращений **5**
Термины и определения **7**
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) **13**
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) *13*
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) *13*
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) *13*
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем *14*
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) *14*
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) *16*
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики **17**
2.1. Жалобы и анамнез *17*
2.2. Физикальное обследование *17*
2.3. Лабораторные диагностические исследования *18*
2.4. Инструментальные диагностические исследования *32*
2.5. Иные диагностические исследования *34*
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения **42**
3.1. Основные принципы химиотерапии ОЛЛ *42*
3.2. Прогностические факторы эффективности лечения *46*
3.3. Прогностическая значимость МОБ *47*
3.4. Лечение пациентов с Ph– ОЛЛ *48*
3.5. Ph– ОЛЛ у пожилых пациентов *56*
3.6. Лечение пациентов с Ph+ ОЛЛ *57*
3.7. Особые состояния при лечении острого лимфобластного лейкоза *60*
3.8. Лимфобластные лимфомы *65*
3.9. Рецидивы Ph– ОЛЛ *67*
3.10. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток *69*

3.11. Сопроводительная терапия *71*

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 **75**

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики **76**

6. Организация оказания медицинской помощи **77**

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния) **79**

7.1. Полноценное соблюдение протоколов лечения (режима терапии) *799*

7.2. Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений *80*

7.3. Профилактика и лечение меноррагий при лейкозе *85*

7.4. Диагностика и лечение внутричерепных кровоизлияний при лейкозе *90*

7.5. Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений *96*

7.6. Диагностика и лечение неврологических проявлений *110*

7.7. Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикостероидами *124*

7.8. Профилактика, диагностика и лечение асептических остеонекрозов *127*

7.9. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений *130*

7.10. Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами *151*

7.11. Диагностика и лечение вирусных инфекцонных осложнений *178*

7.12. Профилактика инфекционных осложнений *181*

7.13 Диагностика гемотрансмиссивных инфекций *187*

7.14 Диагностика и лечение болевого синдрома *190*

Критерии оценки качества медицинской помощи **199**

Список литературы **201**

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций **220**

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций **224**

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата **227**

Приложение А3.1. Протоколы лечения ОЛЛ *227*

Приложение А3.2. Долгосрочные результаты терапии Ph-негативных ОЛЛ взрослых в

зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия 253
Приложение А3.3. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....254
Приложение А3.4. Проведение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.....374
Приложение А3.5. Рекомендации по профилактической противорвотной терапии....425
Приложение А3.6. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга 426
Приложение А3.7. Протокол выполнения спиномозговой (люмбальной) пункции у гематологических пациентов.....435
Приложение А3.8. Лечебный цитаферез и плазмаферез при гематологических заболеваниях.....446
Приложение А3.9. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов.....449
Приложение А3.10. Обеспечение сосудистого доступа 468
Приложение А3.11. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии 480
Приложение А3.12. Протоколы введения моноклональных антител у пациентов с ОЛЛ. 488
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 493
Приложение В. Информация для пациента 499
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....504
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента по версии ECOG 504
Приложение Г2. Иммунологическая классификация ОЛЛ.....504
Приложение Г3. Основные генетические аномалии при ОЛЛ.....507
Приложение Г4. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT.....508
Приложение Г5. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI 509

Список сокращений

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВОЗ классификация – классификация Всемирной организации здравоохранения

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ИТ – индукционная терапия

ИТК – тирозинкиназный ингибитор

КИ – клинические исследования

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

ЛБ – лимфома Беркитта

ЛБЛ – лимфобластная лимфома

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МОБ – минимальная остаточная болезнь

НХЛ – неходжкинские лимфомы

ОАК – общий (клинический) анализ крови

ОВ – общая выживаемость

ОЛ – острый лейкоз

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

ПР – полная ремиссия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ХТ – химиотерапия

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

CD – кластер дифференцировки

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group status) – шкала оценки состояния пациента по критериям Восточной кооперативной онкологической группы

EWALL – Европейская исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза

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

GMALL – Немецкая исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза

GRAALL – Французская исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза

MD Anderson CRC – Американская исследовательская группа онкологического научного центра имени М.Д. Андерсона

Ph+ ОЛЛ или Ph-позитивный ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, при котором определеяется транслокация t(9;22)

Ph– ОЛЛ или Ph-негативный ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, при котором не обнаруживается транслокация t(9;22)

RALL – Российская исследовательская группа по лечению острого лимфобластного лейкоза у взрослых

TdT –терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза

** – 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

Острые лимфобластные лейкозы – это гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации в Т- или В-клетках-предшественницах.

Ph-негативные острые лимфобластные лейкозы – это группа, объединяющая несколько подтипов острых лимфобластных лейкозов, при которых не обнаруживается филадельфийская хромосома (Ph-t(9;22)). В нее включены все В-клеточные и Т-клеточные острые лимфобластные лейкозы и лимфобластные лимфомы.

Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз – это вариант острого лимфобластного лейкоза, при котором методом стандартного цитогенетического исследования (G-banding) или методом FISH определяется транслокация t (9;22). Диагноз Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза не может быть основан только на методе молекулярной детекции химерного транскрипта. Цитогенетическое или FISH (метод флуоресцентной гибридизации *in situ)* исследования являются обязательными. Методом полимеразной цепной реакции определяется вариант химерного транскрипта, который в дальнейшем используется для мониторинга минимальной остаточной болезни.

Полная ремиссия – это состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови более $1{,}0 \times 10^9$/л, при количестве тромбоцитов более или равном 100×10^9/л, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста. Констатация морфологически полной ремиссии (соответственно, оценка резистентности) осуществляется либо после первой фазы индукционной терапии, либо после второй. При отсутствии полной ремиссии после завершения двух этапов индукционной терапии регистрируется рефрактерная форма острого лимфобластного лейкоза. В этой связи необходимо подчеркнуть, что у ряда пациентов после завершения второй фазы индукционной терапии на фоне восстановления кроветворения после цитостатического воздействия в ранние сроки после его завершения может определяться увеличенный процент бластных клеток (до 10–12 %). В этом случае (особенно если полная ремиссия была зафиксирована после первой фазы индукционной терапии) через неделю на фоне восстановленного кроветворения целесообразно выполнить повторную стернальную пункцию.

Полная ремиссия подразделяется на три основных типа: 1) цитогенетическая, 2) молекулярная, 3) с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда

число нейтрофилов менее 1×10^9/л, а тромбоцитов менее 10×10^9/л. Последняя категория оговаривается специально, поскольку, по ряду данных, прогноз у таких пациентов несколько хуже. При этом эксперты не рекомендуют констатировать у таких пациентов полную ремиссию. Тем не менее вне клинических исследований эту формулировку ответа применяют редко.

Частичная ремиссия (частичный ответ) – этот термин рекомендуют использовать только в клинических исследованиях I–II фазы, оценивающих противоопухолевую эффективность, токсичность, переносимость новых препаратов и определяющих оптимальные дозы этих препаратов.

Резистентная форма – эта форма заболевания, которая констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения двух фаз индукционной терапии.

Ранняя смерть – это смерть пациента в период индукционной терапии (двух фаз индукции для острых лимфобластных лейкозов). Следует подчеркнуть, что этот критерий является обобщающим для понятия гибели пациента в процессе индукционной терапии. Чаще используют термин «смерть в период индукции», что более четко отражает ситуацию, поскольку в ряде случаев смерть пациента происходит на второй фазе индукционной терапии, при этом у них была зарегистрирована полная ремиссия после первой фазы индукционной терапии. В этих случаях смерть рассматривают как смерть в консолидации или смерть после достижения полной ремиссии.

Рецидив – это состояние констатируется при обнаружении в пунктате костного мозга более 5 % бластных клеток. Рецидив заболевания не констатируется при обнаружении в очередном контрольном пунктате костного мозга более 5 % бластных клеток, но менее 10 %, в тех случаях, когда пункция костного мозга производится в ранние сроки после курса химиотерапии или использовались ростовые гемопоэтические факторы с целью сокращения периода нейтропении, при этом анализ периферической крови нормальный и отсутствуют экстрамедуллярные поражения. Вторая диагностическая пункция осуществляется через 7–10 дней после первой. Если сохраняется процент бластных клеток выше 5 или отмечается их увеличение (например, с 7 до 13 %), то констатируется рецидив.

Ранний рецидив – эта форма рецидива называется в том случае, если он регистрируется раньше, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии или на терапии после достижения ремиссии. Поздним считается тот рецидив, который возникает через полгода и более от окончания поддерживающей терапии. Рецидивом также является и внекостномозговое поражение (нейролейкемия, поражение

яичек, увеличение селезенки и т. д.) даже при отсутствии изменений в крови и костном мозге. Внекостномозговые рецидивы (особенно поражение центральной нервной системы) при использовании современных протоколов лечения встречаются приблизительно в 4–8 % случаев. Если констатирован изолированный внекостномозговой рецидив, то, кроме локальной терапии (лечение нейролейкемии, облучение/удаление яичка, удаление лейкемического очага в яичнике и т. д.), обязательно проведение и системной индукционной терапии по протоколам, предусмотренным для таких рецидивов.

Минимальная остаточная болезнь, или минимальная резидуальная болезнь – это небольшая популяция опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкемическую клетку на $10^{4–6}$ исследуемых. Основными методами детекции минимальной остаточной болезни являются проточная цитометрия и полимеразная цепная реакция. Методы стандартного цитогенетического исследования и метод FISH не используются в целях оценки минимальной остаточной болезни.

Цитогенетическая ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при этом методами стандартной цитогенетики не выявляются исходные аномалии кариотипа; кариотип должен быть нормальным, а число проанализированных метафаз должно составлять не менее 20. Цитогенетическая ремиссия – новое понятие, появившееся при регулярном использовании методов цитогенетики для исследований пунктатов костного мозга в период полной ремиссии.

Цитогенетический рецидив – это рецидив, который констатируется при наличии в пунктате костного мозга митозов с хромосомными аберрациями, которые обнаружены в дебюте заболевания на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Молекулярная ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся методом полимеразной цепной реакции молекулярных маркеров острого лейкоза с чувствительностью метода 10^{-4}. Это также новое понятие, ставшее в настоящее время ключевым. Следует отметить, что может быть достигнута цитогенетическая ремиссия, но при этом молекулярные маркеры могут еще определяться.

Молекулярный рецидив – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Важным и одним из самых точных способов оценки эффективности терапии острых лейкозов являются применение статистических методов и построение кривых

выживаемости пациентов, которым проводили то или иное лечение. Чаще всего оценивают общую, безрецидивную, бессобытийную выживаемость и вероятность сохранения полной ремиссии (или обратное понятие – вероятность развития рецидива).

Общая выживаемость. Для оценки общей выживаемости анализируют временные параметры всех пациентов, включенных в исследование. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть пациента от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива). Событие на кривой выживаемости графически отображается ступенькой, идущей вниз. Пациентов, живых во время проведения анализа, расценивают как случай и отмечают на кривой черточкой, т. е. цензурируют. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы. Больных, отказавшихся от лечения, цензурируют в день отказа от терапии.

Безрецидивная выживаемость. При оценке безрецидивной выживаемости учитывают данные только тех пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив или смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например, суицида). Цензурируют только тех пациентов, которые были живы и находились в полной ремиссии в момент проведения анализа. Больных, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия, но они отказались от лечения в ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии.

Вероятность сохранения полной ремиссии (обратное от вероятности развития рецидива). При оценке вероятности сохранения полной ремиссии учитываются данные только тех пациентов, у которых достигнута полная ремиссия. При этом точкой отсчета служит дата достижения полной ремиссии. Событием считается только рецидив заболевания. Цензурируют всех больных, кто жив в полной ремиссии в момент проведения анализа. Пациенты, умершие в период полной ремиссии от осложнений, связанных с лечением, или от других причин, цензурируют в день смерти, как больных, находившихся в полной ремиссии. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют на тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия и которые отказались от лечения в период ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии.

Вероятность сохранения полной ремиссии является тем показателем, который позволяет оценивать истинную противоопухолевую эффективность какой-либо терапии без учета таких субъективных моментов, как выхаживание пациентов от осложнений, связанных с самим лечением.

Бессобытийная выживаемость. Этот показатель оценивает выживаемость всех больных, включенных в анализ, с момента начала терапии. Событием считается ранняя летальность, факт недостижения полной ремиссии через два месяца от начала лечения, смерть в период ремиссии от осложнений химиотерапии или других причин, а также рецидив заболевания. Цензурируют только пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия в течение первых двух курсов химиотерапии, и они остаются живыми, сохраняя полную ремиссию, на момент проведения анализа.

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

Консолидация. Второй этап терапии острых лейкозов – закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта (разное количество, в зависимости от протокола). Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток.

Поддерживающее лечение – это продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на возможно остающийся опухолевый клон.

Лейкоз/лимфома Беркитта – это высокоагрессивное лимфопролиферативное заболевание из иммунологически зрелых В-клеток с преимущественно экстранодальной локализацией. Клинически выделяют 3 варианта лимфомы Беркитта: эндемический, спорадический и ВИЧ-ассоциированный.

Эндемический вариант лимфомы Беркитта – это вариант лимфомы Беркитта характерен для темнокожих детей-аборигенов экваториальной Африки и мигрантов из Африки в Новую Гвинею. 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 лимфомы Беркитта – это типичная лимфома Беркитта

по морфологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам, возникающая вне эндемичной зоны.

Иммунодефицит-ассоциированный вариант лимфомы Беркитта – это лимфома Беркитта, возникающая на фоне иммунодефицитных состояний (у пациентов с ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, у пациентов с первичными иммунодефицитами). Чаще всего встречается у ВИЧ- инфицированных пациентов, причем на ранних этапах развития (до снижения CD^{4+}-клеток).

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

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

Острые лимфобластные лейкозы (далее – ОЛЛ)/острые лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) – это гетерогенная группа злокачественных клональных заболеваний системы крови, происходящих из клеток-предшественниц гемопоэза преимущественно лимфоидной направленности дифференцировки и характеризующиеся чаще всего исходным поражением костного мозга (далее – КМ), вытеснением нормального кроветворения и вовлечением в процесс различных органов и систем организма (центральная нервная система (далее – ЦНС), яички, лимфатическая ткань любой локализации), а также возможностью исходного поражения органов лимфатической ткани без вовлечения КМ [1–5].

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

Этиология точно не установлена. Этиология и патогенез объясняются общепринятой клоновой теорией: все лейкемические клетки являются потомками одной родоначальной клетки, которая прекратила свою дифференцировку на одной из ранних стадий созревания. Из-за неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток угнетается нормальное кроветворение, образуются метастазы (лейкемические инфильтраты) вне органов кроветворения [1–5].

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

ОЛЛ может встречаться у лиц любого возраста, начиная с младенческого возраста и заканчивая пожилым, однако максимальные значения заболеваемости приходятся на детский возраст (60 % пациентов ОЛЛ моложе 20 лет) [1,2,6].

ОЛЛ является самой распространенной опухолью кроветворной ткани у детей, составляя 30 % всех злокачественных опухолей детского возраста. У пациентов моложе 15 лет ОЛЛ диагностируется в 75 % случаев всех острых лейкозов (далее – ОЛ). Пик заболеваемости ОЛЛ приходится на возраст 3–4 года, затем частота его снижается, и второй подъем, хотя не столь существенный, отмечается в возрасте 50–60 лет [1–5,7].

В РФ в 2014 г. диагноз ОЛЛ был установлен у 1731 пациента, половина из которых

– это лица моложе 18 лет [8].

Заболеваемость ОЛЛ у пациентов пожилого возраста неуклонно возрастает. Согласно данным регистров, ежегодная частота ОЛЛ увеличивается с 0,39 случая на 100 000 населения в возрасте 35–39 лет, до 2,1 случая на 100 000 населения — в возрасте ≥85 лет. Кроме того, приблизительно 30 % ОЛЛ диагностируются в возрасте ≥60 лет. Филадельфийская хромосома (Ph) определяется у 20–30 % взрослых пациентов В-ОЛЛ. В то время как Ph+ ОЛЛ составляет у детей менее 5 % всех случаев, его частота возрастает до 40 % у взрослых в возрасте 40 лет, а затем на 10 % в течение каждого последующего десятилетия жизни [9] .

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

Лимфоидный лейкоз (С91):

- С91.0 Острый лимфобластный лейкоз
- С91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых
- С91.7 Другой уточненный лимфоидный лейкоз
- С91.9 Лимфоидный лейкоз неуточненный
- С83.5 Лимфобластная (диффузная) лимфома

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

В классификации Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) ОЛЛ рассматриваются в разделе опухолей из предшественников Т- и В-лимфоцитов [3]:

- лимфобластный лейкоз/лимфома из В-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников В-клеток);
- лимфобластный лейкоз/лимфома из Т-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников Т-клеток).

Возможно равноценное использование описанных определений, и авторы классификации лишь полагают, что при 25 % и более бластных клеток в КМ целесообразно говорить об ОЛ, а при менее 25 % – об ЛБЛ. Но чаще всего эти терминологические сложности не имеют практического значения, поскольку их терапия одинакова.

В-лимфобластный лейкоз/лимфома

- В-лимфобластный лейкоз/лимфома, без специфических характеристик (NOS – not otherwise specified).
- В-лимфобластный лейкоз/лимфома с повторяющимися хромосомными аномалиями:
  - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(9:22) (q34;q11.2); *BCR/ABL;*
  - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(v;11q23); *MLL* rearranged;
  - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21) (p13;q22); *TEL/AML1(ETV6-RUNX1);*
  - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидией;
  - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией (гиподиплоидный ОЛЛ);
  - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(5;14)(q31;q32)*(IL3-IGH);*
  - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(1;19)(q23;p13.3); *E2A-PBX1*;*TCF3/PBX1);*
  - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с интрахромосомной амплификацией 21(iAMP21)
  - В-лимфобластный лейкоз/лимфома с транслокацией, вовлекающей тирозинкиназы или цитокиновый рецептор (BCR-ABL1-like ALL).

Т-лимфобластный лейкоз/лимфома

- Лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников;
- NK-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома.

Согласно классификации ВОЗ 2017 г. [3], ЛБЛ с поражением КМ и без него объединяются в единую группу «лимфобластные лейкозы/лимфомы из предшественников В- или Т-клеток». Несмотря на широко распространенную точку зрения о том, что ОЛЛ и ЛБЛ характеризуются различными клиническими проявлениями одного и того же заболевания, в процессе выполненного анализа экспрессии генов [5] было показано четкое разделение между Т-клеточной ОЛЛ и Т-клеточной ЛБЛ ввиду различия экспрессии отдельных генов. Ряд этих различий может быть обусловлен специфичными механизмами, имеющими отношение к стромальным клеткам. В то же время имеются доказательства в пользу того, что важные сигнальные пути, регулирующие рост клеток при Т-клеточных ОЛЛ и Т-клеточных ЛБЛ, могут быть различны, что частично объясняет различие клинических проявлений обоих заболеваний [5].

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

Длительность анамнеза заболевания от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Клиническая картина определяется степенью нарушения функций КМ в виде анемии, геморрагического синдрома и развитием инфекций различной степени тяжести; наличием опухолевой массы в виде органомегалии, большого количества опухолевых клеток в периферической крови, лимфоаденопатии и масс в средостении; в некоторых случаях с развитием болевого синдрома, связанного с поражением костей, с появлением клинических признаков поражения ЦНС и с поражением кожи [1,2,4,5,10,11].

Клинические проявления у пациентов с ОЛЛ очень неспецифичны и связаны с развитием тех или иных симптомов, обусловленных вытеснением опухолевыми клетками нормального кроветворения. Основные симптомы заболевания – слабость, лихорадка, не связанная с инфекцией, оссалгии и артралгии, геморрагический синдром. Инфекционные осложнения встречаются нечасто, и в основном в тех случаях, когда число нейтрофилов не превышает $0{,}2 \times 10^9$/л. У 1 % пациентов отмечаются головные боли, тошнота, рвота, чаще всего при вовлечении ЦНС [12].

ЛБЛ чаще встречается у мужчин (61–75 %). У большинства (58–95 %) пациентов на момент постановки диагноза заболевание имеет III–IV стадию. У значительной доли пациентов определяются лихорадка, ночная потливость и снижение массы тела (16–48 %), а также повышение активности лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ) (48–84 %). Частота первичного поражения ЦНС аналогична данному показателю при ОЛЛ (0–10 %). Пациенты с Т-клеточной ЛБЛ имеют более молодой возраст по сравнению с пациентами с В-клеточной ЛБЛ [13], более высокую частоту поражения лимфоузлов средостения и КМ, а также IV стадию заболевания, в то время как экстранодальное поражение встречается чаще при В-клеточных ЛБЛ [14]. В противоположность ОЛЛ при ЛБЛ параметры периферической крови, в частности концентрация гемоглобина и количество тромбоцитов в целом, приближаются к нормальным значениям, что свидетельствует о потенциально более высоком костно-мозговом резерве и лучшей переносимости химиотерапии (далее – ХТ).

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 уровня достоверности доказательств *(далее – УДД) и уровня убедительноси рекомендаций (далее – УУР)) по причине отсутствия, посвященных им КИ. 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.*

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуются** всем пациентам пациентам при постановке диагноза, ежедневно в процессе лечения тщательный сбор анамнеза и жалоб заболевания с уточнением терапии, которая проводилась в связи с данным заболеванием и ранее по поводу других заболеваний, а также подробное описание жалоб пациентов для верификации диагноза [1,2,4,5].

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

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуются** всем пациентам при постановке диагноза, ежедневно в процессе лечения при физикальном осмотре измерение роста и массы тела, температуры тела; оценка состояния кожных покровов, костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; наличие гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы для верификации диагноза [1,2,4,5] .

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

Комментарии: *при физикальном обследовании могут обнаруживаться различной степени выраженности бледность кожных покровов, петехиальные высыпания, синяки, кровоточивость десен, повышение температуры тела, лимфоаденопатия, в том числе увеличение небных миндалин, спленомегалия, гепатомегалия, увеличение размеров почек,*

болезненность при поколачивании костей. Вовлечение кожи при ОЛЛ бывает редко, и если диагностируется, то ассоциируется с пре-В-иммунофенотипом [11].

- **Рекомендуется** всем пациентам оценить соматический статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (далее – ECOG) с целью определения необходимого объема и экстренности медицинской помощи (приложение Г1) [15,16].

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

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам при постановке диагноза для верификации диагноза, во время лечения для оценки динамики на фоне терапии 2–3 раза в неделю выполнение общего (клинического) анализа крови (далее – ОАК) с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа тромбоцитов [1,2,4,5].

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

Комментарии: *при диагностике ОЛЛ у части пациентов показатели крови могут быть нормальными. Число лейкоцитов может варьировать от 0,5 × 10^9/л до 700 × 10^9/л; увеличение числа лейкоцитов выше 10,0 × 10^9/л отмечается у 60 % пациентов, выше 100,0 × 10^9/л – у 10 %; тромбоцитопения менее 50,0 × 10^9/л определяется у 60 % пациентов.*

- **Рекомендуется** всем пациентам при постановке диагноза для определения объема опухолевого поражения, вероятности развития синдрома лизиса опухоли, а также всем пациентам во время лечения 2 раза в неделю с целью динамики изменений на фоне терапии и выявления осложнений выполнить анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, белковые фракции, мочевина, креатинин, билирубин, аспартатаминотранфераза (далее – АСТ), аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ), ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций, глюкоза) [1,2,4,5,17,18].

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

Комментарии: *дополнительно при наличии показаний на любом этапе диагностики и лечения ОЛЛ могут исследоваться другие показатели крови: определение изоферментов щелочной фосфатазы в крови, панкреатической амилазы в крови, соотношения белковых фракций методом электрофореза, железа сыворотки крови, трансферрина сыворотки крови, уровня иммуноглобулинов в крови, уровня эритропоэтина крови, уровня*

парапротеинов в крови, уровня кальцитонина в крови, тропонинов I, T в крови, прокальцитонина в крови, фолиевой кислоты в сыворотке крови фолиевой кислоты в эритроцитах, исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга), тесты тубулярной реабсорбции, и другие.

- **Рекомендуется** всем пациентам при постановке диагноза для определения вероятности развития тяжелых коагуляционных нарушений, как геморрагических, так и тромботических, а также всем пациентам во время лечения 2 раза в неделю, особенно в период введения аспарагиназы**, с целью выявления осложнений на фоне терапии выполнить исследование свертывающей системы крови (активированное частичное тромбопластиновое время (далее – АЧТВ), протромбиновый индекс по Квику, тромбиновое время, фибриноген) для определения вероятности развития тяжелых коагуляционных нарушений, как геморрагических, так и тромботических [19–22].

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

Комментарии: ***п****ри наличии показаний исследуются другие параметры коагуляции (исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови, протеина С в крови, протеина S в крови, антитромбина III, и другие).*

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить исследование общего (клинического) анализа мочи с целью исключения поражения почек [1,2,4,5,23].

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОЛЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3–6 месяцев определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus HIV 2*) в крови для

уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии, и определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови для исключения сопутствующей патологии [1,2].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОЛЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3–6 месяцев выполнять определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови и антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови и, при необходимости, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и гепатита С (Hepatitis C virus) в целях уточнения риска реактивации вирусного гепатита и, в случае необходимости, ее профилактики [24,25].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ по показаниям с целью уточнения риска и в случае необходимости профилактики реактивации вирусного гепатита В выполнение развернутого вирусологического исследования для выявления маркеров вирусов гепатита В, которое должно включать определение [1,2]:
    - антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови;
    - антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови;
    - антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В в крови;
    - ДНК вируса гепатита В в крови методом полимеразной цепной реакции (качественное исследование).

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

- **Рекомендуется** всем пациентам исследование микробиоценоза кишечника (мазка из прямой кишки) с целью выявления колонизации нестерильных локусов патогенной флорой [26].

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

- **Рекомендуется** пациентам при подозрении и при установленном ОЛЛ, в процессе лечения по показаниям**,** выполнение необходимых исследований и проб для гемотрансфузии, включающих [27]:
    - всем пациентам:

        - определение основных групп по системе AB0;
        - определение антигена D системы Резус (резус-фактор);
        - определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy;
        - проба на совместимость перед переливанием компонентов крови;
        - определение фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k и определение антиэритроцитарных антител;
    - при необходимости:
        - определение HLA-антигенов;
        - определение содержания мембранных иммуноглобулинов;
        - определение содержания антилейкоцитарных антител;
        - определение содержания антитромбоцитарных антител;
        - определение содержания антитромбоцитарных антител к антигенам эритроцитов в сыворотке крови.

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

Комментарии: назначение необходимых исследований и проб, а также в*ыбор 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» (2018г), Постановления от 22.06.2019 г. N 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», другими нормативными актами (см. Приложение А3.9).*

- **Рекомендуются** всем пациентам получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата с целью верификации диагноза и

определения прогноза пациентов [1,2,4,5,11].

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

Комментарии: *диагноз ОЛ устанавливают при обнаружении в КМ 20 % и более бластных клеток. Однако для ОЛЛ из клеток-предшественников лимофпоэза и для ЛБЛ из тех же клеток-предшественников существует иное общепринятное определение: диагноз ОЛЛ (В-клеточного или Т-клеточного) устанавливают при обнаружении 25 % и более бластных клеток в КМ. Если процент бластных клеток в КМ менее 25 % или бластные клетки отсутствуют в КМ, но присутствуют в иных очагах поражения (лимфатические узлы любой локализации, тимус, кожа, и т. д.), то устанавливают диагноз Т- или В-ЛБЛ* [1,2,4,5].

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить цитохимическое исследование препарата КМ (бластных клеток КМ) с целью верификации диагноза [28,29].

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

Комментарии: *при цитохимическом исследовании лимфоидные бласты часто содержат PAS-положительные гранулы, они негативны в реакции на миелопероксидазу и на другие миелоидные цитохимические реакции. Нередко при выполнении цитохимического исследования бластные клетки определяют как недифференцируемые, поэтому ключевым методом диагностики ОЛЛ является иммунофенотипирование. Например, Т-клеточные бластные элементы чаще бывают PAS-негативны, в них выявляются кислая фосфатаза, неспецифическая эстераза в форме крупных одиночных гранул в цитоплазме, в отличие от лимфобластов В-линии, где продукт реакции располагается в виде мелких гранул* [1,2].

- **Рекомендуется** выполнить патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала очага поражения (опухолевого образования), в том числе с применением иммуногистохимических методов, у пациентов без поражения КМ с целью точной верификации диагноза [30].

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

- **Рекомендуется** у всех пациентов с подозрением на ЛБЛ выполнять патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфоузла или другого очага поажения с применением иммуногистохимических методов с целью оценки субтипов ЛБЛ, а также сохранять биопсийный материал для последующего выполнения молекулярно-генетических исследований, что позволит

разработать новые таргетные стратегии терапии [14].

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

Комментарии: *иммунофенотипические характеристики приблизительно 80 % ЛБЛ характеризуются экспрессией Т-клеточных маркеров, в отличие от ОЛЛ, при котором >70 % относятся к В-клеточным. Среди всех ЛБЛ доминирует Т-клеточный субтип. Иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток при Т-ЛБЛ позитивны по следующим маркерам: TdT, CD7 и цитоплазматическая CD3; вариабельны CD1a, CD2, CD4, CD5, CD8; может быть коэкспрессия CD4 и CD8, CD10 +/–; редко определяется коэкспрессия миеломаркеров CD13; 33; 117. В трети Т-ЛБЛ выявлены транслокации с участием генов Т-клеточных рецепторов (α, β, γ, δ) и различных партнерских генов, включая MYC, TAL1, HOX11 и др.*

Иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток при В-ЛБЛ позитивны: по TdT (ядерная окраска), HLA-DR, CD19 и цитоплазматической (cyt)CD79a; CD20 и CD22 вариабельны. Иногда в цитоплазме определяются легкие цепи иммуноглобулина (cyt-μ). Поверхностные иммуноглобулины чаще отсутствуют, однако их обнаружение не исключает диагноза В-ЛБЛ; CD45 может быть негативен. Молекулярно-генетические особенности охарактеризованы мало, не имеют прогностического значения.

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ с целью верификации диагноза [31,32].

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

Комментарии: *иммунофенотипирование выполняют с помощью мультипараметрической проточной цитофлуориметрии (обычно как минимум 3- или 4-цветной). Его используют для более четкого определения принадлежности бластных клеток к той или иной линии клеточной дифференцировки после установления морфологического диагноза ОЛЛ. Иммунофенотипическая характеристика бластных клеток при ОЛЛ представлена в приложении Г2. ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов (70–80 % случаев) могут классифицироваться на четыре группы, в зависимости от экспрессии антигенов дифференцировки В-клеток, а также цитоплазматических и поверхностных иммуноглобулинов (Ig). ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов (20–30 % случаев) также могут делиться на 4 группы в зависимости от уровня зрелости тимоцита и экспрессии антигена CD1a Т-ОЛЛ, могут дополнительно классифицироваться в*

зависимости от субтипа рецептора Т-клеток (TCR). В ряде случаев бластные клетки имеют одновременно лимфоидные и миелоидные маркеры. В последней классификации ВОЗ (2017 г.) [3] эти случаи определяются как смешанный фенотип ОЛ (MPAL) (В-/миелоидный, Т-/миелоидный). При отсутствии экспрессии маркеров, специфичных для лимфоидного или миелоидного ростков, устанавливают диагноз «недифференцированный лейкоз».

В классификации ВОЗ 2016 отдельно выделяется ***Т-лимфобластный лейкоз из ранних предшественников (early T-precursor (ETP-ALL)****. Бластные клетки при ETP имеют признаки миелоидных и стволовых клеток, иммунофенотип должен соответствовать определенным критериям:*

- *Т-линейная направленность (cyCD3+CD7+)*
- *CD1a и CD8 отрицательные (<5%)*
- *CD5 позитивны менее 75% бластов, слабая экспрессия антигена.*
- *позитивен хотя бы один из следующих маркеров: CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, CD65.*

В случае яркой и более мономорфной экспрессии CD5 (≥75%), но выполнении остальных критериев Т-лимфобластного лейкоза из ранних предшественников, устанавливается диагноз ***near-ETP-ALL****, что можно перевести как «подобный-ETP-ALL».*

Приблизительно 80 % ЛБЛ характеризуются экспрессией Т-клеточных маркеров в отличие от ОЛЛ, при котором >70 % относятся к В-клеточным. Поэтому среди всех ЛБЛ доминирует Т-клеточный субтип.

Иммуноморфологические характеристики опухолевых клеток при Т-ЛБЛ: позитивны терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза (далее – TdT), CD7 и цитоплазматическая CD3; вариабельны CD 1a, CD2, CD4, CD5, CD8; может быть коэкспрессия CD4 и CD8, CD10 +/–; редко определяется коэкспрессия миеломаркеров CD 13; 33; 117. В трети Т-ЛБЛ выявлены транслокации с участием генов Т-клеточных рецепторов (α, β, γ, δ) и различных партнерских генов, включая MYC, TAL1, HOX11 и др.

Иммуноморфологические характеристики опухолевых клеток при В-ЛБЛ: позитивн: TdT (ядерная окраска), HLA-DR, CD 19 и цитоплазматическая (cyt)CD79a; CD20 и CD22 вариабельны. Иногда в цитоплазме определяются легкие цепи иммуноглобулина (cyt-μ). Поверхностные иммуноглобулины чаще отсутствуют, однако их обнаружение не исключает диагноза В-ЛБЛ; CD 45 может быть негативен.

- **Рекомендуется** всем пациентам при первичной диагностике ОЛЛ, по показаниям – на любом этапе во время/после лечения, а также при обследовании по поводу

диагностированного рецидива ОЛЛ выполнить цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата КМ с целью определения группы риска и верификации диагноза [33].

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

Комментарии: *стандартное цитогенетическое исследование является необходимым компонентом диагностических процедур у пациента с подозрением на ОЛ. Для определения кариотипа достоверным считается только исследование как минимум 20 метафаз. Аномалии в кариотипе могут устанавливаться и на основании исследования клеток периферической крови. Хромосомные аномалии при ОЛЛ могут быть разделены на количественные или структурные, ассоциирующиеся с количественными аномалиями, либо являющиеся изолированными. Гиперплоидия представляет собой приобретение дополнительных хромосом таким образом, что общее число хромосом в одной клетке становится больше 46. При ОЛЛ этот процесс, как представляется, не является случайным. Гиперплоидия обнаруживается в 5–15 % случаев ОЛЛ у взрослых, и ее ассоциация с благоприятным прогнозом менее очевидна, нежели при ОЛЛ у детей, когда гиперплоидность обнаруживается приблизительно в трети случаев. Гипоплоидия (количество хромосом меньше 46) обнаруживается в 2–8 % случаев ОЛЛ и ассоциируется с неблагоприятным исходом. Большинство хромосомных аномалий, обнаруживающихся при ОЛЛ, являются структурными и обычно представляют собой транслокации. Идентифицировано более 30 различных неслучайных транслокаций. Специфические хромосомные перестройки являются независимыми диагностическими и прогностическими маркерами и служат для выбора тактики терапии. При отсутствии поражения КМ, которое бывает у пациентов с ЛБЛ, цитогенетическое исследование должно быть выполнено на субстрате биопсированного опухолевого образования.*

- **Рекомендуется** выполнить цитогенетическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей или КМ с применением метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для определения транслокации t(9;22) (q34;q11) – BCR-ABL и t(4;11) – MLL-AF4 у всех пациентов с В-клеточными ОЛЛ и ОЛ смешанного фенотипа, особенно у тех, у кого метод стандартной цитогенетики оказался неинформативным, для уточнения диагноза, дифференциальной диагностики и выработки тактики лечения [34].

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

Комментарии: *преимуществом метода FISH является возможность исследовать десятки и сотни не только делящихся клеток, но и тех, что находятся в интерфазе. Но необходимо иметь в виду, что метод FISH позволяет анализировать только те участки хромосом, для выявления которых имеются молекулярные зонды, а не весь хромосомный набор целиком. Метод позволяет быстро, в течение максимум 2 дней, выявить искомые поломки. Детекция t(9;22) (q34;q11) – BCR-ABL и t(4;11) – MLL-AF4 во время проведения предфазы определяет всю дальнейшую терапевтическую тактику. Стандартное цитогенетическое исследование является единственным методом, позволяющим анализировать весь хромосомный набор клетки целиком. Однако его выполнение требует достаточно длительного времени; кроме того, в ряде случаев констатируется отсутствие делящихся клеток (митозов). В этих случаях целесообразно выполнять* исследование методом флуоресцентной гибридизации in *situ* (далее – *FISH-исследование) на ключевые перестройки t(9;22) (q34;q11) – BCR-ABL и t(4;11) – MLL-AF4 при В-ОЛЛ.*

Характерной для Ph+ ОЛЛ является реципрокная транслокация t(9;22)(q34;q11), приводящая к слиянию гена BCR (области кластера точки разрыва) хромосомы 22 с геном ABL (тирозинкиназы Абельсона) хромосомы 9. При стандартном цитогенетическом исследовании это приводит к укорочению хромосомы 22, что получило название филадельфийской хромосомы; данное изменение может также определяться при флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Дополнительные хромосомные аберрации, представленные 2-й Ph-хромосомой (+der(22)t(9;22)), аномалией короткого плеча хромосомы 9, моносомией 7-й хромосомы и трисомией 8-й хромосомы встречаются в от 10 до 79 % случаев Ph+ ОЛЛ и являются фактором негативного прогноза, обусловливая уменьшение безрецидивной выживаемости (далее – БРВ) и увеличением частоты рецидивов.

Основной целью первичной дифференциальной диагностики является дифференцирование Ph+ ОЛЛ с лимфоидным бластным кризом хронического миелолейкоза (далее – ХМЛ), в пользу которого могут свидетельствовать наличие в анамнезе ХМЛ, базофилии или эозинофилии КМ либо гигантская спленомегалия. Основным дифференциальным критерием является выявление транскрипта $p190^{BCR\text{-}ABL}$*, что обычно позволяет исключить ХМЛ.*

- **Рекомендуется** выполнить молекулярно-генетическое исследование точечных мутаций гена *BCR-ABL* (химерный ген, образованный слиянием области кластера разрывов на 22-й хромосоме и гена тирозин-киназы Абельсона на 9-й хромосоме);

молекулярно-генетическое исследование минимальной остаточной болезни при лейкозах при помощи пациент - специфичных праймеров (молекулярно-генетические исследования на наличие химерных генов *c-MYC-IgH*, *MLL-AF4* и других, в зависимости от ранее выявленных цитогенетических поломок), с целью дальнейшего мониторирования эффективности ХТ и оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) в рамках КИ всем пациентам с В-клеточным ОЛЛ [35–37].

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

Комментарии: *детекция химерных генов BCR-ABL, c-MYC-IgH, MLL-AF4 необходима с целью мониторинга противоопухолевого ответа и принятия терапевтических решений. Молекулярное исследование других многочисленных поломок является в настоящее время за рубежом одним из ключевых методов стартификации пациентов на группы риска. Детекция химерных транскриптов, мутации генов, перестройки и дупликации генов доступны только в больших исследовательских центрах. На молекулярно-генетическом уровне транскрипт bcr-abl может определяться посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Расположение точки разрыва в гене BCR приводит к тому, что белок* $p190^{BCR\text{-}ABL}$ *выявляется в 66,3 % случаев Ph+ ОЛЛ, также у данных пациентов часто определяется белок* $p210^{BCR\text{-}ABL}$ *(31,2 %). В остальных случаях определяются транскрипты обоих типов либо атипичные транскрипты.*

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить молекулярно-генетическое исследование Т-клеточной клональности (по генам бета-, гамма- и дельта-цепей Т-клеточного рецептора) или молекулярно-генетическое исследование В-клеточной клональности (по генам IgH, IgK, IgL) в аспирате КМ на Т-или В-клеточную клональность с целью дальнейшей оценки молекулярного ответа и верификации диагноза при сложных диагностических случаях [38].

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

Комментарии: *с молекулярной точки зрения все случаи ОЛЛ развиваются из клеток-предшественников В- или Т-лимфоцитов, поэтому все они демонстрируют клональные перестройки генов тяжелых цепей Ig и/или генов TCR. Этот феномен позволяет определять пациент-специфические перестройки и использовать их в качестве молекулярного маркера заболевания при мониторинге МОБ. Помимо пациент-*

специфических маркеров, ОЛЛ имеют большое количество генетических и молекулярных перестроек, мутаций, в которых участвуют различные гены. Перечень основных молекулярно-генетических аномалий, идентифицированных при ОЛЛ у взрослых и детей и используемых в настоящее время при молекулярной диагностике, приведен в приложении Г2. Данный перечень не является полным и представляет собой компромисс между современным и более адекватным молекулярным методом выявления или исключения аномалии и наиболее часто используемой методикой.

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить спинномозговую пункцию с цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости (микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере) для исключения/подтверждения вовлечения ЦНС [12,39]. Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости необходимо выполнять всем пациентам при цитозе ≥ 5/мкл. Рекомендуется с целью повышения точности анализа использовать для приготовления цитологических препаратов ликвора цитологическую центрифугу.

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

Комментарии: *при всех вариантах ОЛЛ высока вероятность вовлечения оболочек головного мозга. Поэтому всем пациентам показано выполнение диагностической люмбальной пункции с морфологическим исследованием ликвора. Если уровень тромбоцитов не удается повысить до 30×10^9/л и выше, от пункции можно воздержаться до восстановления показателей тромбоцитов после курса. Если у пациентов определяется лейкоцитоз выше 30×10^9/л, то первую люмбальную пункцию следует отложить до редукции числа лейкоцитов менее 10×10^9/л.*

- **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике нейролейкемии увеличить частоту спинномозговых пункций и выполнять их в среднем 1 раз в 3 дня до получения трех люмбальных пункций без бластных клеток в ликворе, затем частоту пункций можно снизить до 1 пункции в неделю во время индукции (во время дальнейших этапов терапии люмбальные пункции выполняются в соответствии с протоколом) для контроля динамики заболевания на терапии [1,2,4,5].

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

Комментарии: *в рамках общей программы ХТ всем пациентам с ОЛЛ необходима терапия поражения ЦНС. В отсутствие профилактики поражения мозговых оболочек*

рецидивы в ЦНС в течение нескольких месяцев с момента регистрации ПР возникают приблизительно у трети пациентов. Рецидив в ЦНС при ОЛЛ у взрослых характеризуется неблагоприятным прогнозом, поскольку за ним обычно следует гематологический рецидив. При этом подходы к лечению поражения ЦНС и его профилактике различаются и учитывают характеристики пациента, его возраст и другие прогностические факторы.

- **Рекомендуется** у всех выделять и сохранять первичную ДНК или РНК из клеток КМ пациентов в биобанке или направлять материал на хранение в лаборатории федеральных центров для возможности последующего выполнения молекулярных исследований [40].

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

Комментарии: *сохранение первичного биологического материала (ДНК, выделенная из костно-мозговых клеток, или замороженные клетки) для выполнения в будущем молекулярных исследований, позволяющих четко определить группы риска.*

- **Рекомендуется** всем пациентам, у которых при стернальной пункции не получен диагностический материал (так называемый «сухой пунктат»), получение гистологического препарата КМ (трепанобиопсия) и цитологическое и иммуноцитохимическое исследование отпечатков трепанобиоптата КМ с морфологическим и цитохимическим исследованиями бластных клеток с целью верификации точного диагноза [29,30].

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

- **Не рекомендуется** выполнять пункционную (аспирационную) биопсию очага поражения (опухолевого экстрамедуллярного образования) в связи с малой информативностью исследований данного материала [1,2]

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ при проведении пункции любого органа и ткани и/или аспирации биологического материала выполнение исследований пунктата/аспирата для дифференциальной диагностики специфического лейкозного и иного типа поражения [1,2]
    - Цитологическое исследование и просмотр цитологического препарата
    - Иммуноцитохимическое исследование биологического материала (включая по показаниям цитохимическое исследование препарата крови;

иммуноцитохимическое исследование с моноклональными антителами материала на антигены дифференцировки лимфоидных клеток (CD); иммуноцитохимическое исследование с моноклональными антителами материала из различных тканей и органов для выявления метастазов опухоли (онкомаркеры-цитокератины, nm 23, SCC, РЭА и другие).

- Иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров гемобластозов
- Исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии
- Исследование популяций лимфоцитов

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ при проведении пункции с получением эксудата (жидкого биологического материала) выполнение дополнительных исследований для дифференциальной диагностики специфического лейкозного, инфекционного и иного типа поражения [1,2]:
  - При исследовании спинномозговой жидкости (ликвора):
    - Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)
    - Определение крови в спинномозговой жидкости
    - Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости
    - Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости
    - Тесты на аномальный белок в спинномозговой жидкости

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ при проведении биопсии любого органа и ткани выполнение макроскопического исследования удаленного операционного материала, патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала биоптата, в том числе, с применением иммуногистохимических методов, для дифференциальной диагностики специфического лейкозного поражения и иного типа поражения биопсированного органа, ткани [1,2].

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

Комментарии: *наиболее часто выполняется биопсия очага поражения кожи, костного мозга (трепанобиопсия), лимфоузла. Однако по показаниям может выполняться биопсия любого органа и ткани, в том числе, слизистой полости рта, слизистой оболочки полости носа, тканей легкого, опухоли средостения, селезенки, печени, пищевода, желудка, толстой кишки, молочной железы, кости, женских половых органов, предстательной*

железы, мужских половых органов, мочевого пузыря, почки, тканей забрюшинного пространства.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ на любом этапе диагностики и лечения по показаниям выполнять исследование кала на скрытую кровь для исключения кишечного кровотечения как осложнения цитопении [1,2].

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

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала специфической терапии и в ходе лечения с частотой от 1 раза в неделю до ежемесячного (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение электрокардиографического исследования (далее – ЭКГ) и эхокардиографии (далее – ЭхоКГ) для выявления сопутствующей кардиологической патологии и профилактики или лечения возможных кардиологических осложнений или сердечной коморбидности [41].

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнение компьютерной томографии (далее – КТ) и/или магнитно-резонансной томографии головы, органов грудной и брюшной полостей, а также других областей по показаниям, для выявления возможных очагов поражения и сопутствующей патологии [42].

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

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

органов таза у мужчин, головного мозга, органов брюшной полости, органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, забрюшинного пространства

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнение ультразвукового исследования (далее – УЗИ) периферических и внутрибрюшных лимфоузлов, органов брюшной полости, органов малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин для выявления сопутствующей патологии [1,2,5,13,14].

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ на любом этапе диагностики и лечения при наличии клинических показаний проведение необходимых инструментальных исследований (ларингоскопия, бронхоскопия, трахеоскопия, торакоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, цистоскопия и других) для уточнения типа поражения и контроля лечения [1,2].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ЛБЛ при оценке эффективности лечения сравнивать размеры поражения до начала терапии и после на всех этапах химиотерапевтического воздействия (по снимкам КТ- или УЗИ-исследования очага поражения) [13,14].

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

- **Рекомендуется** пациентам при наличии клинических симптомов поражения желудочно-кишечного тракта выполнение эзофагогастродуоденоскопии для оценки состояния слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, обнаружения возможного источника кровотечения [14,43].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности

доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам при наличии клинических симптомов поражения органов дыхания (дыхательной недостаточности, обусловленной обширной пневмонией, кровохарканья) выполнение бронхоскопии для оценки состояния слизистой оболочки трахеи, бронхов, обнаружения источника кровотечения [44].

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

- **Рекомендуется** пациентам с диагностированной ЛБЛ применение позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) для стадирования заболевания [45].

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

Комментарии: *у многих пациентов с ЛБЛ, имеющих массивное поражение медиастинальных лимфоузлов исходно, после завершения ИТ при рентгенографии или КТ остаются резидуальные образования. Целью дополнительных диагностических процедур является получение ответа на вопрос, представляют ли эти образования участки некротической или рубцовой ткани, либо содержат жизнеспособные опухолевые клетки. Лучевые методы исследования, в частности ПЭТ/КТ, вероятно, полезны при стадировании заболевания. Было показано, что позитивные результаты ПЭТ/КТ позволяют с высокой вероятностью прогнозировать резидуальное или рецидивное поражение при НХЛ* [95].

2.5. Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнение женщинам репродуктивного возраста теста на беременность (исследование хорионического гонадотропина человека) с целью выявления беременности [1,5].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ/ЛБЛ из группы высокого риска и при рецидиве заболевания, а также их сиблингам определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора КМ [46,47].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ при наличии показаний и определении сопутствующей патологии (с коморбидностью, которая может повлиять на выбор

программы противоопухолевой терапии), на любом этапе диагностики и лечения консультации соответствующего врача-специалиста (врача-хирурга, врача-сердечно-сосудистого хирурга, врача-кардиолога, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-оториноларинолога, врача-офтальмолога, врача-уролога, врача-нефролога, врача-колопроктолога, врача-эндокринолога, врача-пульмонолога, врача-фтизиатра, врача-гастроэнтеролога, врача-дерматовенеролога врача-стоматолога-терапевта, врача-стоматолога-хирурга, врача-травматолога-ортопеда, врача-психиатра и др. - первичный и повторный прием) [1,2,4,5].

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

- **Рекомендуется** консультация врача-акушера-гинеколога для женщин и уролога для мужчин с целью выявления соматического статуса пациентов и решения вопроса о необходимости овариопротекции или криоконсервации гамет (ооцитов, сперматозоидов) [1,2,4,5].

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

Комментарии: *невыполнение указанных процедур и методов обследования возможно только в крайних случаях, когда пациент находится в терминальном состоянии при поступлении в специализированное учреждение или его соматический статус таков, что никакого специфического лечения выполняться не будет – только паллиативное, или, если пациент отказывается от обследования и лечения, что должно быть задокументировано в истории болезни*.

- **Рекомендуется** беременным женщинам выполнять полный объем диагностических исследований при ОЛЛ, как и у небеременных, кроме выполнения стандартных рентгенологических методов обследования (см. клинические руководства по ведению беременных пациенток) [1,48].

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

Комментарии: *с диагностической целью при беременности целесообразно применение магнитно-резонансной томографии и УЗИ, в том числе легочной ткани.*

- Всем пациентам с ОЛЛ с учетом возможной интенсивной трансфузионной / гемотрансфузионной терапии перед началом и в процессе лечения **рекомендуется** консультация врача-анестезиолога-реаниматолога для оценки сосудистого доступа и при показаниях установления центрального венозного катетера [1,2].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, при подозрении на развитие или при развитии инфекционных осложнений выполнение необходимых для диагностики очага инфекции процедур осбледования (УЗИ, КТ, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность; микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены; микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из полости рта; исследование микробиоценоза кишечника (дисбактериоз) для уточнения характера инфекции и выработки адекватной тактики лечения [26,49–51].

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

Комментарии: *инфекции являются одними из ведущих осложнений при лечении ОЛЛ, особенно на этапах индукции и консолидации ремиссии, в период нейтропении. Инфекционные осложнения учащаются при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима. Инфекционные осложнения у пациентов с гематологическими заболеваниями характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса, и требует применения комплекса лабораторных исследований для диагностики инфекционных осложнений и особых подходов к их терапии, которые отличаются от тактики лечения инфекционных проявлений у пациентов без онкогематологического заболевания. Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений, является нейтропения (нейтрофилы < $0,5x10^9$/л) или лейкопения (лейкоциты ≤ $1,000x10^9$/л), а также темп снижения количества нейтрофилов и длительность нейтропении. Риск развития инфекций возрастает при повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III-IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК).*

При ОЛЛ могут развиваться различные вирусные, бактериальные, грибковые инфекционные осложнения, в том числе, оппортунистические инфекции, своевременная диагностика и лечение которых является важнейшим компонентом успешного лечения пациентов. Диагностические исследования включают необходимые исследования лучевой диагностики (КТ и магнитно-резонансная томография вовлеченнных областей, в том

числе, по показаниям - компьютерная томография головного мозга); эндоскопические, пункционные и биопсийные исследования (в том числе, по показаниям - бронхо-альвеолярный лаваж, пункция плевральной полости, спинномозговая пункция); лабораторные исследования (в том числе, по показаниям - исследование кислотно-основного состояния и газов крови, исследование уровня прокальцитонина в крови), посевы и другие микробиологические (культуральные) я, молекулярно-биологические, микроскопические и иные бактериологические исследования на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (в том числе, аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы), пнвмоцисты, микоплазму, легионеллу, микобактерии туберкулеза, грибы (дрожжевые и мицелильные), клострид ии, и другие.

- Всем пациентам с ОЛЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, по показаниям для исключения очага поражения головного мозга с патологической электрической активностью **рекомендуется** выполнение электроэнцефалографии [1,2].

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

- Всем пациентам с ОЛЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, по показаниям для исключения очага поражения или развития осложнения **рекомендуется** выполнение рентгенографии пораженной области [1,2].

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

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

Динамическая оценка эффективности терапии

- **Рекомендуется** всем пациентам на этапах индукции и консолидации контрольное исследование КМ (получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата) выполнять перед началом каждого последующего этапа (оптимально) либо 1 раз в 2 месяца (не реже!) с целью верификации статуса пациента по заболеванию (ремиссия, резистентность, рецидив, прогрессия) [1,2,4,5,11].

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

- **Рекомендуется** пациентам на фоне поддерживающей терапии повторять получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет и в дальнейшем, после снятия с лечения, каждые полгода до 3 лет наблюдения с целью верификации статуса пациента по заболеванию (ремиссия, рецидив) [1,2,4,5,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *стандартизованные временные точки взятия КМ необходимы при мониторинге МОБ. Мониторинг МОБ является ключевым исследованием во всех современных протоколах лечения ОЛЛ. В России, где в КИ включается минимальное число пациентов, рекомендовать стандартизованный мониторинг МОБ и принимать терапевтические решения в зависимости от получаемых показателей представляется преждевременным. Это связано с тем, что в большинстве случаев программы терапии ОЛЛ модифицируются, не соблюдаются принципы «доза – интенсивность», интервалы, в ряде случаев отсутствуют предусмотренные конкретным протоколом препараты. Определение МОБ необходимо для решения вопроса о целесообразности выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (далее – алло-ТГСК). Поэтому представляется разумным всех пациентов с ОЛЛ, которые не включены в контролируемые КИ, рассматривать в качестве кандидатов для трансплантации алло-ТГСК, особенно если речь идет о родственной трансплантации.*

Вопреки сомнительной в условиях РФ рекомендации мониторировать МОБ у пациентов с Ph-негативными ОЛЛ, мониторинг МОБ у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ является ключевым условием лечения для ВСЕХ (!) пациентов и в условиях РФ, поскольку это напрямую связано с требованием рекомендаций по смене тирозинкиназного ингибитора (далее – ИТК) в случае недостижения молекулярного ответа [1,2,52].

МОБ

В настоящее время стандартом мониторинга эффективности лечения ОЛЛ стал мониторинг остаточной опухолевой популяции клеток (МОБ) с помощью методов проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических методов. Указанные методы обладают высокой чувствительностью (обнаруживается 1 лейкемическая клетка на 10^{4-6} нормальных гемопоэтических клеток) и с их помощью можно отслеживать в динамике

судьбу лейкемического клона. Обнаружение МОБ после цитостатического воздействия является самым мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, свидетельствующим о необходимости изменения терапевтической тактики и применения в программе лечения алло-ТГСК.

Методы оценки МОБ

Разработано несколько методов оценки МОБ при ОЛЛ. Эти методы отличаются по трудоемкости, временным затратам, применимости в отдельных ситуациях, чувствительности, стоимости и некоторым другим аспектам. Самое важное в исследовании МОБ – это многократное исследование, оценка в динамике, с течением времени.

Как уже отмечалось ранее, методы детекции и мониторинга МОБ позволяют оценивать эффективность проводимого лечения на молекулярном уровне. Оценка МОБ осуществляется ТОЛЬКО у пациентов, у которых получена полная клинико-гематологическая ремиссия.

- **Рекомендуется** мониторинг МОБ осуществлять методом проточной цитометрии и/или методом ПЦР, то есть теми методами, у которых чувствительность составляет не менее 10^{-4} (т. е. возможность определить одну опухолевую клетку на 10 000 нормальных) [53,54].

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

Комментарии: *не рекомендуется осуществлять мониторинг МОБ методом FISH и методом стандартного цитогенетического исследования. При оценке МОБ у пациента необходимо пользоваться только одним из методов для принятия терапевтических решений, при этом мониторинг должен осуществляться с первых дней терапии и выполняться в одной лаборатории. Анализ МОБ выполняется в образцах КМ.*

Временные точки мониторинга

В разных КИ ключевые точки исследования МОБ, определяющие прогноз, и соответственно, изменение стратегиии терапии, несколько отличаются. В целом исследователи оценивают остаточную популяцию опухолевых клеток в конце 1-й индукционной фазы (6-я неделя от начала терапии) и на этапе консолидации (12–16 недель от начала терапии). Представляется целесообразным использовать временные точки оценки МОБ у пациентов в соответствии с используемым протоколом лечения и только при условии его адекватного выполнения (немецкая группа – 10 и 16 недель, французская – 6 и 12 недель (6-я неделя для определения тактики лечения), Великобритания – 10 и 15

недель, Италия – 10–16–22 недели (22-я неделя для определения тактики лечения)).

При использовании протокола российской исследовательской группы «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016» образцы КМ анализируют на 10-й, 16-й и 28-й неделе терапии.

Рекомендации по мониторингу МОБ

- **Рекомендуется** всем пациентам после трансплантации осуществление мониторинга транскрипта p190 или p210 посредством количественной ПЦР в реальном времени, которая должна комбинироваться со скринингом на предмет мутаций *BCR-ABL* домена тирозинкиназ (молекулярно-генетическое исследование точечных мутаций гена *BCR-ABL* (химерный ген, образованный слиянием области кластера разрывов на 22 хромосоме и гена тирозин-киназы Абельсона на 9 хромосоме) методом прямого секвенирования) в случае подозрения на резистентность [52].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять исследование МОБ после окончания индукции, консолидации и перед/после ТГСК.

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ МОБ оценивать методом проточной цитометрии не менее чем 8-ми цветным анализом при достаточной чувствительности и специфичности.

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

- **Не рекомендуется** выполнять мониторинг МОБ при несоблюдении протоколов. Мониторинг МОБ имеет значение только при проведении адекватной ХТ согласно выбранному протоколу, при соблюдении принципа «доза – интенсивность», интервалов и этапов лечения [55].

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

- Оценка МОБ у пациентов может осуществляться разными методами, но обязательно **рекомендуется** [53,54]:

- определение лейкозспецифических маркеров, пациент-специфических клональных перестроек, аберрантного иммунофенотипа до начала терапии;
- проведение мониторинга либо одним из методов, либо одномоментно двумя (не чередуя, не заменяя один другим);

- выполнение исследования в одной лаборатории согласно рекомендуемым стандартизованным подходам в четкие сроки, предусмотренные протоколами при их адекватном исполнении.

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

3.1. Основные принципы химиотерапии ОЛЛ

При любом принципе химиотерапевтического воздействия в лечении ОЛЛ существует несколько основных этапов терапии – индукция ремиссии, консолидация ремиссии, поддерживающая терапия и профилактика (лечение) нейролейкемии.

Период начального лечения, целью которого является существенное уменьшение опухолевой массы и достижение ПР, называется периодом ***индукции*** *ремиссии. В терапии ОЛЛ используют две фазы индукции длительностью 4 нед каждая, перерыв между которыми не предусмотрен. Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических клеток в КМ уменьшается примерно в 100 раз, т. е. в момент констатации ПР в КМ морфологически определяется менее 5 % опухолевых клеток. При использовании импульсного подхода (программы Hyper-CVAD) этапом индукции считаются два курса – собственно 2-недельный курс Hyper-CVAD и следующий за ним после перерыва курс высокодозного цитарабина** и метотрексата**. В большинстве случаев ПР достигается уже после 1-й фазы индукции (или после 1-го курса Hyper-CVAD), и лишь у части пациентов (10–30 %) – после 2-й фазы индукции (или 2-го курса высокодозного цитарабина** и метотрексата**)* [56–60].

Вторым этапом терапии ОЛ является ***консолидация*** *ремиссии (закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта). В настоящее время в большинстве случаев консолидация является наиболее агрессивным и высокодозным этапом в лечении ОЛЛ. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток. Чаще всего предусмотрены 1–2 таких курса, затем, перед поддерживающим лечением, могут использоваться программы реиндукции (более длительные, аналогичные ИТ). В протоколе российской исследовательской группы периодом консолидации названы пять продолжительных последовательных (3–4-недельных) этапа, между которыми не предусмотрены перерывы (!), но изменяется лишь набор лекарственных препаратов, используемых в данный период, и модифицируются дозировки ряда цитостатических средств. Следует подчеркнуть, что возможна ротация предусмотренных протоколом этапов консолидации, в зависимости от цитопенического синдрома и вариантов осложнений* [56–60].

После завершения этапа консолидации следует период поддерживающего ***лечения****,*

т. е. продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на возможно остающийся опухолевый клон [56–60].

В настоящее время базисом всей программной терапии ОЛЛ является дифференцированное воздействие: 1) для иммунологически зрелых В-ОЛЛ доказана эффективность мощного импульсного короткого воздействия в сочетании с анти-CD20-моноклональными антителами (90 % 5-летняя БРВ) [61]*; 2) для Ph-позитивных ОЛЛ ключевым фактором эффективности является использование ингибиторов abl-тирозинкиназы (80 % 3-летняя выживаемость)* [52]*; 3) для пациентов, у которых определяется персистенция минимальной остаточной популяции опухолевых клеток, – терапия направленная на редукцию минимального остаточного клона и алло-ТГСК* [55,62]. *Принципиально необходимо выделять три ключевые, требующие разного лечения группы ОЛЛ: 1) В-зрелые ОЛЛ; 2) Ph-позитивные ОЛЛ; 3) Ph-негативные ОЛЛ* [1,2,4,5,52,55,61,62].

- **Рекомендуется** для иммунологически В-зрелого варианта ОЛЛ (Беркитт-лейкоза/лимфомы) использовать интенсивное импульсное (блоковое) воздействие химиопрепаратами (по программе ЛБ-М-04 и т. д. см. приложение А3.1) в сочетании с анти-CD20-моноклональными антителами (ритуксимабом**) [63].

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

Комментарии: *обычно после выполнения 4–6 блоков пациенты снимаются с терапии, им не проводится поддерживающее лечение, они не нуждаются в выполнении ауто- или алло-ТГСК.*

- **Рекомендуется** при Ph-позитивных ОЛЛ использование ИТК, начиная с иматиниба** в 1-й линии, с дальнейшей модификацией таргетного воздействия на основании мониторинга минимальной остаточной популяции опухолевых клеток и наличия мутаций киназного домена BCR-ABL [64,65]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *это воздействие должно быть постоянным. Объем ХТ при Ph-позитивных ОЛЛ до сих пор остается предметом дискуссий. Используют как минимальное цитостатическое воздействие (либо одни глюкокортикоды, либо глюкокортикоиды в сочетании с винкристином**), так и более интенсивное (классические химиотерапевтические протоколы лечения ОЛЛ, высокодозные импульсные протоколы).*

- **Рекомендуется** в терапии Ph-негативных ОЛЛ взрослых пациентов использовать в

основном два принципа химиотерапевтического воздействия: 1) импульсное, высокодозное с последующей постоянной поддерживающей терапией (программа Hyper-CVAD); 2) более традиционное (стандартное) – 8–9-недельная непрерывная индукция с последующими неоднократными высокодозными миелоаблятивными курсами и в последующем – поддерживающим лечением (см. приложение А3.1) [56,66].

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

Комментарии: *результаты крупнейших исследовательских групп по лечению Ph-негативных ОЛЛ у взрослых, в зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия, отражены в приложении А3.2. Суммируя данные таблицы, можно отметить, что в целом 5-летняя общая выживаемость (далее – ОВ) взрослых пациентов с ОЛЛ, варьируя в зависимости от группы риска и возраста, составляет 45–55 %. Результаты российского исследования абсолютно сопоставимы и даже превышают данные зарубежных исследований, несмотря на малую долю алло-ТГСК* [66].

- **Рекомендуется** пациентам с ОЛЛ, особенно относящимся к группам высокого риска, одним из этапов лечения выполнять ТГСК либо аутологичных (далее – ауто-ТГСК), либо аллогенных (от родственного или неродственного HLA-совместимого донора – алло-ТГСК) для достижения терапевтического эффекта [55,62].

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

Комментарии: *Раньше в России ауто-ТГСК проводилась как поздняя высокодозная консолидация чаще всего в лечении Т-клеточных ОЛ, однако рандомизированное исследование «ОЛЛ-2016» не показало улучшения результатов терапии в группе пациентов с ауто-ТГСК. В зарубежных исследованиях ауто-ТГСК рекомендуется у пациентов в молекулярной ремиссии Ph-позитивного ОЛЛ. Алло-ТГСК является обязательным этапом терапии пациентов с ОЛЛ из группы высокого риска, и ее эффективность связана с формированием постоянного иммунологического контроля за оставшимся после цитостатического воздействия опухолевым клоном (реакции «трансплантат против хозяина»).*

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять **профилактику** или, при необходимости, **лечение** нейролейкемии [12,39].

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

Комментарии: *этот этап распределяется на все периоды программного лечения – индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение. Обычно профилактику нейролейкемии (основной период – 5–6 интратекальных введений препаратов) осуществляют в период ИТ, затем в течение всех этапов консолидации и поддерживающей терапии выполняются профилактические пункции с разной частотой на разных этапах (в среднем число профилактических люмбальных пункций должно составлять 15–20). Лечение нейролейкемии осуществляют по иным принципам. Сначала проводят интратекальные введения цитостатических препаратов с частотой 1 раз в 2–3 дня до нормализации показателей цереброспинальной жидкости и получения минимум 3 нормальных результатов анализа ликвора. Затем пункции в течение полугода проводятся с частотой 1 раз в 2–3 недели с последующим переходом на профилактический режим введения. В большинстве случаев облучение головы в дозе 2400 рад не требуется. Этот подход может быть использован лишь у тех пациентов, у кого вследствие различных причин (анатомические особенности, крайне тяжелая переносимость спинномозговой пункции) профилактика нейролейкемии с помощью интратекальных введений цитостатических препаратов выполнена быть не может. Также вопрос о применении облучения головы поднимается при рефрактерном течении нейролейкемии (отсутствие полного ответа через 5–6 введений препаратов).*

- **Рекомендуется** всем пациентам при возникновении аллергической реакции на нативную L-аспарагиназу препарат заменять на пэгилированную форму — пэгаспаргазу.

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

Комментарии: *если не предписано иное (согласно применяемому протоколу), рекомендуемый режим дозирования у взрослых старше 21 года – до 2500 МЕ пэгаспаргазы каждые 14 дней. Противопоказанием при применении пэгаспаргазы является анафилактический шок при применении нативной аспарагиназы или пэгаспаргазы, тяжёлая печёночная недостаточность (билирубин в 3 раза превышает верхний предел нормы; трансаминазы в 10 раз превышают ВПН); серьёзный тромбоз в анамнезе после терапии L-аспарагиназой; панкреатит в анамнезе, включая панкреатит, связанный с предшествующей терапией L-аспарагиназой; серьезные геморрагические осложнения в анамнезе после терапии L-аспарагиназой. Некоторые протоколы и схемы, в частности педиатрические, предполагают применение именно пегаспарагиназы и дозы указанные не могут быть применены или перерасчитаны на нативную L-аспарагиназу.*

3.2. Прогностические факторы эффективности лечения

- **Рекомендуется** применять факторы риска с целью оценки группы риска и определения показаний к использованию в период первой ПР алло-ТГСК в соответствии с конкретным протоколом лечения [11].

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

Комментарии: *положение о прогностических факторах при ОЛ возникло с появлением адекватной ХТ, так как только использование стандартных программ позволяет выделить пациентов с определенными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими, молекулярно-генетическими характеристиками заболевания, у которых удается или не удается добиться эффекта. Детальное изучение причин неуспеха при использовании стандартных протоколов приводит к формированию групп риска и, соответственно, созданию новых дифференцированных подходов к лечению этих пациентов. Следует подчеркнуть, что наличие у пациента фактора неблагоприятного прогноза ни в коем случае не может быть основанием для перехода к паллиативной терапии. Все факторы прогноза используют и исследуют только в контексте возможности такого изменения терапии, которое повысило бы ее эффективность у таких пациентов.*

В течение как минимум двух десятилетий для взрослых пациентов ОЛЛ так называемые факторы риска, ассоциированные с эффективностью лечения, остаются неизменными. Исключение составляют Ph-позитивные ОЛЛ и В-ОЛЛ со зрелым иммунофенотипом, которые были выделены в совершенно отдельные группы, нуждающиеся в особом терапевтическом воздействии (ИТК и блоковая иммунохимиотерапия соответственно), и прогноз при которых вследствие этого изменился существенным образом.

При Ph-негативных ОЛЛ, несмотря на интенсификацию терапии, выполнение значительного числа алло-ТГСК на разных протоколах разных исследовательских групп, определенные клинико-лабораторные параметры продолжают определять прогноз заболевания, так же как и несколько десятков лет назад. Для Ph-негативных В-клеточных ОЛЛ факторами риска большинством исследователей признаются: более старший возраст (30 лет и более), инициальный лейкоцитоз (30 × 10^9/л и более), ранний фенотип (ранний пре-В или BI по классификации EGIL), увеличение показателя ЛДГ в 2 раза и более, позднее (более чем на 35-й день) достижение ПР, обнаружение t(4;11). Для Т-клеточных ОЛЛ – ранние и зрелый иммунофенотипы (TI/II и TIV по классификации EGIL), инициальный лейкоцитоз (100 × 10^9/л и более), позднее достижение ПР. А также отдельно выделяют

Т-ОЛЛ из ранних предшественников (ETP вариант), пациенты этой группы должны рассматриваться как группа очень высокого риска. Помимо этого, последние десять лет ключевым фактором прогноза для всех ОЛЛ стал показатель, оценивающий МОБ: при ее обнаружении с чувствительностью метода 10^{-4} в течение 6 месяцев лечения прогноз определяется как негативный. Пациентам с ОЛЛ определение группы риска, по которой определяется терапевтическая тактика, должно выполняться только в рамках того протокола, который используется у конкретного пациента [1,2,4,5,11].

Необходимо считать невыполнение протокола терапии, нерегламентированное снижение доз препаратов, длительные интервалы без лечения, не предусмотренные протоколом, грубыми нарушениями химиотерапевтического протокола, и оценивать таких пациентов как пациентов с крайне неблагоприятными исходами терапии [1,2].

3.3. Прогностическая значимость МОБ

Известно, что персистирование МОБ после ИТ/консолидационной терапии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой рецидивов, несмотря на продолжение ХТ, и при Ph-позитивных и Ph-негативных ОЛЛ [55,67–72].

Также крайне неблагоприятным фактором является молекулярный рецидив. Медиана времени от детекции МОБ в КМ до развития гематологического развернутого рецидива составляет около 2–4 месяцев.

- **Рекомендуется** лечение молекулярного рецидива Ph+ ОЛЛ и Ph– ОЛЛ в соответствии со стандартами, разработанными для развернутого морфологического рецидива, как минимум при ОЛЛ у взрослых [69–71].

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

Комментарий: *при молекулярном рецидиве Ph+ ОЛЛ необходимо выполнить смену ИТК, рекомендовано при этом исследование мутационного статуса BCR-ABL гена с целью назначения эффективного ИТК. Кроме того, и при Ph-, и при Ph+ ОЛЛ показана высокая эффктивность применения блинатумомаба*** [73]*, в том числе с включением ИТК, при молекулярном рецидиве или персистенции МРБ. Наличие молекулярного рецидива может являться критерием включения в КИ по использованию экспериментальных лекарственных средств.*

Фактором негативного прогноза в плане безрецидивного течения заболевания является обнаружение МОБ как до, так и после ТГСК. Вероятность развития рецидива достоверно выше у пациентов, у которых определяется МОБ.

3.4. Лечение пациентов с Ph– ОЛЛ

Выбор программы ХТ у пациентов в возрасте до 55 лет

Различные исследовательские группы применяют различные схемы терапии (приложение А3.1), единого протокола терапии ОЛЛ не существует. Общий принцип терапии представляет собой выполнение предфазы, индукции ремиссии, консолидации ремиссии, поддерживающей терапии.

- **Рекомендуется** пациентам с Ph-негативным ОЛЛ в возрасте моложе 55 лет выполнять терапию по протоколу ОЛЛ-2009 или ОЛЛ-2016 (см. приложение А3.1) [66].

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

- **Рекомендуется** в качестве альтернативы для молодых пациентов в возрасте до 30 лет протокол российской педиатрической группы по лечению ОЛЛ – MB-2015 или ALL IC-BFM 2002 (см. КР ОЛЛ дети 2020 ID529) [74].

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

- **Рекомендуется** в качестве альтернативы протоколу ОЛЛ-2009 или ОЛЛ-2016 применение программ лечения немецких (GMALL), французских (GRAAL) и американских (MD Anderson CRC) исследователей (программы терапии приведены в приложении А3.1) [75–78].

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

- **Рекомендуется** использовать факторы риска, определяющие стратегию терапии ОЛЛ, в зависимости от конкретного выбранного врачом протокола лечения (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») [1,2].

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

Комментарии: *независимо от выбранного протокола терапии пациентов с ОЛЛ с t(9;22), t(4;11), ETP вариант необходимо относить к группе очень высокого риска и у всех с самого начала рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК.*

- **Рекомендуется** при грубых нарушениях **любого** протокола переводить пациентов в группу очень высокого риска и принимать решение о возможности выполнения алло-ТГСК (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения»)

[1,2].

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

Предфаза

Предфазу необходимо начинать сразу после того, как все диагностические мероприятия будут завершены.

- **Рекомендуется** всем пациентам с верифицированным диагнозом начинать предфазу преднизолоном** с целью циторедукции и определения чувствительности к преднизолону** [79].

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

Комментарии: *монотерапия глюкокортикостероидами является основой предфазы – инициальной терапии ОЛЛ. Длительность префазы составляет 7 дней, и непосредственно после нее следует индукционная фаза I. Предфаза позволяет стабилизировать состояние пациентов, которые поступают в отделение гематологии с тяжелыми инфекционными осложнениями, метаболическими нарушениями и/или серьезными кровотечениями (антибиотиками и противогрибковыми средствами, трансфузионной терапией, заместительной терапией, факторами свертывания, аллопуринолом**/разбуриказой**), и начать 1-ю фазу индукции без задержки или с минимальными отклонениями. Во время выполнения предфазы осуществляется цитогенетическая диагностика, что позволяет выделить пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ и безотлагательно начать им первую фазу индукции по менее токсичному протоколу для Ph+ ОЛЛ. Есть небольшая доля взрослых пациентов с ОЛЛ, у которых регистрируется очень высокая чувствительность опухолевых клеток к преднизолону**, и полная ремиссия (далее – ПР) может быть достигнута после 7 дней монотерапии глюкокортикоидами. Несмотря на то, что в ряде протоколов предфаза не является обязательным компонентом, например, в программе MDACRC (Hyper-CVAD), российские эксперты полагают, что выполнение предфазы крайне целесообразно.*

Индукция ремиссии

- **Рекомендуется** всем пациентам строго выполнять индукционный курс терапии согласно выбранному протоколу лечения Ph-негативных ОЛЛ [1,2].

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

Комментарии: *I фаза индукции является наиболее критичной, ее*

продолжительность составляет 4 недели (или 2 недели в протоколе Hyper-CVAD). Именно во время выполнения этого этапа ИТ регистрируется самое большое число осложнений, как токсических, так и инфекционных, с ожидаемой частотой ранних летальных исходов приблизительно ≥5 %. В российском многоцентровом КИ, включившем информацию по 300 пациентам с ОЛЛ в возрасте от 15 до 55 лет, показатель ранней летальности составил 9 %.

*В этот период необходимо выполнять весь объем сопроводительной терапии, включая мониторинг и коррекцию плазменного гемостаза, тромбоцитопении, анемии, лечение инфекционных осложнений, метаболических нарушений (сахарного диабета), психических расстройств, неврологической симптоматики, острых гепатитов, панкреатитов и т. д. В случае развития крайне тяжелых осложнений и/или глубокой цитопении (лейкоцитов менее 500 кл в мкл) цитостатическая терапия должна быть прервана (кроме преднизолона**) и возобновлена с момента остановки при коррекции осложнений и восстановлении показателей крови.*

*Все программы лечения включают винкристин**, преднизолон** и антрациклины (даунорубицин**).*

*Применение того или иного глюкокортикостероидного гормона (преднизолон**, метилпреднизолон**, дексаметазон**) определяется выбранным протоколом лечения. Преднизолон** иногда заменяют на дексаметазон** после оценки чувствительности к нему, поскольку дексаметазон** обладает более выраженным цитостатическим эффектом и проникает в ЦНС. В российском протоколе «ОЛЛ-2009» преднизолон** заменяют на дексаметазон** при констатации инициальной нейролейкемии или на 7-й день, если процент бластных клеток в КМ после предфазы равен или превышает 25 %. Дексаметазон** более токсичен и требует тщательного мониторирования с целью снижения риска серьезных инфекций. Что касается антрациклинов, то оптимальным препаратом можно считать даунорубицин**. Способ их введения может отличаться (3 дня подряд, 1 раз в неделю, 2 раза через 2 недели), но этот параметр не оказывает влияния на частоту достижения ПР и их продолжительность.*

*Часто в I фазе индукции применяют аспарагиназу**, которая в дальнейшем может использоваться и на протяжении всей программы лечения ОЛЛ. Полагают, что этот препарат увеличивает продолжительность ПР (но не вероятность ее достижения). Однако ранняя отмена аспарагиназы** вследствие развития токсических реакций не оказывает влияния на долгосрочные результаты, в то время как нарушения коагуляционного гемостаза отмечаются часто (более чем у 60 %) и требуют*

мониторинга коагуляционных параметров, а при необходимости – замещения антитромбина III и/или фибриногена.

*В период I фазы ИТ должно быть выполнено 5 люмбальных пункций с профилактическим введением трех препаратов (метотрексат**, цитарабин**, дексаметазон**).*

*II фаза индукции составляет по длительности 3–4 недели в большинстве протоколов и предусматривает использование циклофосфамида**, стандартных доз цитарабина** и меркаптопурина**. На этом этапе также выполняют спинномозговые пункции.*

*В протоколе Hyper-CVAD 2-й этап ИТ представляет собой высокодозный курс с включением цитарабина** и метотрексата**.*

Недостижение ПР после этой фазы индукции расценивается как рефрактерность, и пациенты переводятся на программы лечения рефрактерных форм ОЛЛ, которые существенно отличаются, в зависимости от иммунофенотипического варианта. Протоколы ХТ приведены в приложении А3.1.

- **Рекомендуется** всем пациенам с 15-го дня от начала лечения на все время ХТ выполнять профилактику пневмоцистной пневмонии #ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+Триметоприм]** (480 мг 1 раз в день ежедневно) [1,2].

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

Консолидация

- **Рекомендуется** всем пациентам, достигшим ПР после завершения индукционного этапа, выполнить этап консолидирующего лечения строго по тому же протоколу, по которому проводилась индукция [1,2,4,5].

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

Комментарии: *терапия, которую проводят после достижения ПР – консолидация, в разных протоколах лечения существенно отличается по своей интенсивности. Большинство европейских исследовательских групп применяют высокодозные протоколы с включением нескольких курсов цитарабина** и метотрексата** в высоких дозах, обладающих значимым миелосупрессивным эффектом и сопровождающихся длительными периодами миелотоксического агранулоцитоза и периодами без лечения. Широко используемый американский протокол Hyper-CVAD этапом консолидации называет 4 последовательных чередующихся курса, аналогичных индукции, два из которых –*

высокодозные [56]. *Принципиально отличающимся подходом является этап консолидации в российском протоколе «ОЛЛ-2009», который представляет собой непрерывное цитостатическое низкодозное воздействие. Интервал между завершением II фазы индукции и началом этапа консолидации представляет собой 7 дней, все остальные этапы консолидации (1–3-й этапы) проводят без перерывов. Консолидация 4 в протоколе ОЛЛ-2009 (см. приложение А3.1) представлена однократным введением метотрексата** в высокой дозе (1,5 г/м^2) на фоне 3 дней дексаметазона** и однократным введением аспарагиназы**; консолидация 5 – однодневным введением цитарабина** в дозе 2 г/м^2 2 раза в день на фоне 3 дней дексаметазона** и однократным введением аспарагиназы**
[66].

*Хотелось бы отметить, что в российских гематологических центрах фактически отсутствует возможность мониторинга концентрации метотрексата**, что неукоснительно требуется при выполнении высокодозной терапии. Вследствие этого даже однократное использвание метотрексата** в высокой дозе сопровождается летальностью, связанной с токсичностью препарата. В связи с этим хотелось бы обратить внимание гематологов, которые выбирают иные зарубежные программы лечения, на то, что в этих протоколах метотрексат** в высоких дозах применяют неоднократно и использование метотрексата** в предписанных дозах без наличия адекватного мониторинга с высокой вероятностью может закончиться летальным исходом.*

Протокол «ОЛЛ-2016» полностью соответствует принципам терапии протоколу «ОЛЛ-2009», однако в нем предусмотрен уход от применения высоких доз метотрексата и цитарабина в консолидации 4 и 5, и консолидация 4 и 5 представляет собой 4-х недельные курсы с априменением меркаптопурина, метотрексата, цитарабина с стандартных дозах при ОЛЛ. Результаты многоцентрового исследования показали, что по долгосрочным результатам эффективность обоих протоколов сопоставима.

- **Рекомендуется** пациентам использование метотрексата** в высоких дозах согласно протоколам лечения только в гематологических центрах, где есть возможность осуществлять измерение концентрации препарата в сыворотке крови, для предотвращения тяжелых нежелательных явлений, обусловленных неадекватной элиминацией метотрексата. При отсутствии этой возможности целесообразно выбирать протоколы без высокодозных курсов [1,2,4,5].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам неукоснительно соблюдать временной регламент протоколов [1,2,4,5].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам на всех этапах консолидации выполнять профилактику пневмоцистной пневмонии #ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол + триметоприм]** (480 мг 1 раз в день ежедневно) [1,2].

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

Профилактика и лечение нейролейкемии

Начало профилактики поражения ЦНС, как ключевого компонента терапии ОЛЛ, проводится одновременно с началом системной ИТ [1,2,4,5].

- **Рекомендуется** всем пациентам в качестве профилактики нейролейкемии осуществлять спинномозговые пункции с интратекальным введением трех препаратов: метотрексата** (15 мг), цитарабина** (30 мг), преднизолона** (40 мг) или дексаметазона** (4 мг) согласно схеме выбранного протокола (см. приложение А3.1) [1,2].

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

Комментарии: *интратекальное введение химиопрепаратов рекомендуется выполнять всем пациентам в момент первой, так называемой диагностической спинномозговой пункции с лечебно-профилактической целью.*

- **Не рекомендуется** при высоком инициальном лейкоцитозе (более 30 х10^9/л), выполнение спинномозговой пункции в 1-й день терапии; ее выполнение должно быть отложено до момента снижения числа бластных клеток в периферической крови для избежания контаминации бластными клетками спинномозговой жидкости при травматичной пункции [1,2].

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

- **Рекомендуется** выполнение профилактической лучевой терапии (ЛТ) (в дозе 24-30 Гр) только у пациентов, получающих лечение в рамках зарубежных протоколов, включающих ЛТ в программу (см. приложение А3.1), либо у пациентов, у которых вследствие анатомических особенностей не могут быть выполнены спинномозговые пункции [56].

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

Комментарии: *в рамках Российского протокола выполнение профилактической ЛТ не рекомендуется* [66].

- **Рекомендуется** всем пациентам микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза) и/или цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости для исключения/подтверждения нейролейкемии [39]..

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

Комментарии: *диагноз нейролейкемии устанавливают при обнаружении в спинномозговой жидкости бластных клеток (в любом количестве) или так называемого цитоза более 15/3 (или 5 клеток в микролитре). Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости необходимо выполнять всем пациентам при цитозе ≥ 5/мкл. Рекомендуется с целью повышения точности анализа использовать для приготовления цитологических препаратов ликвора цитологическую центрифугу*

- **Рекомендуется** всем пациентам при констатации нейролейкемии в момент первой диагностической спинномозговой пункции перевести пациента на дексаметазон** (дозы согласно протоколу терапии – см. приложение А3.1), как препарат, проникающий через гематоэнцефалический барьер [80].

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

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия является неотъемлемой и необходимой частью стандартной терапии ОЛЛ у взрослых, за исключением ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов. Ее продолжительность составляет в среднем 2 года.

- Пациентам с Ph-ОЛЛ (кроме терапии зрелого варианта В-ОЛЛ) **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии, состоящей из ежедневного приема меркаптопурина**, метотрексата** (дозировка согласно применяемому у данного пациента протоколу лечения, см. приложение А3.1) – 1 раз в неделю, пульсов глюкокортикостероидных гормонов и винкристина** – 1 раз в месяц [1,2,4,5].

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

Комментарии: *этот этап лечения может осложняться развитием*

миелотоксического агранулоцитоза, поэтому необходимо четко выполнять рекомендации по коррекции доз цитостатических препаратов

- Пациентам **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии с учетом указанных в применяемом у данного пациента протоколе лечения рекомендаций по редукции доз с целью минимизации числа инфекционных осложнений, связанных с развитием цитопенического синдрома (см. приложение А3.1) [1,2,4,5].

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

- **Не рекомендуется** проведение поддерживающей терапии после алло-ТГСК (исключение составляет Ph/BCR-ABL-позитивный ОЛЛ, при котором показано применение ИТК после алло-ТГСК в течение 2 лет) [1,2,4,5]

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

- **Рекомендуется** проведение поддерживающей терапии пациентам после ауто-ТГСК с учетом редукции доз препаратов, результатов регулярного исследования клинического и биохимического анализов крови, и при отсутствии инфекционных осложнений [1,2,4,5]

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

- Всем пациентам **рекомендуется** прием #ко-тримоксазола [сульфаметоксазол + триметоприм]** (480 мг 1 раз в день ежедневно) во время всей поддерживающей терапии с целью профилактики пневмоцистной пневмонии [1,2].

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

- **Рекомендуется** при персистенции МОБ при Ph-негативных В-ОЛЛ после окончания индукции (протокола ОЛЛ-2009 или ОЛЛ-2016) проведение 1-2 курсов таргетной терапии (блинатумомаб** или #инотузомаб озогамицин) с целью быстрой редукции остаточного опухолевого клона с дальнейшим продолжением консолидации согласно изначально начатого протокола.

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

Лечение лимфобластной лимфомы

- **Рекомендуется** во всех случаях экстрамедуллярного поражения (даже при

отсутствии поражения КМ) проводить терапию пациентам по протоколу лечения ОЛЛ (см. приложение А3.1) [13].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить дистанционную лучевую терапию при поражении средостения в дозе 36 Гр в конце консолидации или после ауто-ТГСК, если размеры средостения после выполнения всех этапов консолидации остаются увеличенными (3 см и более) [1,2,4,5].

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

Комментарии: *при ОЛЛ поражение лимфатических узлов, печени, селезенки, средостенных лимфоузлов и тимуса не относят к экстрамедуллярным, поскольку вышеперечисленные органы являются частью лимфатической системы организма и при ОЛЛ их вовлечение в процесс является обычным проявлением заболевания. К экстрамедуллярным относят нейролейкемию (см. выше), поражение кожи (кожные лейкемиды), мягких тканей, костей, яичек, яичников и др.*

3.5. Ph– ОЛЛ у пожилых пациентов

- **Рекомендуется** лечение у пациентов старше 55 лет начинать с предфазы кортикостероидами (дозировка согласно протоколу, представленному в приложении А3.1) [1,2,4,5].

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

- **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет с Ph-негативными ОЛЛ с удовлетворительным соматическим статусом без тяжелой сопутствующей патологии проведение ИТ цитостатическими препаратами в сниженных дозах с последующими курсами консолидации и поддерживающей терапии (приложение А3.1, протокол ОЛЛ-2009 для пациентов старше 55 лет) [1,2,4,5].

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

- **Не рекомендуется** пациентам ОЛЛ в возрасте старше 65 лет рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК в связи с высоким риском летальности [81].

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

- **Рекомендуется** пациентам старше 65 лет проводить лечение по программам ХТ с коррекцией доз цитостатических препаратов (см. приложение А3.1) [1,2,4,5,81].

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

- **Рекомендуется** пациентам с Ph-негативными ОЛЛ в неудовлетворительном соматиическом статусе и/или с тяжелой сопутствующей патологией выполнение паллиативной терапии – купирование симптомов заболевания, проведение заместительной терапии трансфузионными средами [81].

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

3.6. Лечение пациентов с Ph+ ОЛЛ

ХТ

- Пациентам в возрасте <55 лет, либо кандидатам для выполнения алло-ТГСК **рекомендуется** проведение терапии иматинибом** (600 мг/сут) в комбинации с ХТ на основе 4–5 препаратов (схему терапии см. в приложении А3.1) [52].

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

Комментарии: *обнаружение у ~30 % пациентов с ОЛЛ транслокации t(9;22) и, соответственно, химерного транскрипта BCR-ABL позволяет использовать в лечении этой формы ОЛЛ иматиниб** – ИТК 1-го поколения, подавляющий активность тирозинкиназы BCR-ABL, позволяющий достичь в монорежиме гематологический ответ у 70 % пациентов, с частотой достижения ПР лишь в 19–20 % случаев. В связи с этим в настоящее время разрабатываются различные комбинированные схемы с использованием цитостатических препаратов, позволяющих достичь ПР у 90–95 % пациентов, а также улучшить качества ответа перед ТГСК.*

- **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет, не являющимся кандидатами на выполнение ТГСК, терапия иматинибом** с возможным добавлением к нему глюкокортикостероидов и/или ХТ [81].

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

Комментарии: *терапевтические подходы к лечению пациентов старше 55 лет направлены в большей степени на снижение интенсивности терапии за счет применения в качестве базовой терапии иматиниба** (в фиксированной дозе 800 мг/сутки) в*

*комбинации с пероральным преднизолоном** (в дозе 40 мг/м^2 в сутки), а также с низкоинтенсивными режимами ХТ (винкристином** и дексаметазоном**).*

- **Рекомендуется** выполнять профилактику нейролейкемии всем пациентам согласно выбранному протоколу (см. приложение А3.1) [39].

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

Комментарии: *иматиниб** недостаточно проникает через гематоэнцефалический барьер, и его концентрация в спинномозговой жидкости достигает лишь 1–2 % от таковой в сыворотке крови. Поэтому всем пациентам с Ph+ ОЛЛ необходимо проведение активной нейропрофилактики.*

Постиндукционная терапия

- **Рекомендуется** выполнение алло-ТГСК от сиблинга или неродственного донора пациентам, которые имеют показания и относятся к группе высокого риска (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») [47,55].

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

- **Рекомендуется** выполнение ауто-ТГСК при отсутствии HLA-идентичного донора у МОБ-негативных пациентов с последующей поддерживающей терапией ИТК [82].

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

Поддерживающая терапия

- **Рекомендуется** всем пациентам с Ph+ ОЛЛ использование комбинации ИТК с пероральной ХТ [52].

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

Терапия Ph-позитивного ОЛЛ у пожилых пациентов

- **Рекомендуется** всем пациентам с Ph-позитивным ОЛЛ старше 55 лет проведение ХТ иматинибом** +/– стероидами +/– винкристином** с последующей консолидационной терапией и поддерживающей терапией (схему протокола см. в приложении А3.1) [52,81].

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

- **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет с Ph-позитивным ОЛЛ выполнять алло-ТГСК с немиелоаблятивными режимами кондиционирования после оценки рисков

трансплантационной летальности и коморбидности [81].

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

Комментарии: *результаты лечения у пожилых пациентов значительно хуже, нежели у детей и более молодых взрослых. Это объясняется ограниченными возможностями проведения интенсивной терапии за счет соматического статуса пациентов и сопутствующих заболеваний в пожилом возрасте, а также неблагоприятными факторами прогноза, присущими пациентам данной возрастной группы. Пациенты с ОЛЛ пожилого возраста в настоящее время определяются как отдельная группа пациентов, требующая использования специфичных для данного возраста протоколов. В большинстве исследований для ОЛЛ в старшую возрастную группу включают пациентов в возрасте 55 лет и старше. При этом у пациентов старше 55 лет 30–50 % составляют Ph+ ОЛЛ.*

Стратегии лечения в период после трансплантации

- **Рекомендуется** использование иматиниба** в качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК (приложение А3.1); кроме того, данная терапия рекомендуется при обнаружении транскриптов p190 или p210 при условии отсутствия мутаций, ассоциированных с резистентностью к иматинибу** [83].

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

- **Рекомендуется** переход на ИТК 2-го поколения при развитии резистентности к иматинибу** (дазатиниб**, #нилотиниб**) (приложение А3.1) [83].

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

Комментарии: *выбор препарата должен быть основан на анализе мутационного статуса.*

Рецидив

- **Рекомендуется** у пациентов с ОЛЛ с рецидивом заболевания использование дазатиниба**, #нилотиниба**, #бозутиниба** и *#понатиниба*** при отсутствии мутаций, ассоциированных с резистентностью к ним (см. приложение А3.1) [52].

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

Комментарии: *бластные клетки при Ph+ ОЛЛ характеризуются приобретенными генетическими аномалиями, что значимо влияет на его прогноз и способствует*

*прогрессированию заболевания. У взрослых наличие цитогенетических аномалий, помимо Ph-хромосомы, отмечается приблизительно в трети случаев. Приблизительно у 50–80 % пациентов, достигших ПР на фоне терапии иматинибом**, в течение 1 года развивается рецидив, что часто ассоциируется с наличием точечной мутации киназного домена BCR-ABL, что делает фермент BCR-ABL нечувствительным к препарату. Приблизительно 80 % пациентов с Ph+ ОЛЛ, у которых отмечается рецидив на фоне терапии иматинибом**, имеют мутации bcr-abl, среди которых доминируют T315I. Имеются данные, что эти мутации могут возникать случайно в результате выраженной генетической нестабильности, что дает клеткам преимущество в росте в условиях селективного воздействия ИТК.*

*Дазатиниб** является мультитаргетным ингибитором киназ BCR-ABL, SFK, киназы рецептора эфрина, PDGFR и Kit. Дазатиниб** является более активным препаратом по сравнению с иматинибом** и эффективен при резистентных к иматинибу** конформациях киназного домена. Он способен ингибировать пролиферацию и активность киназы дикого типа, а также 14 из 15 мутантных вариантов BCR-ABL, за исключением мутации T315I. В КИ II фазы была подтверждена эффективность дазатиниба** при резистентности к иматинибу** у пациентов с Ph+ ОЛЛ, а также у пациентов, не переносивших иматиниб**. Дазатиниб** хорошо переносится, однако часто осложняется гематологической токсичностью III–IV ст., особенно в распространенных фазах заболевания. Негематологическими побочными эффектами данного препарата являются диарея, тошнота, головная боль, периферические отеки и плевральный выпот. Однако проблемой также является резистентность к дазатинибу**, наиболее частой причиной которой является мутация T315I.*

*В настоящее время #нилотиниб**, #бозутиниб** и #понатиниб** могут рассматриваться в качестве альтернативы иматинибу** и дазатинибу**. В то же время до сих пор они формально для лечения ОЛЛ не зарегистрированы. Назначение того или иного ИТК должно быть осуществлено после определения мутационного статуса.*

3.7. Особые состояния при лечении острого лимфобластного лейкоза

Гиперлейкоцитозы

- **Рекомендуется** всем пациентам проведение сеансов лейкоцитафереза при бессимптомном течении гиперлейкоцитоза при числе лейкоцитов >300 × 10^9/л, а также при наличии клинической картины лейкостазов при числе лейкоцитов >150 × 10^9/л [84].

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

Комментарии: *число лейкоцитов в гемограмме >100 × 10^9/л в дебюте ОЛЛ наблюдается в 10–30 % случаев ОЛЛ и является, как и при других вариантах ОЛ, фактором неблагоприятного прогноза. Чаще гиперлейкоцитоз при ОЛЛ развивается в молодом возрасте, у мужчин, при Т-клеточном варианте (в 38 % случаев число лейкоцитов >100 × 10^9/л), при наличии поражения средостения, массивной гепатоспленомегалии, нейролейкемии, а также при Ph+ ОЛЛ и MLL-лейкемии. Клинические проявления гиперлейкоцитоза при ОЛЛ обусловлены проявлениями лейкостазов. Однако тяжесть их значительно меньше, чем при остром миелоидном лейкозе (далее – ОМЛ), и, соответственно, ниже ранняя летальность (2–6 %). Реже встречается клиника лейкостазов, проявляющаяся признаками тканевой гипоксии, ДВС-синдромом, органной дисфункцией, геморрагическими осложнениями, в том числе со стороны ЦНС (2–3 %), а также поражением легочной ткани с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (далее – ОРДС) (6 %) и почечной недостаточностью. Терапия данного состояния при ОЛЛ преимущественно направлена на предотвращение синдрома лизиса опухоли и ДВС-синдрома на фоне начала ХТ. Для этого применяются лейкоцитаферезы, однако эффективность их при ОЛЛ значимо ниже, чем при ОМЛ.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с момента диагностики ОЛЛ проведение терапии аллопуринолом**, адекватная гидратационная терапия (до 3 л/$м^2$), при необходимости – форсированный диурез с помощью инфузий и петлевых диуретиков с целью профилактики синдрома лизиса опухоли [1,2].

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

- Всем пациентам при быстром снижении числа лейкоцитов на фоне предфазы преднизолоном** **рекомендуется** проведение плазмафереза с целью удаления токсичных продуктов распада опухолевых клеток [84].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам профилактика синдрома лизиса опухоли [84].

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

ОЛЛ при беременности

Частота злокачественных новообразований, ассоциированных с беременностью,

относительно низкая и составляет 0,02–0,1 % всех беременностей. Лейкозы в период беременности встречаются редко (приблизительно 1 случай на 75 000–100 000 беременностей). Большинство из них представляют собой ОЛ, треть которых приходится на ОЛЛ. Относительная редкость этих патологических состояний является основным лимитирующим фактором, затрудняющим проведение крупных проспективных исследований, оценку принципов лечения и исходов; в результате описаны лишь небольшие ретроспективные исследования и отдельные случаи. Также беременность является критерием исключения в большинстве КИ, что также ограничивает возможность выработки единых подходов к ведению этих пациентов и оценке результатов их лечения. В рамках многоцентрового КИ (ALL-2009) (ClinicalTrials.gov: NCT01193933) было принято решение о включении в исследование женщин, которым диагноз ОЛЛ был установлен на различных сроках беременности.

*Всего с 1990 по 2016 г. врачами российской исследовательской группы по лечению лейкозов были исследованы 28 беременных женщин с ОЛЛ. Распределение по иммунологическим вариантам ОЛЛ соответствует таковому в общей популяции пациентов с ОЛЛ: в 68 % случаев диагностирован В-ОЛЛ и в 32 % – Т-ОЛЛ. Была отмечена более высокая частота встречаемости факторов негативного прогноза у пациентов на фоне беременности. Так, MLL-лейкемия (t(4;11)) была выявлена практически в 10 раз чаще на фоне берменности в сравнении с общей популяцией обследованных пациентов с ОЛЛ (27,3 и 3,2 % соответственно). Также по совокупности факторов прогноза и ответа на предфазу преднизолоном** практически все пациенты были отнесены к группе высокого риска. При проведении терапии по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных женщин отмечено, что в сравнении с общей популяцией пациентов статистически значимых различий как в частоте инфекционных и токсических осложнений, так и в длительности интервалов в лечении по протоколу выявлено не было.*

Проведение лечения ОЛЛ на фоне беременности осуществляется мультидисциплинарной командой врачей, включающей гематолога, акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, в стационаре, имеющем возможности оказания акушерской помощи родоразрешения в экстренных ситуациях [85,86].

- **Не рекомендуется** при установлении диагноза ОЛЛ во время беременности отсрочка начала лечения лейкоза [86].

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

- **Рекомендуется** при диагностике ОЛЛ в течение первого триместра беременности

рассмотреть вопрос об искусственном прерывании беременности по медицинским показаниям [86].

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

Комментарии: *если женщина и ее семья настаивают на сохранении беременности, лечение может быть начато и в первом триметре беременности.*

- При выявлении ОЛЛ на сроке беременности 13–36 недели (после завершения первого триместра беременности) **рекомендуется** начало проведения ХТ при условии возможности своевременного проведения всего комплекса диагностических и лечебных мероприятий как по поводу ОЛЛ, так и по поводу беременности [86].

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

- При выявлении ОЛЛ после 36-й недели беременности **рекомендуется** родоразрешение в ходе предфазы преднизолоном** с последующим проведением ХТ [87].

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

- **Рекомендуется** использование любых лекарственных веществ, в том числе цитостатических и антибактериальных препаратов во время беременности, руководствуясь соотношением «риск – польза» для матери и плода [86].

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

Комментарии*: соблюдение доз цитостатических препаратов в соответствии с выбранной программой лечения (без редукции доз), рассчитанных на поверхность тела пациентки с корректировкой по весу во время лечения.*

*При развитии угрожающих жизни осложнений (например, пневмоцистной пневмонии, ЦМВ-инфекции) использовать регламентированные препараты (например, ко-тримаксазол**, ганцикловир** и другие) допустимо.*

- **Рекомендуется** с учетом возможного тератогенного воздействия #метотрексата** выполнение интратекальных введений цитостатических препаратов на фоне беременности без использования #метотрексата** [85,86].

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

- **Рекомендуется** с учетом возможных коагулогических нарушений перенести введения аспарагиназы** на этапы лечения после родоразрешения [86].

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

- **Рекомендуется** при Ph+ ОЛЛ на фоне беременности проведение терапии иматинибом** в сочетании с глюкокортикоидами (приложение А3.1) [88].

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

- **Рекомендуется** предпочитать метилпреднизолон** и преднизолон** дексаметазону** ввиду возможности развития неблагоприятных неврологических последствий у плода в случае применения последнего [89].

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

- **Рекомендуется** планировать срок родоразрешения с учетом дней введения цитостатических препаратов не ранее чем через 2–3 недели после введения цитостатических препаратов с целью уменьшения вероятности миелосупрессии у плода [90].

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

- **Рекомендуется** выполнять родоразрешение путем кесарева сечения [90].

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

Комментарии: *выбор способа родоразрешения определяется состоянием плода, соматическим статусом пациентки, гематологическими показателями и строго в соответствии с акушерскими показаниями. Самопроизвольные роды могут быть выбраны как способ родоразрешения только при наличии у пациентов ремиссии ОЛЛ, удовлетворительных показателей гемограммы и при хорошем соматическом статусе пациента и состоянии плода. В остальных ситуациях предпочтительно выполнять родоразрешение методом кесарева сечения.*

- **Не рекомендуется** выполнять эпидуральную анестезию при тромбоцитопении $<80 \times 10^9$/л и/или нейтропении $<1 \times 10^9$/л при родоразрешении во избежание осложнений, связанных со спинномозговой пункцией [91].

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

- **Рекомендуется** пациенткам при плановом преждевременном родоразрешении на сроке 24–35 недель проводить профилактику острого респираторнрого дистресс-синдрома (ОРДС) плода в соответствии с профильными рекомендациями [92]

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

- **Рекомендуется** пациенткам в послеродовом периоде проведение утеротонической терапии (окситоцином**) и медикаментозное подавление лактации [86]

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

3.8. Лимфобластные лимфомы

Ранние публикации об использовании стандартных протоколов ХТ, предназначенных для лечения неходжкинских лимфом (далее – НХЛ), в частности CHOP подобных режимов, приводили к достижению крайне низкой частоты ПР (53–71 %) и выживаемости без признаков заболевания (23–53 %). С середины 70-х годов в лечении лимфобластных НХЛ у взрослых используют ОЛЛ-ориентированные программы ХТ.

- **Рекомендуется** лечение ЛБЛ по следующим протоколам ХТ: ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016, Hyper-CVAD ± R, GRAALL-2003, PETHEMA ALL-96, GMALL-2003 (см. приложение А3.1) [13,14,66].

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

Комментарии: *поскольку режимы терапии, разработанные для НХЛ, не были успешными при ЛБЛ, представляется, что режимы терапии, используемые при лечении ОЛЛ, обеспечат более благоприятные результаты.*

- **Рекомендуются** обязательная профилактика и лечение поражения ЦНС, включающие интратекальное введение цитостатиков [13,14].

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

Комментарии: *от использования краниального облучения для профилактики ЦНС поражения в большинстве протоколов отказались, его применяют только пациентам с инициальным поражением ЦНС (краниальное облучение 12–18 Гр на линейном γ-ускорителе).*

- **Рекомендуется** всем пациентам лучевая терапия резидуальных опухолевых образований средостения [13,14].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности

доказательств – 5).

Комментарии: *в большинстве случаев поражение медиастинальных лимфатических узлов при ЛБЛ характеризуется весьма хорошим ответом на первичную ХТ. Четкое определение резидуальной опухолевой массы средостения отсутствует; в качестве такового могут расцениваться остаточная опухоль размером >3 см, по данным КТ, и/или положительный результат ПЭТ. Лучевая терапия резидуальных опухолевых образований средостения, как представляется, является наилучшим вариантом терапии. Вопрос об оптимальной дозе в данном случае (24 или 36 Гр) остается открытым.*

- **Рекомендуется** считать ремиссию полной у всех пациентов при лечении ЛБЛ из Т- и В-предшественников при наличии критериев (на 70-й день ИТ либо после индукции):

1. Отсутствие доказательства наличия остаточного образования (при массивном поражении могут оставаться резидуальные образования менее 3 см) или сокращение размеров опухоли более чем на 75 % от исходного.

2. Присутствие в КМ менее 5 % бластов при восстановлении показателей нормального кроветворения.

- 3. Отсутствие лимфобластов при исследовании ликвора на 29-й день протокола [13,14].

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

Лечение рецидива

*Прогноз при рецидиве ЛБЛ крайне неблагоприятный. Рецидивы ЛБЛ развиваются, как правило, в первые 2 года после достижения ремиссии и чаще бывают локальными. Терапия рецидива определяется характеристиками рецидива (локализация и сроки развития) и тактикой лечения 1-го острого периода. Используют протоколы лечения рецидивов ОЛЛ, высокодозную терапию, препараты, не применявшиеся в 1-м остром периоде (курсы ICE, препараты неларабин**, #гемцитабин** и др. – см. приложение А3.1); при достижении второй ремиссии рекомендуется алло-ТГСК. Эффективность терапии рецидивов Т-клеточных ЛБЛ остается крайне низкой, В-ЛБЛ – несколько лучше.*

- **Рекомендуется** алло-ТГСК при рецидивах и рефрактерном течении после достижения ответа на ХТ [13,14].

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

Комментарии: *опыт выполнения алло-ТГСК при ЛБЛ в первой ПР ограничен* [13].

3.9. Рецидивы Ph– ОЛЛ

Рецидив лейкемии у взрослых пациентов с Ph- ОЛЛ остается неразрешенной терапевтической проблемой. Результаты лечения данной фазы заболевания невелики, и рецидив ОЛЛ до настоящего времени расценивается как обычно инкурабельное патологическое состояние. Хотя у ряда пациентов возможно достижение второй полной ремиссии (далее – ПР2), частота ПР2 остается низкой, а медиана выживаемости после рецидива – короткой. Представляется общепринятым, что пациенты, у которых отмечается рецидив заболевания, не могут быть излечены только путем ХТ. Единственным вариантом радикального лечения является алло-ТГСК. В целом это требует достижения относительно стойкой ПР2 на фоне терапии спасения, которая должна ассоциироваться с минимальной токсичностью. В этом контексте рецидивы, развившиеся после алло-ТГСК, являются еще более значительной терапевтической проблемой. Вследствие неблагоприятных общих исходов у этих пациентов сохраняется значительная потребность в разработке и исследовании новых лекарственных средств. Возможным вариантом лечения данной группы пациентов является включение в протоколы КИ, в том числе новых препаратов. Таким образом, одним из основных клинических решений у пациентов с рецидивным Ph- ОЛЛ является выбор между стандартной ХТ спасения и экспериментальной терапией, за которыми должна следовать алло-ТГСК во всех случаях, когда это возможно; лечение данных пациентов производится в рамках КИ.

- **Рекомендуется** всем пациентам при позднем рецидиве (более 6 месяцев от окончания поддерживающей терапии) использовать стандартную терапию В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ 1-й линии или иммунотерапию (блинатумомабом** или инотузумаб озогамицин**), а также терапию #венетоклакс** в сочетании с #децитабином** (см. приложение А3.1) [93].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам при раннем рецидиве В-ОЛЛ использование экспериментальных комбинаций в рамках КИ, в том числе с применением #венетоклакса**, #децитабина**, блинатумомаба** и инотузумаба озогамицина**. В качестве возможных ХТ комбинаций возможно использовать программы FLAGIda или Hyper-CVAD, либо #бортезомиба как в монотерапии, так и в комбинации с митоксантроном**, дексаметазоном** и аспарагиназой** (см. приложение А3.1) [94].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности

доказательств – 4).

- **Рекомендуется** предпочтительное использование дексаметазона** вместо преднизолона** в связи с большей эффективностью [79].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам, у которых достигнута ПР2, консультанция в трансплантологическом центре для уточнения возможности выполнения им HLA-совместимой алло-ТГСК [55].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ранним рецидивом или персистенцией МОБ при В-клеточных ОЛЛ применение блинатумомаба** в монотерапии или в сочетании с ИТК в связи с эффективностью (приложение А3.1) [73].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ранним рецидивом или персистенцией МОБ при В-клеточных ОЛЛ применение #инотузумаба озогамицина** в связи с эффективностью (приложение А3.1).

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с рецидивом при В-клеточных ОЛЛ рассмотреть возможность применение терапии Т-клетками с химерным интигенным рецептором (*Chimeric Antigen Receptor T-cell - CAR-T)* в связи с эффективностью [222-223].

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

Комментарии: *Внедрение в клиническую практику терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-cell - CAR-T) открывает новые перспективы лечения этой группы больных. CAR-T-клетки представляют собой генно-инженерные модифицированные Т-лимфоциты, способные экспрессировать на своей поверхности химерный антигенный рецептор (CAR), распознающий специфический опухолевый антиген. CAR состоит из антиген-распознающего домена, который фактически является вариабельным фрагментом опухоль-специфичного моноклонального антитела с необходимой аминокислотной последовательностью для таргетного воздействия, соединенного с частью Т-клеточного рецептора, состоящего из*

трансмембранного домена, сигнального домена и костимуляторных молекул, которые опосредует активацию Т-клетки. Как итог такого слияния, клетка с CAR способна распознавать опухолевый антиген, активироваться и уничтожать опухолевую клетку, то есть имеет преимущества как моноклонального антитела с высокой аффинностью и специфичностью, так и лимфоцита со способностью к пролиферации и цитотоксическому действию [221]. После получения результатов, свидетельствующих об эффективности CD19 CAR-T клеток в исследовании ELIANA в 2017 г. [222], Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) впервые был одобрен препарат CTL019 (Tisagenleucel, Kymriah©) для лечения детей и молодых взрослых до 25 лет с Р/Р В-ОЛЛ, а в 2021 г. одобрен второй препарат, KTE-X19 (Brexucabtagene autoleucel, Tecartus©), для лечения взрослых больных Р/Р В-ОЛЛ (исследование ZUMA-3 [223]).

- **Рекомендуется** всем пациентам с ранним рецидивом или персистенцией МОБ при Т-клеточных ОЛЛ применение неларабина** в сочетании с циклофосфамидом** и #этопозидом** (см. приложение А3.1) [96].

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

- **Рекомендуется** пациентам с рецидивом или персистенцией МОБ при Т-клеточных ОЛЛ (в том числе с коэкспрессией миелоидных маркеров) применение #венетоклакса в сочетании с #децитабином или в других комбинациях (см. приложение А3.1) [97].

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

3.10. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Аллогенная ТГСК

Показания к выполнению алло-ТГСК определяются в зависимости от конкретного, выбранного гематологическим центром протокола лечения (ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016, GMALL, GRAALL, MB2008, Hyper-CVAD) (см. приложение А3.1 и А3.3) [55,56,62,66,98].

- Пациентам с ОЛЛ в возрасте до 55 лет, получающим лечение по протоколу ОЛЛ 2009 (приложение А3.1), из группы очень высокого риска, которая устанавливается в дебюте заболевания (цитогенетические нарушения t(4;11) или t(1;19), а также Ph+ ОЛЛ (t(9;22/BCR-ABL) и ETP вариант Т-ОЛЛ), в связи высоким риском развития рецидива заболевания рекомендуется выполнение алло-ТГСК от совместимого родственного или неродственного донора [66,99].

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

- **Рекомендуется** рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК у пациентов в возрасте старше 55 лет из группы очень высокого риска (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») при наличии полностью HLA-совместимого донора и только при отсутствии значимой коморбидности, при которой риск трансплантационной летальности не превышал бы риски развития рецидива [55].

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

- **Рекомендуется** выполнение ТГСК при длительной (после окончания индукции/консолидации) персистенции МОБ, но после применения таргетной терапии направленной на быструю редукцию МОБ, но для этого необходимо выполнять весь объем ХТ и мониторинг МОБ в предусмотренные временные точки согласно выбранному протоколу [55,69,70].

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

Комментарий: выполнение ТГСК на фоне детектируемой МОБ имеет достоверно меньшую долгосрочную эффективность по сравнению с теми, кто получил ТГСК на фоне МОБ-негативного статуса.

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнение алло-ТГСК от родственного донора в первой ПР при неадекватном выполнении любого из протоколов программной терапии в связи с высоким риском рецидива [1,2].

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

- **Рекомендуется** рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК у пациентов во второй и более поздних ремиссиях заболевания с целью улучшения долгосрочных результатов терапии [100].

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

Комментарии: *алло-ТГСК в развернутом рецидиве заболевания и при рефрактерности к ХТ воздействию не целесообразна.*

- **Рекомендуется** выполнять трансплантацию от альтернативного донора (гаплоидентичного, трансплантация пуповинной крови в рамках КИ) при отсутствии

HLA-идентичного донора [94,100,101].

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

Ауто-ТГСК

- **Рекомендуется** выполнение ауто-ТГСК у пациентов с Ph+ ОЛЛ (в случае невозможностми выполнения алло-ТГСК) при отсутствии минимальной резидуальной болезни с проведением поддерживающей терапии ИТК после трансплантации [83].

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

3.11. Сопроводительная терапия

Общие мероприятия

Протоколы лечения ОЛЛ предусматривают проведение интенсивной индукционной и консолидационной ХТ. При этом использование цитостатиков и иммуносупрессантов наряду с основным заболеванием может приводить к закономерно развивающимуся широкому спектру тяжелых осложнений, в частности к инфекциям, кровотечениям, мукозиту, проявлению токсичности со стороны различных органов, рвоте и т.д, требующих коррекции непосредственно в процессе лечения ОЛЛ. По этой причине пациенты с ОЛЛ нуждаются в тщательном мониторинге, а также в проведении соответствующей профилактической и поддерживающей терапии.

Антиэметическая профилактика и терапия

- **Рекомендуется** всем пациентам проводить антиэмитическую терапию с целью полной профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих ХТ [102].

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

Комментарии: *с антиэмитической целью применяются антагонисты рецепторов серотонина и кортикостероиды. Эти препараты рекомендуются для применения в комбинации при использовании режимов ХТ, характеризующихся умеренной и высокой эметогенностью. В отдельных ситуациях, в частности при проведении высокодозной комбинированной ХТ, выбор антиэметика должен определяться наиболее эметогенным компонентом (см. приложение А3.5)* [102].

Трансфузионная терапия

Успешное лечение ОЛ, в частности ОЛЛ, невозможно при отсутствии заместительной терапии компонентами крови и сопроводительной терапии.

Трансфузии эритроцитной и тромбоцитарной массы

- **Рекомендуется** осуществлять трансфузии эритроцитной массы пациентам для поддержания концентрации гемоглобина на уровне ≥8 г/дл [103].

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

- При наличии сопутствующей патологии сердца или легких, а также если анемия сопровождается клинической симптоматикой, **рекомендуется** выполнять трансфузии эритроцитной массы и при более высоких значениях концентрации гемоглобина при наличии соответствующих клинических показаний [103].

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

- **Рекомендуются** выполнение трансфузии тромбоконцентратов осуществлять при снижении количества тромбоцитов $<10 \times 10^9$ /л, при более высоких значениях количества тромбоцитов (20×10^9 /л) в случае повышения температуры тела >38 °С, при развитии клинически значимых кровотечений либо перед выполнением инвазивных интервенционных вмешательств [104].

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

- **Рекомендуется** облучение эритроцитной массы и тромбоконцентратов с целью профилактики реакции «трансфузат против хозяина» [1,2].

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

Профилактика геморрагических и тромботических осложнений

- **Рекомендуется** пациентам на фоне терапии аспарагиназой** контролировать параметры свертывания крови с целью начала заместительной терапии при их дефиците (например, режим дозирования антитромбина с профилактической целью: 50 МЕ/кг массы тела в течение 7–10 последовательных дней со дня начала терапии аспарагиназой** (подкожно, в дозе 6000 МЕ/м^2, в течение 7 дней) [105].

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

Комментарии: т*ерапия глюкокортикостероидами, антрациклинами и особенно аспарагиназой** может приводить к тяжелому приобретенному дефициту белков класса серпинов (ингибиторов серинсодержащих протеаз), преимущественно антитромбинов и альфа-1-антитрипсина. Распространенность этих осложнений от 2,1–15 %.*

*Антитромбин представляет собой основной физиологический ингибитор тромбина и факторов свертывания IXa, Xa, XIa. Он также является антагонистом фактора свертывания VII, ускоряя диссоциацию комплексов, образованных фактором VIIa и тканевым фактором. Антитромбин образует необратимые связи с активными ферментами, лишая их протеолитической активности. Кроме того, при использовании аспарагиназы** сообщалось об изменении конформации молекулы антитромбина, что приводило к утрате стабильности и в результате к образованию агрегатов белка, накапливавшихся в цистернах эндоплазматического ретикулума. Таким образом, пациенты, которым вводят аспарагиназу**, характеризуются повышенным риском тромбозов. Хотя снижение концентрации антитромбина часто сопровождается гипофибриногенемией, было показано, что низкая концентрация фибриногена предрасполагает в большей степени к тромбозам, нежели к кровотечениям.*

- При массивных экстрамедуллярных очагах поражения (чаще всего орагнов средостения при ОЛЛ/ЛБЛ), тромботических осложнениях на фоне терапии или наличии тромбозов в анамнезе **рекомендуется** проводить антикоагулянтную терапию согласно существующим протоколам лечения венозных тромбоэмболических осложнений (см. соответствующие клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [1,2,4,5,106].

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

Заместительная терапия иммуноглобулинами

- **Рекомендуется** пациентам с ОЛЛ введение иммуноглобулинов при доказанной генерализованной вирусной инфекции (вирусами группы герпеса, цитомегаловирусом (далее – ЦМВ)), а также при снижении показателей нормальных иммуноглобулинов ниже нормальных значений [107].

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

Комментарии: *у пациентов с ОЛЛ часто определяется гипогаммаглобулинемия, но до настоящего времени не было получено доказательств эффективности профилактических инфузий иммуноглобулинов. Пациентам на фоне терапии блинатумумабом** или ритуксимабом** необходимо контролировать содержание иммуноглобулинов 1 раз в 2–4 недели, в зависимости от клинической ситуации, и, при необходимости, выполнять заместительную терапию иммуноглобулинами* [1,2].

Иная сопроводительная терапия

Факторы роста

- **Не рекомендуется** назначение пациентам препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ**) ни на одном этапе лечения ОЛЛ. Исключение составляют ЛБ без поражения КМ, при которых возможно использовать Г-КСФ** с целью сохранения сроков выполнения протокола [1,2].

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

Комментарии: *в большинстве европейских национальных протоколах Г-КСФ используется с профилактической целью в процессе индукции и консолидации ремиссии.*

Подавление менструации и сохранение фертильности

- У всех женщин с ОЛЛ в пременопаузе **рекомендуется** подавление менструаций с целью минимизации рисков кровотечения на фоне тромбоцитопении [108]

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

Обезболивающая терапия

- При возникновении острого или хронического болевого синдрома пациенту **рекомендуется** проводить обезболивающую терапию согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе, по показаниям, с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов [1,2,4,5,109].

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

Следует учесть, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

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

Специальных методов реабилитации при ОЛЛ не существует.

- **Рекомендуется** пациентам проведение реабилитации при возникновении осложнений после завершения программы терапии ОЛЛ в рамках соответствующих нозологий [110,111].

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

Комментарии: *после окончания лечения рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить инсоляцию и физиотерапевтические процедуры.*

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

Профилактики возникновения ОЛЛ не существует.

- **Рекомендуется** после окончания программы терапии ОЛЛ выполнять исследование ОАК каждый месяц в течение первых 2 лет и затем 1 раз в 2–3 месяца до 5 лет от начала лечения с целью раннего выявления рецидива заболевания [1,2,4,5].

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

- **Рекомендуется** после окончания программы терапии ОЛЛ в течение первого года выполнять пункции КМ 1 раз в 3 мес, далее – 1 раз в 6 мес в течение 2-го года, далее – 1 раз в год до 5 лет наблюдения с целью динамического наблюдения [1,2,4,5].

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

Комментарии*: внеплановое исследование КМ показано при выявлении любых изменений гемограммы. Большинство рецидивов происходят в течение 1–5 лет после окончания терапии.*

6. Организация оказания медицинской помощи

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

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

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

– на основе настоящих клинических рекомендаций;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Показания для плановой госпитализации:

1. Подозрение/установление диагноза ОЛЛ.
2. Диагностика рецидива ОЛЛ.
3. Проведение очередного курса ХТ в условиях круглосуточного либо дневного стационара.
4. Проведение запланированной ТГСК.
5. Выполнение плановых хирургических вмешательств.
6. Выполнение плановых экстракорпоральных методов очищения крови и заместительной почечной терапии.
7. Проведение заместительной гемокомпонентной терапии.

Показания для экстренной госпитализации:

Неотложные состояния у пациентов с ОЛЛ и при подозрении на ОЛ:

– лейкоцитоз более 100 $\times 10^9$/л

– фебрильная лихорадка и инфекционные осложнения на фоне нейтропении после курса ХТ;

– геморрагический синдром;

– тромботические осложнения;

– необходимость проведения экстренной заместительной гемокомпонентной терапии;

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

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Восстановление показателей периферической крови (лейкоциты более 1×10^9/л, гранулоциты более $0{,}5 \times 10^9$/л, тромбоциты более 50×10^9/л, гемоглобин более 80 г/л) после очередного курса ХТ.

2. Нормотермия в течение 3–5 сут и отсутствие неконтролируемых инфекционных осложнений в послекурсовом периоде.

3. Купирование геморрагических осложнений.

4. Купирование тромботических осложнений.

5. Купирование системных нарушений, обусловленных течением основного заболевания или развившихся вследствие проведенного лечения.

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

Перед началом проведения терапии рекомендуется информировать всех пациентов о риске бесплодия после проведения терапии и потенциальных методах сохранения фертильности, а также о необходимости использования эффективных методов контрацепции в течение минимум одного года после завершения терапии.

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

7.1. Полноценное соблюдение протоколов лечения (режима терапии) лейкоза

Способность завершить полный курс индукционно-консолидационной терапии в течение указанного периода времени, а затем выполнять поддерживающую терапию в полном объеме является четким прогностическим фактором, неоднократно продемонстрировавшим свою значимость в российских исследованиях. С этой концепцией

согласны и зарубежные исследователи. Адекватное ХТ воздействие остается фундаментом успешного лечения. К сожалению, неадекватность выполнения протоколов лечения до сих является одной из основных причин значительно меньшей эффективности лечения пациентов с ОЛ во многих гематологических центрах.

7.2 Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений у пациентов с лейкозом

Геморрагические проявления у пациентов с ОМЛ 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 заболевания ОМЛ. Для предотвращения геморрагических нарушений требуется динамический лабораторный контроль за показателями периферической крови и коагулограммы [103]. 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.

Диагностика и лечение геморрагических осложнений проводится непосредственно в период противоопухолевого химиотерапевтического лечения лейкоза.

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 [103,104]:

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

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

$\geq 100x10^9$/л.

У пациентов с лейкозами 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 [103,104].

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.

В зависимости от клинической картины, 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 [103,104].

Медикаментозная терапия.

Геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии

Тяжелые геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии диктуют необходимость применения антидотов [103]. 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 лейкозами в экстренных ситуациях

В случае развития геморрагического синдрома у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях используются по показаниям [103,105]:

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

   При использовании препаратов шунтирующего действия возможны тромботические осложнения.
2) Трансфузии компонентов крови (дозы и режимы введения зависят от ситуации):
   - СЗП;
   - криопреципитат;
   - концентрат нативной плазмы;
   - тромбоконцентрат.
3) При дефиците факторов свертывания крови проводятся инфузии препаратов:

- концентрат фактора свертывания крови VII (при наследственной гипопроконвертинемии, некоторых видах наследственных тромбоцитопатий);
- концентраты фактора свертывания крови VIII (FVIII), октоког альфа, мороктоког альфа, симоктоког альфа, туроктоког, эптаког альфа (активированный), АИКК;
- концентрат фактора свертывания крови IX, нонаког альфа, эптаког альфа (активированный), АИКК.

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

Особенности диагностики и лечения геморрагического синдрома при отдельных гематологических заболеваниях.

Особенности лечения геморрагического синдрома при острых лейкозах

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

Особенности диагностики и лечения геморрагического синдрома при меноррагиях, внутричерепных кровоизлияниях и кровоизлияниях в ЦНС приведены в соответствующих разделах 7.2, 7.3, 7.1 по сопроводительной терапии при лечениии лейкоза.

7.3. Профилактика и лечение меноррагий у пациенток с лейкозом

Аномальные маточные кровотечения (АМК) — распространенная патология у женщин с лейкозами, 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.

1. Экстрагенитальная патология: врожденные или приобретенные нарушения гемостаза, тромбоцитопении.

2. АМК в период диагностики и лечения лейкоза, а так же после самопроизвольных родов или оперативного родоразрешения на фоне лейкоза.
3. Органическая гинекологическая патология: полип, лейомиома, гиперплазия эндометрия, злокачественные образования, патология яичников, шейки матки (выявленная на фоне лейкоза).

Диагностика маточных кровотечений.

АМК проявляются обильными, длительными (более 7 дней), иногда болезненными кровянистыми выделениями из половых путей [112,113].

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) [112,113]:

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.

- CA15-3- рак молочной железы.
- ХГЧ-хорионкарцинома яичника.
- CA72-4-рак яичников.
- HE4-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 лейкозом осуществляется совместно с врачом-гематологом, непосредственно в период проведения противоопухолевого химиотерапевтического лечения лейкоза. Лечение АМК проводится дифференцированно, в соответствии с выявленной патологией.

Основные цели терапии АМК [112,113]:

1. Остановка кровотечения;
2. Профилактика рецидивов АМК.

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

Консервативные методы гемостаза [112,113].

1. Заместительная гемотрансфузионная терапия компонентами крови:

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

2. Ингибиторы фибринолиза:

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

3. Гормональный гемостаз:

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

Гормональный гемостаз КОК целесообразно проводить:

- женщинам раннего и активного репродуктивного возраста, которые не относятся к группе риска относительно развития пролиферативных процессов эндометрия;

- пациенткам, у которых диагностическое выскабливание проводилось не более 3 мес. назад и при этом не было выявлено патологических изменений эндометрия.

Различают монофазные, двухфазные и трехфазные КОК:

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

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

В эту группу всходят препараты:

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

2) этинилэстрадиол-20мкг-дезогестрел-150мкг

3) этинилэстрадиол-30мкг-дезогестрел-150мкг

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

5) этинилэстрадиол-20мкг –гестоден-75мкг

6) этинилэстрадиол-20мкг- дроспиренон- 3 мг

7) этинилэстрадиол-30мкг- дроспиренон- 3 мг

8) этинилэстрадиол-30мкг- диеногест-2мг

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Хирургические методы гемостаза [112,113].

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 лейкозом 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) [112,113].

У пациенток с лейкозом 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.).

7.4. Внутричерепные кровоизлияния у пациентов с лейкозом.

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) – это нередкое (ожидаемое) осложнение основного заболевания и/или специфического (в том числе, химиотерапевтического) лечения у пациентов с лейкозами, часто сопряженное с патологией плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза [114]. Без оказания неотложной нейрохирургической помощи массивные ВЧК у гематологических больных закономерно приводят к фатальному исходу.

Диагностика и лечение ВЧК, возникающих у пацентов с лейкозами, осуществляется непосредственно в период проведения противоопухолевого химиотерапевтического лечения лейкоза.

Из всех ВЧК, требующих оперативного лечения, наиболее часто встречаются следующие (в порядке убывания): внутримозговая гематома с признаками внутричерепной гипертензии и дислокационного синдрома (в т.ч. с прорывом в желудочки) по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга; острые и подострые субдуральные (СДГ) и острые эпидуральные гематомы (ЭДГ); декомпенсация хронической субдуральной

гематомы (ХСДГ).

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

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

Клиническая картина

Клиническая картина ВЧК зависит от локализации кровоизлияния.

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

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

Субарахноидальные кровоизлияния (САК) у гематологических пациентов

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

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

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

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

Инструментальная диагностика.

КТ головного мозга рекомендуется практически всем пациентам с гематологическим заболеванием при поступлении в стационар. Это необходимо для

определения исходного статуса и динамики изменений как при наличии у пациентов неврологической симптоматики, так и без нее. При необходимости выполняется МРТ головного мозга.

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

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

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

Лабораторная диагностика.

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

Рекомендуемые исследования для выявления патологии гемостаза:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, с подсчетом количества тромбоцитов в крови по мазку (по Фонио),
- агрегация тромбоцитов с АДФ и ристомицином,
- коагулограмма – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин, фибриноген, Д-димер, антитромбин III и др.
- тромбоэластография (при необходимости).
- маркеры тромбофилии (при тромбозе мозговых синусов): АЧТВ, протромбин, фибриноген, тромбиновое время, XII-а зависимый фибринолиз, протеины С и S, гомоцистеин, агрегация тромбоцитов, Д-димер, волчаночный антикоагулянт, антитела к бета2 гликопротеину 1, антитела к кардиолипину, мутации генов: V фактора Лейден, метилентетрагидрофолат-редуктазы, протромбина.

Лечение [114]

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

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

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

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

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

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

Внутримозговые гематомы и внутрижелудочковые кровоизлияния у гематологических пациентов требуют нейрохирургического вмешательства только по жизненным показаниям, так как любая дополнительная травма вещества головного мозга

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

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

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

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

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

7.5 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений

При лейкозах, как первично, так и в процессе их химиотерапевтического и иного лечения часто возникают тромботические осложнения, требующие профилактики и терапии. Частота тромботических нарушений при опухолях системы крови различна, проведение химиотерапии увеличивает частоту тромботических осложнений практически в 2 раза с 2.21% до 4.24% относительно исходного уровня [109,110].

Диагностика и лечение тромботических осложнений, закономерно возникающих у пацентов с лейкозами, осуществляется непосредственно в период проведения противоопухолевого химиотерапевтического лечения лейкоза.

Причинами тромбозов у пациентов с лейкозами могут быть [111]:

1) механические факторы (сдавление экстрамедулярным очагом 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 [103,111]:

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 [103,111]:

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;
- агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ и адреналином для пациентов, получающих терапию, соответственно клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой;
- D-димер [112];
- 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 пациентов с лейкозами 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 [112]. Поэтому не рекомендуется начинать тромбопрофилактику ориентируясь только на повышенную концентрацию D-димера. При концентрации D-димера выше порогового значения рекомендуется дополнительное проведение инструментальных методов обследования.

3) Биохимический анализ крови: общий белок, альбумины, общий и прямой/непрямой билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, индекс атерогенности – на этапе диагностике, далее по показаниям. Выполнение биохимического анализа крови необходимо для уточнения функциональной способности печени, что важно для выбора адекватной терапии.

4) Определение концентрации гомоцистеина – важно в диагностике гипергомоцистеинемии.

5) Исследование мутации генов факторов, участвующих в гемостазе (протромбина G20210A, фактора V Лейден, метилентетрагидрофолатредуктазы), важно для верификации формы и варианта наследственных тромбофилий, определяется по показаниям.

6) Тромбоэластография, пространственная тромбодинамика и определение тромбинового потенциала – по показаниям.

Лабораторную оценку состояния системы свертывания крови осуществляют при первичном обследовании больного, до начала проведения специфической терапии, в том числе перед каждым курсом ХТ (по показаниям), а также в случае развития тромботических нарушений на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения.

Инструментальная диагностика рекомендуется для определения выраженности и уточнения локализации тромботических осложнений. Выбор метода зависит от клинической картины и данных лабораторного обследования. Проводятся следующие виды

исследования [103,111]:

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 [111].

Общие принципы профилактики ВТЭО у пациентов с лейкозом.

Риск тромботических осложнений при проведении химиотерапии у пациента с лейкозом может быть высоким. На более 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 [103,111]:

- 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 пациентов с лейкозом.

При выявлении ВТЭО и определении его давности, локализации, распространенности, назначается соответствующая терапия [103,111]. 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 [103,109,111].

Осуществляется лечение нефракционированным гепарином (НФГ), предпочтительно путем постоянного внутривенного введения при помощи инфузомата [113]. 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) [114].

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) [114]:

- 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.

При высоком риске тромботических осложнений в случае проведения хирургического вмешательства необходимо обязательное проведение антитромботической профилактики. 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 [103,111].

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 [103,111].

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

1) Ацетилсалициловая кислота 75-150 мг в сутки. Подбор осуществляют с учетом показателей адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 50%.
2) 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%.
3) Дипиридамол 25-75 мг/сут.
4) Пентоксифиллин 0,1 х 3 раза в день; или 400 мг 2-3раза в день.
5) 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%.
6) 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%).

7) Изосорбида мононитрат 40 мг х 1-2 раза в день. Обладает наряду с дезагрегационными свойствами выраженным сосудорасширяющим эффектом.
8) 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 [111]:

- 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 [111]:

- При гипергомоцистеинемии используются витамины В6, В12, 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.

<u>Инструментальные методы лечения.</u>

1) Кава-фильтр устанавливается либо для профилактики ТЭЛА (если были эпизоды ТЭЛА ранее), либо при наличии флотирующего тромба в крупных венозных стволах [111]. 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 [111]. При необходимости устанавливаются различные сосудистые стенты.

3) Плазмаферез (ПФ) эффективен в комплексной терапии АФС и катастрофического АФС, ТТП и других видах ТМА, гипергомоцистеинемии, повышении активности факторов свертывания крови, при рецидивирующих тромбозах с угрозой развития тяжелых трофических нарушений. Объем, интенсивность, способы замещения ПФ зависят от характеристики заболеваний.

Хирургическое лечение.

Диагностику и лечение артериальных тромбозов необходимо строго осуществлять совместно с ангиохирургом, часто в условиях специализированного ангиологического хирургического стационара. При ТЭЛА с тяжелыми гемодинамическими расстройствами (АД в легочной артерии более 60-65 мм.рт.ст.) показано хирургическое удаление тромбов из легочной артерии.

При развитии некротических изменений в результате окклюзирующих тромбозов показано экстренное хирургическое пособие.

При флотирующих тромбах возможны применение эндоваскулярной

тромбоэкстракции, установка кава-фильтра, хирургическая перевязка сосудов, прошивание нижней полой вены и др.

Целью терапии тромбозов является максимально возможное лизирование тромбов и максимальная реканализация сосуда. Длительность терапии тромбоза составляет, как правило, не менее 3-х месяцев. Однако продолжительность лечения тромбозов по показаниям может составлять от 6 до 12 мес. При некоторых тромбофилиях профилактическая антитромботическая терапия может продолжаться пожизненно.

При сохранении таких факторов риска, как иммобилизация, гнойная инфекция, длительная катетеризация центральных сосудов, продолжающаяся ХТ или другие виды специфической терапии, сахарный диабет, сохраняющаяся злокачественная опухоль, генетические тромбофилии (исключая дефицит АТ III), целесообразно продлить антикоагулянтную профилактику. В этом случае дополнительным аргументом может служить сохранение тромбинемии (высокая концентрация D-димера), а также признаки замедления кровотока в глубоких венах нижних конечностей или таза при УЗДГ. Завершение противотромботического курса проводится индивидуально с учетом динамики факторов риска и тромбинемии.

7.6. Диагностика и лечение неврологических проявлений при лейкозе

Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы может выявляться при ОЛЛ. 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 лейкозе.

Специфическое опухолевое поражение ЦНС с вовлечением головного мозга, спинного мозга и оболочек может быть проявлением лейкоза. Чаще всего опухолевое поражение ЦНС 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 лейкозе.

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.

Основным методом лечения вовлечения ЦНС при острых лейкозах является химиотерапия. Дополнительно могут применяться хирургические и радиологические (лучевая терапия) методы лечения.

Очаговое специфическое поражение головного мозга при острых лейкозах 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 лейкозе.

Диагностика и лечение ОНМК, возникшего у пацента с лейкозом в период проведения химиотерапевтического лечения, проводится одновременно с противоопухолевым лечением лейкоза.

При лейкозе примерно в 10% случаев отмечается нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. Причинами тромбозов мозговых сосудов у пациентов с лейкозом 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.

У пациентов с лейкозами также встречаются 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. раздел 7.5 «Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений при лейкозе».

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 при лейкозе - см. раздел 7.5 «Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений при лейкозе».

Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу при лейкозе.

Диагностика и лечение ОНМК, возникшего у пацента с лейкозом в период проведения химиотерапевтического лечения, проводится одновременно с противоопухолевым лечением лейкоза.

ОНМК по геморрагическому типу чаще могут возникнуть у пациентов с тромбоцитопенией, развившейся в процессе химиотерапии лейкоза, а также при наличии коагулопатии исходной или развившейся на фоне химиотерапии лейкоза.

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 при лейкозе

- Оперативное лечение по показаниям (тактика нейрохирургического лечения внутричерепных геморрагических осложнений – см. раздел 7.3).
- 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 лейкозе.

Полиневропатии выявляются в 50-70% случаев у пациентов с лейкозами 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:

- полиневропатии при нейролейкемии
- паранеопластические полиневропатии
- метаболические полиневропатии
- полиневропатии, связанные с дефицитом витаминов группы В
- токсические полиневропатии
- лекарственные полиневропатии
- полиневропатии критических состояний
- 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 лейкозе

Нейроинфекционные осложнения – менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты, миелиты – наблюдаются примерно у 10% пациентов на фоне иммуносупрессии, нейтропении, сепсиса, пневмонии и других инфекционных осложнениях при цитостатической терапии. В структуре нейроинфекционных поражений 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 пациентов с лейкозом.

Лейкоз и проводимая 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

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

В абсолютное большинство протоколов противоопухолевого лечения ОЛЛ 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 [115,116].

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[117], 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 [118,119].

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 А3.3.1 дозах [118–120].

Таблица А3.3.1. Режим дозирования ИПП с целью профилактики язвенной болезни

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

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

Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов

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

В группу препаратов – блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов входят ранитидин, фамотидин, применяемые во время проведения курсов противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в таблице А3.3.2 дозах [118,119,121].

Таблица 2. Режим дозирования блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов

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

Фамотидин	20	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь

7.8. Профилактика, диагностика и лечение асептических остеонекрозов у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами.

Асептический остеонекроз (АОН) у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами относится к группе вторичных остеонекрозов. Его развитие связано с нарушением кровоснабжения и гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани на фоне химиотерапии или воздействия глюкокортикостероидов. Наиболее часто к развитию АОН приводит терапия острого лимфобластного лейкоза и аллогенная трансплантация костного мозга.

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

Диагностика

Всем пациентам с острым лимфобластным лейкозом и подозрением на асептический остеонекроз необходимо выполнять МРТ костей и суставов.

На более поздних стадиях – 6-12 недель от начала заболевания – выявить остеонекроз возможно при рентгенографии и КТ костей по характерному признаку – наличие географической формы тонкой линии остеосклероза, которая формируется при прорастании костной ткани из непораженного участка в очаг остеонекроза. При секвестрировании выявляется полоска просветления по форме очага. Рентгенография и КТ костей и суставов используются также при планировании оперативных вмешательств на поздних стадиях остеонекроза при развитии деформации суставного отдела длинной трубчатой кости. Дополнить инструментальную диагностику может двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, которая позволяет выявить проявления системного

остеопороза и состояние костной ткани в области установленных имплантов, если пациентам выполнялось эндопротезирование суставов.

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

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

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

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

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

Подгруппы в зависимости от площади поражения суставной поверхности:

A – менее 15%

B – 15-30%

C – более 30%

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

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

A – менее 15%

B – 15-30%

C – более 30%

Стадия 4: признаки уплощения или коллапса головки.

Подгруппы:

A – менее 15% суставной поверхности.

B – 15-30% суставной поверхности.

C – более 30% суставной поверхности.

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

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

Лечение

Консервативное лечение:

- Охранительный режим
- Нормализация костного метаболизма
- Обезболивание

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

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

Хирургическое лечение:

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

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

7.9. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений при лейкозе

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 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%) [49,122]. Частота инфекционных осложнений выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопуствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима.

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

Этиология инфекционных осложнений

Этиологическая структура возбудителей у пациентов с лейкозами 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 [122]. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов – 7,4% [123]. 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% [124]. 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* [123].

Клинические проявления инфекций

Для инфекций периода нейтропении/лейкопении характерными признаками являются

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

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

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

Диагностика инфекционных осложнений.

Во всех случаях вероятного или установленного инфекционного процесса следует активно

проводить диагностику, направленную на выявление, как очагов инфекции, так и этиологических агентов.

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

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

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

Для *микробиологического исследования крови* используют автоматический анализатор для гемокультур. Проводят исследование у пациентов с температурой ≥38°С или наличии септикопиемических очагов на коже. Кровь берут одновременно из вены и из ЦВК или из двух разных вен в 2-4 флакона (аэробы/анаэробы), предназначенных для инкубирования в автоматическом анализаторе для гемокультур. На основании разницы во времени регистрации положительной гемокультуры, взятой одновременно из ЦВК и из вены может быть заподозрено инфицирование ЦВК. В этом случае положительная гемокультура, взятая из ЦВК, опережает на 2 часа и более положительную гемокультуру из вены. Кровь для микробиологического исследования проводят с максимальным

соблюдением правил асептики, в каждый флакон вводят 10 мл крови пациента. Введение меньшего объема крови снижает вероятность получения положительной гемокультуры. При инфекции кровотока выделение коагулазонегативных стафилококков и *Corynebacterium* spp. должно быть подтверждено двумя положительными гемокультурами, поскольку эти микроорганизмы принадлежат к облигатной микрофлоре, и детекция их только в одном из двух флаконов расценивается как контаминация исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора).

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

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

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

spp. у пациентов с фебрильной нейтропенией может свидетельствовать о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза. Определяют чувствительность к антибиотикам всех микроорганизмов, выделенных в диагностически значимых количествах.

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

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

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки носоглотки проводят при наличии признаков стоматита (мукозита). Проводят культуральное исследование на грамотрицательные бактерии и дрожжевые грибы. При выделении грамотрицательных бактерий осуществляют идентификацию до вида, определение чувствительности к антибиотикам, детекцию продукции β-лактамаз расишернного спектра (БЛРС) у энтеробактерий, постановку теста modified carbapenem inactivation method

(mCIM) или carbapenem inactivation method (CIM) для определения продукции карбапенемаз среди карбапенемоустойчивых энтеробактерий и *P. aeruginosa*, определение групп карбапенемаз методом ПЦР при положительном тесте mCIM (или CIM). При выделении дрожжевых грибов со слизистой оболочки ротоглотки проводят только идентификацию до вида.

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

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

Исследование показано:

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

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

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

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

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

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

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

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

- мониторинг в период нейтропении у 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 [125].

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 пациентов с длительной (более 7-10 дней) персистирующей температурой.

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

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

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

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

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

состояния больного и диагностированной инфекции.

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

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

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

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

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

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

Эхокардиография (ЭхоКГ), включая чрезпищеводную ЭхоКГ

Проводится для исключения бактериального эндокардита, особенно в случае:

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

Чрезпищеводную ЭхоКГ назначают при сохраняющейся гипертермии и отрицательных результатах ЭхоКГ.

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

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

Показания	**Исследование**

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

Парапроктит Трещина в области прямой кишки	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки
Образования (инфильтраты) на коже	Биопсия Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата

Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа

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

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

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

Показаниями к назначению антипсевдомонадных карбапенемов

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

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

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов

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

Превентивная терапия инвазивного микоза

Показаниями к превентивному назначению противогрибковых препаратов являются пневмония с радиологическими признаками, нехарактерными для инвазивного аспергиллеза, которая сохраняется или прогрессирует на фоне применения антибиотиков у пациентов с факторами риска возникновения инвазивного аспергиллеза (нейтропения от 10 дней и более) или при положительном результате определения антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в

крови в отсутствие пневмонии. Превентивное назначение противогрибковых препаратов проводят пациентам, входящим в группу высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза (острый лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, реципиенты аллогенных СГК).

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

Лечение микробиологически подтвержденных инфекций

Грамотрицательные возбудители

Энтеробактерии с продукцией БЛРС, Enterobacter spp

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

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

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

Препарат	Доза
Цефтазидим-авибактам	2,5 г каждые 8 часов, длительность инфузии 2 часа
Меропенем	2 г каждые 8 часов пролонгированная инфузия в течение 3х часов
Имипенем	1 г каждые 8 часов
Дорипенем	1 г каждые 8 часов, продленная инфузия (4 часа)
Эртапенем	1 г каждые 24 часа или 1г каждые 12 час

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

Pseudomonas aeruginosa

Выбор антибиотиков проводится согласно чувствительности выделенных штаммов. Лечение проводят сочетанием антибиотиков. При инфекциях кровотока, вызванных *P. aeruginosa,* часто наблюдается диссеминация в легких, и в этих случаях необходимо использовать антибиотики, для которых характерна высокая концентрация в легких. Такими параметрами обладает цефтолозан-тазобактам, который активен против карбапенем-резистентных *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз [126]. 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 с лейкозами.

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes (L. monocytogenes) вызывают инфекции кровотока и менингоэнцефалит. Инфекция возникает преимущественно у больных с нарушениями Т-клеточного звена иммунитета [127]. 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 [128]. 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 [126]. При нетяжелом течении инфекции (диарея, температура, боль в животе) - метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки перорально или внутривенно, при тяжелом течении (повышение уровня креатинина на 50% и более от исходного значения, снижение уровня альбумина) – ванкомицин по 125 мг 4 раза в день перорально или введение в зонд, оро –

или назогастральный, при рефрактерном течении - используют сочетание метронидазола с ванкомицином (метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки внутривенно, ванкомицин по 500 мг 4 раза в день через оро- или назогастральный зонд). Длительность лечения составляет 10-14 дней.

Назначение антибиотиков в зависимости от локализации инфекции

Мукозит. Гингивит

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

Пневмония

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

Инфекция перианальной области (парапроктит, обострение геморроя и другие)

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

Критерии прекращения противомикробной терапии

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

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

Лечение пациентов в амбулаторных условиях

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

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

Перианальная инфекция

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

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

Клиническая картина.

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

Диагностика.

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

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

Лечение

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

Для пациентов, страдающих нейтропенией или иной формой иммуносупресии, аноректальные инфекции рассматриваются как состояние, требующее неотложного лечения с помощью антибиотиков, что позволяется остановить развитие аноректальной

инфекции и сепсиса. Показано применение на первом этапе антимикробных препаратов, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, введение антимикробных препаратов проводится только внутрь и внутривенно.

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

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

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

7.10. Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами при лейкозе

Высокотехнологичные методы лечения лейкозов и особенности иммунодефицита у пациентов с лейкозами 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 [124,125,129,130]

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%) [131]. 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)

Инвазивный кандидоз ЦНС у пациентов с лейкозами 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 B (0,3-0,6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) – при флуконазолустойчивых *Candida* spp. Орошение мочевого пузыря амфотерицином B 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 B 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 B проводят в течение 7-10 дней. Продолжительность лечения кандидозного пиелонефрита составляет 2 недели.

Диагностика и лечение криптококкоза [124,125,129]

Инфекция возникает преимущественно у пациентов с Т-клеточным иммунодефицитом на фоне лечения лейкоза, 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 пациентов с лейкозом, 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 исинтрументальные 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 [124,125,129]

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 [124,125,129,130,132]

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 [124,125,129,130,133]

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

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

мукормикоза, как и пациентов, получающих лечение дефероксамином.

Мукормикоз легких

Симптомы

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

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

Радиологические особенности мукормикоза легких

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

Микологическая диагностика мукормикоза

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

Лечение мукормикоза легких

Мукормикоз характеризуется крайне агрессивным течением. Лечение необходимо начинать при первых признаках инфекции, поскольку промедление в назначении антимикотиков приводит к увеличению частоты летальных исходов. Препаратами выбора для лечения являются липидные формы амфотерицина В (липосомальный амфотерицин

или липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг/сутки), альтернативный - изавуконазол (изавуконазол по 200 мг каждые 8 час в течение 2 дней (6 доз), далее по 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально). Замену липидной формы амфотерицина В на позаконазол проводят при одновременном наличии следующих условий: положительная динамика в легких по данным КТВР, стабильном состоянии больного, отсутствии мукозита и диареи, полноценном питании, отсутствии нарушения функции печени.

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

Хирургическое лечение мукормикоза легких

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

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

Мукормикоз придаточных пазух носа

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

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

Диагностика мукормикозного риносинусита включает наличие радиологических признаков риносинусита, деструкции костей черепа при КТ/СКТ/МРТ; выделение культуры *Mucorales* из биоптата некротизированной слизистой оболочки носа или

аспирата придаточных пазух носа или обнаружение несептированного мицелия грибов при гистологическом или цитологическом исследовании биоптата (аспирата).

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

Мукормикоз кожи и мягких тканей

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

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

Диагностика и лечение инвазивных микозов, вызванных редкими плесневыми грибами [124,125,129,134]

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 [124,125,129,135]

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 лейкозами 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.

7.11. Диагностика и лечение вирусных инфекций у пациентов с лейкозами

Герпесвирусные инфекции диагностируют чаще всего у пациентов с лейкозами 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. Диагностика и лечение этих осложнений, закономерно возникающих у пацентов с лейкозами, осуществляется непосредственно в период проведения противоопухолевого химиотерапевтического лечения лейкоза.

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. 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 лейкозами 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 [136].

Диагностика

Серологические тесты (выявление антител в крови, биологических жидкостях) проводят до индукционного курса ПХТ и перед ТГСК с целью выявдения серопозитивных пациентов [136].

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 [136].

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 [136].

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 [136].

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 при лейкозах, особенно, 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 ОЛЛ достигает 13,6%. 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 [137].

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 [137]. 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) [137]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не мене 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [137].

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 [136].

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 [136]. 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 [137].

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

7.12. Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лейкозом

Высокая частота инфекционных осложнений у пациентов с лейкозом, особенно в период нейтропении, диктует необходимость назначения препаратов для профилактики инфекций. Профилактика показана для инфекций, вызванных грибами и вирусами в группе высокого риска. Профилактика бактериальных инфекций становится менее актуальной по

причине увеличения полирезистентных бактерий и проводится у определенной категории больных.

Профилактика инфекций, вызванных бактериями

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

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

Профилактика пневмоцистной пневмонии [138]

Профилактика пневмоцистной пневмонии является обязательной для:

- пациентов с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ);
- реципиентов аллогенной ТГСК;
- при использовании программ с включением флударабина, циклофосфамида, ритуксимаба;

- при лечении глюкокортикостероидными препаратами.

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

Профилактика пневмоцистной пневмонии также рекомендована:

- при лечении нуклеозидными препаратами (флударабин, кладрибин);
- при применении имуунодепрессантов (например, микофенолат мофетил);
- при проведении лучевой терапии опухоли центральной нервной системы (ЦНС), или метастазах в ЦНС, с использованием высоких доз кортикостероидов.

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

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

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

Профилактика инфекций, вызванных грибами [125]

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

Различают первичную и вторичную противогрибковую профилактику.

Первичная противогрибковая профилактика

Первичная противогрибковая профилактика показана:

- реципиентам аллогенной ТГСК;

Реципиентам аллогенной ТГСК в период гранулоцитопении и пребывания в палате с фильтрами высокой степени очистки воздуха препаратом выбора для профилактики

является флуконазол, (400 мг в сутки, внутривенно или внутрь), альтернативные препараты - микафунгин 50 мг внутривенно, вориконазол (по 200 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно).

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

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

Реципиентам, имевшим в анамнезе инвазивный аспергиллез назначают:

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

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

Реципиентам аутологичной ТГСК в период гранулоцитопении противогрибковую профилактику не проводят.

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

<u>Критерии отмены профилактики противогрибковыми препаратами:</u>

- у реципиентов аллогенных ТГСК без РТПХ – восстановление гранулоцитов (>0,5 х 10^9/л);
- у пациентов с РТПХ – “контроль” над РТПХ, снижение дозы преднизолона до 0,15-0,3 мг/кг/сут, количество гранулоцитов >0,5х10^9/л, отсутствие лимфопении и цитомегаловирусной инфекции.

- Особое внимание при отмене профилактического приема противогрибковых препаратов, активных в отношении плесневых грибов, следует уделять пациентам с доказанной или предполагаемой РТПХ легких. При наличии мокроты у пациентов с РТПХ легких необходимо во всех случаях проводить микологическое исследование на плесневые грибы. При обнаружении плесневых грибов в мокроте, даже при минимальных изменениях в легких, следует назначать позаконазол (суспензия, по 400 мг х 2 раза после еды), или позаконазол в таблетках (в 1й день по 300 мг х 2 раза, затем по 300 мг 1 раз), или изавуконазол (в 1-2 дни по 200 мг 3 раза, затем по 200 мг 1 раз в таблетках или внутривенно), вориконазол (по 200 мг х 2 раза в таблетках, у больных с весом > 85 кг суточную дозу вориконазола в таблетках назначают из расчета 8 мг/кг/сутки, максимально – по 300 мг х 2 раза);

Вторичная противогрибковая профилактика

Вторичная противогрибковая профилактика проводится:

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

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

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

Противогрибковые препараты, используемые для вторичной профилактики больным, имевшим в анамнезе [130]:

- Кандидемию с диссеминацией в органы или хронический диссеминированный кандидоз:
  - флуконазол, по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь;
  - каспофунгин, по 50 мг в сутки внутривенно;
  - микафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно;

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

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

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

Профилактика вирусных инфекций [136,137]

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

Используют следующие препараты для профилактики вирусных инфекций:

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

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

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

7.13 Диагностика гемотрансмиссивных инфекций при лейкозе

Пациенты с лейкозами являются группой высокого риска вероятного инфицирования гемотрансмиссивными вирусными инфекциями, поскольку пациентам проводятся множественные трансфузии от большого числа доноров, многочисленные медицинские манипуляции и инвазивные исследования. В ряде случаев лейкозы требуют дифференциального диагноза с ВИЧ-инфекцией. Кроме того, актуальность проблемы гемотрансмиссивных инфекций у пациентов с лейкозами 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 [142]. 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 [143].

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

- Обследование всех первичных пациентов с лейкозом 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 с лейкозом – 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 с лейкозом 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.

Профилактика и лечение 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 [144,145]. Несколько зарубежных рандомизированных контролируемых исследований с метаанализом данных показали, что для профилактики реактивации ВГВ целесообразно использовать ламивудин [146–149], а также другие более новые и эффективные нуклеозидные аналоги с меньшей скоростью развития к ним резистентности — адефовир, дипивоксил, энтекавир, телбивудин [150]. Рекомендовано проведение профилактики гепатита В у HBsAg-отрицательных пациентов с лейкозом, 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 пациентов с лейкозом с нарушениями иммунитета на этапах программной терапии представляется более затруднительной, чем у лиц с нормальным иммунитетом [151]. 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 [152]. ВОЗ рекомендует использовать пангенотипные комбинации противовирусных препаратов прямого действия:

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

Алгоритм действий врача

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

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

7.14 Диагностика и лечение болевого синдрома у пациентов с лейкозом

Международная организация по изучению боли IASP определяет боль как неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах такого повреждения [100,153–155]. Боль зачастую вызывает серьезные страдания, оказывает значительное влияние на качество жизни пациента и его семьи. Боль у гематологических пациентов достаточно распространена: может являться как проявлением самого тяжелого недуга, так и осложнением лечения. Для эффективной терапии боли необходимо определение ее причины, интенсивности, вида.

Основные причины болевого синдрома у пациентов с лейкозом [100,153–155]:

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

- Боль вследствие иммобилизации пациента (пролежни, контрактуры, трофические язвы, запор).

Диагностика боли [100,153–155]**.**

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

Этапы обследования пациента:

1) опрос;

2) осмотр;

3) оценка боли с помощью инструментальных методов.

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

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

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

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

- лабораторные методы [100,153–155]:
    - клинический анализ крови развернутый

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

- инструментальные методы [100,153–155]:
  - УЗИ мягких тканей, периферических лимфоузлов, брюшной полости, малого таза, артерий и вен конечностей, УЗИ других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для УЗИ.
  - рентгенография грудной клетки, костей, позвоночника, других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для рентгенографии.
  - КТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей.
  - МРТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей.
  - иные необходимые методы – электрокардиография, ангиография, бронхоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, биопсия из очага поражения с гистологическим, иммуногистохимическим, бактериологическим, иными необходимыми исследованиями, т.д.

Помимо стандартных методов, необходимых для выявления или исключения конкретной соматической или неврологической патологии, в диагностике боли при показаниях могут применяться специальные исследования, помогающие «визуализировать» и «объективизировать» боль [100,153–155]:

- алгометрия,
- методы диагностики сенсорных расстройств (например, с помощью камертона, алгометра),
- антиноцецептивный индекс (ANI),
- электромиография,
- электроэнцефалография,
- функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ),

- позитронно-эмиссионной томография,
- определение плазменного уровня стресс-факторов (кортизола, соматотропного гормона, глюкозы, бета-эндорфина)
- другие исследования по показаниям.

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

Оценка интенсивности боли может проводиться с помощью визуально-аналоговой шкалы VAS (градация интенсивности боли от 0 до 100) или числовой рейтинговой шкалы NRS (градация интенсивности боли от 0 до 10). Интенсивность боли по VAS более 70, как правило, показание к терапии сильными опиоидами. Целесообразно применение шкал, построенных на разных принципах оценки боли (см.выше) для более точного отражения состояния пациента, проведения динамической оценки течения болевого синдрома, оценки эффективности терапии боли и определения прогноза [100,153–155].

Купирование боли

Основные принципы лечения боли у пациентов с лейкозами [100,153–155]:

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

- построение схем обезболивания с учетом предпочтительных способов введения в гематологии;
- контроль эффективности и переносимости анальгезирующей терапии, своевременная коррекция.

Основные группы препаратов, применяемых для купирования боли у пациентов с лейкозами [100,153–155]:

- Опиоидные анальгетики – морфин, фентанил, ремифентанил, тримеперидин, оксикодон, бупренорфин, дигидрокодеин, трамадол, и иные опиодные анальгетики для терапии боли онкологического профиля
- Неселективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-1, ЦОГ-2) – диклофенак, кетопрофен, декскетопрофен, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам
- Селективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2) – нимесулид, мелоксикам
- Высокоселективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2) – целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб
- Анилиды – парацетамол
- Другие неопиоидные анальгетики – нефопам
- Антиконвульсанты – габапентин, прегабалин
- Внутривенные анестетики – кетамин
- Спазмолитики – дротаверин, папаверина гидрохлорид, платифиллин и др.
- Миорелаксанты центрального действия – тизанидина гидрохлорид
- Мазь / крем для наружного применения – эбермин, декспантенол, диоксометилтетрагидропиримидин (для лечения лучевого дерматита)
- Растворы для полоскания полости рта (при мукозитах) – раствор солевой гипернасыщенный (капосол) и другие ополаскиватели для полости рта (висцид)
- Увлажняющие стоматологические гели (при стоматитах)

Обезболивание пациентов ОМЛ при тромбоцитопении.

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

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

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

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

Болевой синдром при введении Г-КСФ

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

Нейропатическая боль (НБ) [155]

У пациентов с лейкозом встречаются мононейропатия, полинейропатия, постгерпетическая невралгия, опухолевые компрессии спинного мозга, остеодеструкции, прорастание/сдавление лейкемидами нервных стволов и мозговых структур. Тяжелые токсические полинейропатии могут являться осложнением специфической химиотерапии, например, бортезомибом, талидомидом, винкристином. Боль смешанного генеза — глубокая соматическая ноцицептивная и нейропатическая зачастую выявляются при гемофилической артропатии.

При выявлении у пациента с лейкозом НБ возможно рассматривать назначение следующих препаратов:

- первая линия терапии

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

- антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин);

- вторая и третья линии терапии

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

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

Особенности терапии наркотическими аналгетиками [100,153–155]**.**

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

Пути введения анальгетиков [100,153–155]**.**

С учетом особенностей гематологических заболеваний, большинству пациентов противопоказано внутримышечное введение анальгетиков и применение регионарной анальгезии ввиду высокого риска геморрагических и инфекционных осложнений при нарушениях свертывания, глубокой нейтропении. Предпочтительно применение неинвазивных форм лекарственных препаратов (таблетки, суппозитории, трансдермальные системы), при необходимости инъекционного применения – подкожное или внутривенное введение.

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

Нефармакологические методы лечения боли у пациентов с лейкозом [100,153–155]

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

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

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

Оценка эффективности и переносимости анальгезирующей терапии [100,153–155]

Для оценки эффективности и переносимости назначенной терапии болевого синдрома проводятся регулярные опрос и осмотр пациента, контроль лабораторных и инструментальных данных. Необходимо оценивать уровень удовлетворенности пациента проводимым обезболиванием, при необходимости проводить оценку с помощью опросников и шкал, а также внимательно отслеживать возникновение побочных эффектов со своевременной адекватной коррекцией проводимой терапии.

Методы профилактики боли [100,153–155]**.**

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

Обезболивание в конце жизни [100,153–155]

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	УУР	УДД
1	Выполнен ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа тромбоцитов	C	5
2	Выполнено цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата	C	5
3	Выполнено цитохимическое исследование микропрепарата КМ (бластных клеток КМ)	B	2
4	Выполнено стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата КМ (в том числе выполнено исследование для детекции транслокации t(9;22) и t(4;11))	B	2
5	Выполнено иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ	B	2
6	Выполнена КТ головы, органов грудной и брюшной полостей	C	5
7	Выполнена спинномозговая пункция с цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости (микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере)	B	2
8	Пациенту во время первой диагностической спинномозговой пункции выполнено интратекальное введение химиопрепаратов	C	5
9	Взрослому пациенту с Ph-негативным ОЛЛ проведена ИТ, согласно одному из двух принципов химиотерапевтического воздействия: 1) импульсное, высокодозное с последующей постоянной поддерживающей терапией (программа Hyper-CVAD); 2) более традиционное (стандартное) – 8–9-недельная непрерывная индукция с последующими неоднократными высокодозными миелоаблятивными курсами и в последующем – поддерживающим лечением	B	2

10	Выполнен выбранный для данного пациента протокол с неукоснительным соблюдением временного регламента	C	5
11	Пациенту, независимо от применяемого протокола (кроме терапии зрелого варианта В-ОЛЛ), выполнено поддерживающее лечение, состоящее: из ежедневного приема меркаптопурина**, метотрексата** (дозировка согласно протоколу) – 1 раз в неделю, пульсов глюкокортикостероидных гормонов и винкристина** – 1 раз в месяц	B	2
12	Пациенту с ОЛЛ/ЛБЛ из группы высокого риска либо пациенту с ОЛЛ/ЛБЛ при рецидиве заболевания, а также их сиблингам выполнено определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора КМ	C	5
13	Пациенту на этапах индукции и консолидации перед началом каждого последующего этапа либо 1 раз в 2 месяца выполнено контрольное исследование КМ (получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата)	C	5
14	Пациенту на фоне поддерживающей терапии 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет и в дальнейшем, после снятия с лечения, каждые полгода до 3 лет наблюдения выполнено контрольное исследование КМ (получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата)	C	5
15	Пациенту с поздним рецидивом ОЛЛ/ЛБЛ назначена стандартная терапия ОЛЛ 1-й линии	C	5

Список литературы

1. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012. 1056 p.
2. 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.
3. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
4. Brown P.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. 2019. 115 p.
5. Gökbuget N. et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL) // UNI-MED Verlag AG. 2011. 204 p.
6. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015. Vol. 14, № 1. P. 5–15.
7. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // Вместе против рака. 2006. Vol. 1–2. P. 50–63.
8. Ахмерзаева З.Х. et al. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в отдельных регионах Российской Федерации // Гематология и трансфузиология. 2014. Vol. 59, № S1. P. 13–14.
9. Burmeister T. et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group // Blood. 2008. Vol. 112, № 3. P. 918–919.
10. Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405.
11. Hoelzer D. et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. // Blood. 1988. Vol. 71, № 1. P. 123–131.
12. Lazarus H.M. et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. // Blood. 2006. Vol. 108, № 2. P. 465–472.
13. Bassan R., Maino E., Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. // Eur. J. Haematol. 2016. Vol. 96, № 5. P. 447–460.

14. Cortelazzo S. et al. Lymphoblastic lymphoma. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 113. P. 304–317.
15. 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.
16. Roila F. et al. Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales // Ann. Oncol. Oxford University Press (OUP), 1991. Vol. 2, № 6. P. 437–439.
17. Kornberg A., Polliack A. Serum lactic dehydrogenase (LDH) levels in acute leukemia: marked elevations in lymphoblastic leukemia // Blood. 1980. Vol. 56, № 3.
18. Olgar S. et al. Electrolyte abnormalities at diagnosis of acute lymphocytic leukemia may be a clue for renal damage in long-term period. // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2005. Vol. 27, № 4. P. 202–206.
19. Ku G.H. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival // Blood. 2009. Vol. 113, № 17. P. 3911–3917.
20. Nur S. et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemias at first diagnosis. // Eur. J. Haematol. 1995. Vol. 55, № 2. P. 78–82.
21. Törnebohm E. et al. Bleeding complications and coagulopathy in acute leukaemia. // Leuk. Res. 1992. Vol. 16, № 10. P. 1041–1048.
22. Галстян Г.М. et al. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. // Клиническая онкогематология. 2018. Vol. 11, № 1. P. 89–99.
23. Coiffier B. et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review // Journal of Clinical Oncology. 2008. Vol. 26, № 16. P. 2767–2778.
24. Ratner L. et al. Adverse prognostic influence of hepatitis B virus infection in acute lymphoblastic leukemia. // Cancer. 1986. Vol. 58, № 5. P. 1096–1100.
25. Bianco E. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian Multi-Center case-control study. // Haematologica. 2004. Vol. 89, № 1. P. 70–76.
26. Варачек Н.М. Клинико-бактериологические аспекты нарушений микробиоценоза кишечника у детей с острым лимфобластным лейкозом. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2010. 150 p.
27. Leahy M.F., Mukhtar S.A. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. // Intern. Med.

J. 2012. Vol. 42, № 3. P. 332–338.

28. Thomas X. et al. Bone marrow biopsy in adult acute lymphoblastic leukemia: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. // Leuk. Res. 2002. Vol. 26, № 10. P. 909–918.
29. Kröber S.M. et al. Acute lymphoblastic leukaemia: Correlation between morphological/immunohistochemical and molecular biological findings in bone marrow biopsy specimens // J. Clin. Pathol. - Mol. Pathol. 2000. Vol. 53, № 2. P. 83–87.
30. Olsen R.J. et al. Acute leukemia immunohistochemistry: a systematic diagnostic approach. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2008. Vol. 132, № 3. P. 462–475.
31. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). // Leukemia. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
32. McKenna R.W. et al. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. // Blood. 2001. Vol. 98, № 8. P. 2498–2507.
33. Moorman A. V et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. // Blood. 2007. Vol. 109, № 8. P. 3189–3197.
34. Moorman A. V et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. // Blood. 2010. Vol. 115, № 2. P. 206–214.
35. Yilmaz M. et al. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Current Treatments and Future Perspectives // Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2018. Vol. 16.
36. Angi M. et al. The t(8;14)(q24.1;q32) and its variant translocations: A study of 34 cases // Hematol. Oncol. Stem Cell Ther. King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, 2017. Vol. 10, № 3. P. 126–134.
37. Cimino G. et al. The therapeutic response and clinical outcome of adults with ALL1(MLL)/AF4 fusion positive acute lymphoblastic leukemia according to the GIMEMA experience // Haematologica. 2010. Vol. 95, № 5. P. 837–840.
38. Gazzola A. et al. The evolution of clonality testing in the diagnosis and monitoring of hematological malignancies // Therapeutic Advances in Hematology. 2014. Vol. 5, № 2. P. 35–47.
39. Thomas X., Le Q.-H. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic

leukemia. // Hematology. 2008. Vol. 13, № 5. P. 293–302.

40. Aguirre-Guillén W.A. et al. Omics techniques and biobanks to find new biomarkers for the early detection of acute lymphoblastic leukemia in middle-income countries: a perspective from Mexico // Boletin Medico del Hospital Infantil de Mexico. Masson-Doyma Mexico, S.A., 2017. Vol. 74, № 3. P. 227–232.
41. Herrmann J. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology // Mayo Clin. Proc. 2014. Vol. 89, № 9. P. 1287–1306.
42. Roberts A.S. et al. Extramedullary haematopoiesis: radiological imaging features // Clinical Radiology. 2016. Vol. 71, № 9. P. 807–814.
43. Soylu A.R. et al. Overt gastrointestinal bleeding in haematologic neoplasms // Dig. Liver Dis. 2005. Vol. 37, № 12. P. 917–922.
44. Hummel M. et al. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. // Ann. Hematol. 2008. Vol. 87, № 4. P. 291–297.
45. Sengar M. et al. Whole Body PET-CT In Management Of Lymphoblastic Lymphomas In Adults: Does It Have a Prognostic Impact? // Blood. American Society of Hematology, 2013. Vol. 122, № 21. P. 4314–4314.
46. Khaled S.K., Thomas S.H., Forman S.J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults // Current Opinion in Oncology. 2012. Vol. 24, № 2. P. 182–190.
47. Ribera J.M. Allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: When and how // Haematologica. 2011. Vol. 96, № 8. P. 1083–1086.
48. Woitek R. et al. Radiological staging in pregnant patients with cancer // ESMO Open. 2016. Vol. 1, № 1. P. e000017.
49. 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.
50. Biswal S., Godnaik C. Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards // Ecancermedicalscience. ecancer Global Foundation, 2013. Vol. 7, № 1.
51. Торопова И.Ю. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2015. 89 p.
52. El Fakih R. et al. Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome

positive acute lymphoblastic leukemia in adults. // Am. J. Hematol. 2018. Vol. 93, № 2. P. 286–295.

53. Van Dongen J.J.M. et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies // Blood. American Society of Hematology, 2015. Vol. 125, № 26. P. 3996–4009.
54. van der Velden V.H.J. et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: Guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data // Leukemia. Nature Publishing Group, 2007. Vol. 21, № 4. P. 604–611.
55. Gökbuget N. et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. // Blood. 2012. Vol. 120, № 9. P. 1868–1876.
56. Kantarjian H. et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia // Cancer. 2004. Vol. 101, № 12. P. 2788–2801.
57. Larson R.A. et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with ALL // Blood. 1995. Vol. 85, № 8. P. 2025–2037.
58. Scavino H.F., George J.N., Sears D.A. Remission induction in adult acute lymphocytic leukemia. Use of vincristine and prednisone alone. // Cancer. 1976. Vol. 38, № 2. P. 672–677.
59. Gottlieb A.J. et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized trial by cancer and leukemia group B. // Blood. 1984. Vol. 64, № 1. P. 267–274.
60. Nagura E. et al. Nation-wide randomized comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisolone combination therapy with and without L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia. // Cancer Chemother. Pharmacol. 1994. Vol. 33, № 5. P. 359–365.
61. 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.
62. Goldstone A.H. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: Final results of the International ALL Trial (MRC UKALLXII/ECOG E2993) // Blood. 2008. Vol. 111, № 4. P. 1827–1833.
63. 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.

64. Malagola M., Papayannidis C., Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in Ph+ acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives // Annals of Hematology. Springer Verlag, 2016. Vol. 95, № 5. P. 681–693.

65. Pfeifer H. et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia // Leukemia. 2013. Vol. 27, № 6. P. 1254–1262.

66. Паровичникова Е.Н. et al. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009 // Терапевтический архив. 2016. Vol. 88, № 7. P. 15–24.

67. Borowitz M.J. et al. Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: relation to other risk factors. A Children's Oncology Group study. // Leukemia. 2003. Vol. 17, № 8. P. 1566–1572.

68. Eckert C. et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia-Long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96 // Eur. J. Cancer. 2013. Vol. 49, № 6. P. 1346–1355.

69. Beldjord K. et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia // Blood. American Society of Hematology, 2014. Vol. 123, № 24. P. 3739–3749.

70. Bassan R. et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). // Blood. 2009. Vol. 113, № 18. P. 4153–4162.

71. Ribera J.M. et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: Final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 15. P. 1595–1604.

72. Flohr T. et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. // Leukemia. 2008. Vol. 22, № 4. P. 771–782.

73. Topp M.S. et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab

shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 36. P. 4134–4140.

74. Пшонкин А.В. et al. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016. Vol. 3, № 1. P. 35–43.
75. Hoelzer D. et al. Acute lymphoblastic leukemia. // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr. 2002. P. 162–192.
76. Huguet F. et al. Pediatric-inspired therapy in adults with philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 6. P. 911–918.
77. Gökbuget N. et al. Treatment of Adult ALL According to Protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) // Acute Leukemias. Springer Berlin Heidelberg, 2007. P. 167–176.
78. Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Page 1 of 8 Lymphoma (ALL) – Adult // The University of Texas MD Anderson Cancer Center. 2019.
79. Pui C.H., Evans W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia // New England Journal of Medicine. 2006. Vol. 354, № 2. P. 166–178.
80. Inaba H., Pui C.-H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: comparison of prednisone and dexamethasone // Lancet Oncol. 2012. Vol. 11, № 11. P. 1096–1106.
81. Sawalha Y., Advani A.S. Management of older adults with acute lymphoblastic leukemia: challenges & current approaches. // Int. J. Hematol. Oncol. 2018. Vol. 7, № 1. P. IJH02.
82. Wetzler M. et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: Results of CALGB study 10001 (alliance) // Haematologica. 2014. Vol. 99, № 1. P. 111–115.
83. Гаврилина О.А. et al. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования терапии Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозов по протоколам российской исследовательской группы // Гематология и трансфузиология. 2017. Vol. 62, № 4. P. 172–180.
84. Blackburn L.M. et al. Leukostasis: Management to prevent crisis in acute leukemia // Clin. J. Oncol. Nurs. Oncology Nursing Society, 2017. Vol. 21, № 6. P. E267–E271.
85. Ali R. et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience with 10 pregnancies at 16 years. // Leuk. Res. 2003. Vol. 27, № 5. P. 381–385.

86. Троицкая В.В. et al. Лечение острых лимфобластных лейкозов у беременных по протоколу ОЛЛ-2009 // Гематология и трансфузиология. 2018. Vol. 63, № 3. P. 209–230.
87. Vlijm-Kievit A. et al. Acute lymphoblastic leukemia during the third trimester of pregnancy // Leuk. Lymphoma. 2018. Vol. 59, № 5. P. 1274–1276.
88. Mainor C.B. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in pregnancy // J. Oncol. Pharm. Pract. SAGE Publications Ltd, 2016. Vol. 22, № 2. P. 374–377.
89. Kemp M.W. et al. The clinical use of corticosteroids in pregnancy // Human Reproduction Update. Oxford University Press, 2016. Vol. 22, № 2. P. 240–259.
90. Zaidi A. et al. Management of Concurrent Pregnancy and Acute Lymphoblastic Malignancy in Teenaged Patients: Two Illustrative Cases and Review of the Literature // J. Adolesc. Young Adult Oncol. Mary Ann Liebert Inc, 2014. Vol. 3, № 4. P. 160–175.
91. Van Veen J.J., Nokes T.J., Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals // British Journal of Haematology. John Wiley & Sons, Ltd, 2010. Vol. 148, № 1. P. 15–25.
92. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2013. P. 20.
93. Rizzari C. et al. Outcome of very late relapse in children with acute lymphoblastic leukemia // Haematologica. 2004. Vol. 89, № 4. P. 427–434.
94. Zhao J. et al. Treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia with bortezomib-based chemotherapy. // Int. J. Gen. Med. 2015. Vol. 8. P. 211–214.
95. Jaime-Perez J.C. et al. Efficacy of mitoxantrone as frontline anthracycline during induction therapy in adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: A single-center experience // Leuk. Lymphoma. Taylor and Francis Ltd, 2015. Vol. 56, № 9. P. 2524–2528.
96. Luskin M.R. et al. Nelarabine, cyclosphosphamide and etoposide for adults with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma // British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 174, № 2. P. 332–334.
97. Peirs S. et al. Targeting BET proteins improves the therapeutic efficacy of BCL-2 inhibition in T-cell acute lymphoblastic leukemia. // Leukemia. 2017. Vol. 31, № 10. P. 2037–2047.
98. Ribera J.M. et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the programa Español de tratamiento en hematología pediatric-based protocol ALL-96 // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26, № 11. P. 1843–1849.
99. Snyder D.S. Allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive

acute lymphoblastic leukemia. // Biol. Blood Marrow Transplant. 2000. Vol. 6, № 6. P. 597–603.

100. Fielding A.K. et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study // Blood. 2007. Vol. 109, № 3. P. 944–950.
101. Oriol A. et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. // Haematologica. 2010. Vol. 95, № 4. P. 589–596.
102. Lau T.K.H., Yip C.H.W., Yeo W. State of the Art Antiemetic Therapy for Cancer Patients. // Curr. Oncol. Rep. 2016. Vol. 18, № 1. P. 2.
103. Alkayed K., Al Hmood A., Madanat F. Prognostic effect of blood transfusion in children with acute lymphoblastic leukemia. // Blood Res. 2013. Vol. 48, № 2. P. 133–138.
104. Blumberg N. et al. Platelet transfusion and survival in adults with acute leukemia // Leukemia. Nature Publishing Group, 2008. Vol. 22, № 3. P. 631–635.
105. Farrell K. et al. An antithrombin replacement strategy during asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia is associated with a reduction in thrombotic events // Leuk. Lymphoma. Taylor and Francis Ltd, 2016. Vol. 57, № 11. P. 2568–2574.
106. 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.
107. Ueda M. et al. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. // Blood Rev. 2018. Vol. 32, № 2. P. 106–115.
108. Bates J.S., Buie L.W., Woodis C.B. Management of menorrhagia associated with chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with hematologic malignancy // Pharmacotherapy. 2011. Vol. 31, № 11. P. 1092–1110.
109. 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.
110. Geludkova O. et al. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission // Med. Pediatr. Oncol. 2001. Vol. 37, № 3. P. Abstract p168.
111. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
112. 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.
113. Доброхотова Ю.Э. et al. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии // РМЖ. Мать и дитя. 2020. Vol. 3, № 1. P. 55–60.
114. Мамонов В.Е. Неотложная нейрохирургия внутричерепных кровоизлияний у пациентов гематологического стационара // Гематология и трансфузиология. 2020. Vol. 65, № S1. P. 174–175.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.

124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.

135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. Протоколы трансплантации аллогенных гепомоэтических стволовых клеток. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2020. 320 р.
140. 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.
141. Krause D.S. et al. CD34: Structure, biology, and clinical utility // Blood. American Society of Hematology, 1996. Vol. 87, № 1. P. 1–13.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.

146. 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.
147. 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.
148. Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet, 2011. Vol. 50, № 5. P. 295–306.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. Афанасьева О.И., Воинов В.А. Г.Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. P. 7–15.
156. 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.

157. 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.

158. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.

159. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. // Lancet (London, England). Lancet, 2017. Vol. 390, № 10094. P. 613–624.

160. 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.

161. 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.

162. 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.

163. 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.

164. 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.

165. Клясова Г.А. et al. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования // Терапевтический архив. 1998. Vol. 70, № 7. P. 15–21.

166. 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.

167. 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.

168. 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.

169. 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.

170. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.

171. 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.

172. Baiu I., Spain D.A. Parenteral Nutrition // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2019. Vol. 321, № 21. P. 2142.

173. Криволапов Ю.А. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга. Клиническая онкогематология 2014; 7:290—295 // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7. P. 290–295.

174. 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.

175. 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.

176. Троицкая В.В. et al. Протокол индукционной фазы лечения острых лейкозов, протекающих с гиперлейкоцитозом // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. НМИЦ Гематологии. Под ред. В.Г. Савченко. Практика, 2018. P. 731–752.

177. Porcu P. et al. Leukocytoreduction for acute leukemia // Ther. Apher. Ther Apher, 2002. Vol. 6, № 1. P. 15–23.

178. Szczepiorkowski Z.M. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - Evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American Society for Apheresis // Journal of Clinical Apheresis. Wiley-Liss Inc., 2010.

Vol. 25, № 3. P. 83–177.
179. Ganzel C. et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management // Blood Rev. Blood Rev, 2012. Vol. 26, № 3. P. 117–122.
180. SPIRIN M., GALSTYAN G., DROKOV M. Central venous access in lymphoma patients (pts) with superior vena cava syndrome (SVCS) // INTENSIVE CARE Med. Exp. 2019. Vol. 7, № Suppl. 3:001341. P. 388–389.
181. Pluschnig U. et al. Extravasation emergencies: state-of-the-art management and progress in clinical research. // Memo. Springer, 2016. Vol. 9, № 4. P. 226–230.
182. Zeidler K. et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. // Transfusion. 2011. Vol. 51, № 11. P. 2269–2276.
183. Zerati A.E. et al. Totally implantable venous catheters : history , implantation technique and complications. // J Vasc Bras. 2017. Vol. 16, № 2. P. 128–139.
184. Gow K.W., Tapper D., Hickman R.O. Between the lines: The 50th anniversary of long-term central venous catheters // Am. J. Surg. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 213, № 5. P. 837–848.
185. Yeral M. et al. Tunnelled central venous catheter-related problems in the early phase of haematopoietic stem cell transplantation and effects on transplant outcome. // Turkish J. Haematol. Off. J. Turkish Soc. Haematol. Galenos Yayinevi, 2015. Vol. 32, № 1. P. 51–57.
186. Maki D.G., Kluger D.M., Crnich C.J. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies // Mayo Clin. Proc. Elsevier, 2006. Vol. 81, № 9. P. 1159–1171.
187. Hamilton H. Central Venous Catheters / ed. Bodenham A.R. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
188. Biffi R. Introduction and Overview of PICC History // Peripherally Inserted Central Venous Catheters. Milano: Springer Milan, 2014. P. 1–6.
189. Linenberger M.L. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2006. Vol. 4, № 9. P. 889–901.
190. Lee A.Y.Y., Kamphuisen P.W. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer // J. Thromb. Haemost. 2012. № 10. P. 1491–1499.
191. Цепенщинков Л.., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литераутры. // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7, № 2. P. 220–228.
192. Linder L.E. et al. Material thrombogenicity in central venous catheterization: a comparison

between soft, antebrachial catheters of silicone elastomer and polyurethane. // JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr. 1984. Vol. 8, № 4. P. 399–406.

193. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // Ann. Surg. Vol. 225, № 2. P. 165–171.

194. Taal M.W., Chesterton L.J., McIntyre C.W. Venography at insertion of tunnelled internal jugular vein dialysis catheters reveals significant occult stenosis // Nephrol. Dial. Transplant. Oxford University Press, 2004. Vol. 19, № 6. P. 1542–1545.

195. Lobato E.B. et al. Cross-sectional area of the right and left internal jugular veins. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1999. Vol. 13, № 2. P. 136–138.

196. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. 2008.

197. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // Злокачественные опухоли. 2014. № 3. P. 164–171.

198. Bannon M.P., Heller S.F., Rivera M. Anatomic considerations for central venous cannulation. // Risk Manag. Healthc. Policy. Dove Press, 2011. Vol. 4. P. 27–39.

199. Milling T.J. et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: The Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial* // Crit. Care Med. 2005. Vol. 33, № 8. P. 1764–1769.

200. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 1. Практика / ed. Савченко В.Г. Москва, 2018. P. 333–358.

201. Галстян Г.М. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИН К-ЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ — ПАТОГЕНЕЗ, СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ. // Гематология и трансфузиология. 2012. Vol. 27, № 2. P. 7–21.

202. 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.

203. Schellongowski P. et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience // Haematologica. 2011. Vol. 96, № 2. P. 231–237.

204. Lengliné E. et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure // Leuk. Lymphoma. Leuk Lymphoma, 2012. Vol.

53, № 7. P. 1352–1359.

205. Jackson K. et al. Outcomes and prognostic factors for patients with acute myeloid leukemia admitted to the intensive care unit // Leuk. Lymphoma. Leuk Lymphoma, 2013. Vol. 55, № April. P. 1–8.

206. Pohlen M. et al. Patients with acute myeloid leukemia admitted to intensive care units: Outcome analysis and risk prediction // PLoS One. Public Library of Science, 2016. Vol. 11, № 8.

207. Halpern A.B. et al. Association of risk factors, mortality, and care costs of adults with acute myeloid leukemia with admission to the intensive care unit // JAMA Oncol. American Medical Association, 2017. Vol. 3, № 3. P. 374–381.

208. Воробьев А.И. et al. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации). // Терапевтический архив. 1993. Vol. 65, № 7. P. 3–6.

209. Галстян Г.М., Городецкий В.М. Опыт работы отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ // Клиническая онкогематология. 2011. Vol. 4, № 1. P. 75–78.

210. Lamia B. et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU // Intensive Care Med. Intensive Care Med, 2006. Vol. 32, № 10. P. 1560–1568.

211. Evison J.M. et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. 2001.

212. Silfvast T. et al. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy // Acta Anaesthesiol. Scand. Acta Anaesthesiol Scand, 2003. Vol. 47, № 3. P. 301–306.

213. Benoit D.D. et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication // Crit. Care Med. Crit Care Med, 2003. Vol. 31, № 1. P. 104–112.

214. Medić M.G. et al. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit – Outcomes and prognostic factors // Hematology. Maney Publishing, 2015. Vol. 20, № 5. P. 247–253.

215. Ahmed T. et al. Outcomes and changes in code status of patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy who were transferred to the intensive care unit // Leuk. Res. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 62. P. 51–55.

216. Wohlfarth P. et al. Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit // Ann. Hematol. Springer Verlag, 2014.

Vol. 93, № 10. P. 1629–1636.

217. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute Respiratory Distress Syndrome // JAMA. American Medical Association, 2018. Vol. 319, № 7. P. 698.

218. Gratwohl A. The EBMT risk score // Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group, 2012. Vol. 47, № 6. P. 749–756.

219. 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.

220. 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.

221. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. Vol. 359, Science. American Association for the Advancement of Science; 2018. p. 1361–5. DOI:10.1126/science.aar6711.

222. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439–48. DOI:10.1056/nejmoa1709866.

223. Shah B.D., Ghobadi A., Oluwole O.O., et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet. 2021;398(10299):491–502. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01222-8.

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

1. **Савченко В.Г.**, академик, д.м.н., профессор
2. **Паровичникова Е.Н.,** д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
3. **Троицкая В.В.,** к.м.н., первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
4. **Гаврилина О.А.,** к.м.н., старший научный сотрудник сектора клинических исследований и рекомендаций ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
5. **Соколов А.Н.,** к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
6. **Кузьмина Л.А.,** к.м.н., заведующая научно-клиническим отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
7. **Клясова Г.А.,** д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией микробиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
8. **Двирнык В.Н.,** к.м.н., заведующий централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
9. **Гальцева И.В.,** к.м.н., заведующий лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
10. **Бондаренко С.Н.,** к.м.н., НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
11. **Баранова О.Ю.,** к.м.н., старший научный сотрудник отделения гематологии ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина»
12. **Константинова Т.С.,** ГБУЗ СО «Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы № 1»
13. **Самойлова О.С.,** к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
14. **Капорская Т.С.,** к.м.н., заведующая отделением гематологии, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»
15. **Лапин В.А.,** к.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»

16. **Птушкин В.В.,** д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ
17. **Капланов К.Д.,** к.м.н., заведующий гематологическим отделением №11 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ
18. **Воробьев В.И., к.м.н.,** заведующий отделением траснплантации костного мозга ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ

Блок по организации медицинской помощи:

19. **Геворкян Т.Г.**, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», главный специалист-онколог Московской области.
20. **Иванов С.А.,** д.м.н., проф. РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
21. **Невольских А.А.**, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
22. **Хайлова Ж.В.**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Блок по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

23. **Дроков М.Ю.,** к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
24. **Васильева В.А.,** к.м.н., заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
25. **Власова Ю.Ю.,** к.м.н., зав. отделением транспантации костного мозга для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
26. **Гапонова Т.В.,** к.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Министерства здравоохранения РФ, заместитель Генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, зав. отделом процессинга клеток крови и криоконсервирования
27. **Грицаев С.В.,** д.м.н., руководитель Республиканского центра ТКМ ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

28. **Зарицкий А.Ю.,** д.м.н, профессор, директор института гематологии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова
29. **Зюзгин И.С.,** заведующий отделением гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
30. **Климко Н.Н.,** д.м.н, профессор заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им.И.И. Мечникова.
31. **Кулагин А.Д.,** д.м.н., и.о. директора НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
32. **Минаева Н.В.,** зам. директора по лечебной работе ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России
33. **Моисеев И.С.**, д.м.н., зам. директора по науке НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
34. **Морозова Е.В.,** к.м.н., руководитель отдела гематологии, онкологии и трансплантации для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
35. **Моторин Д.В.,** к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии №2, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
36. **Петрова Г.Д.,** к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ "НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина" Минздрава России,
37. **Попова М.О.,** к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
38. **Эстрина М.А.,** к.м.н., зав. отделением клинической трансфузиологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

- врачи-гематологи;
- врачи-онкологи;
- врачи-терапевты;
- врачи-акушеры-гинекологи;
- врачи-анестезиологи-реаниматологи;
- врачи-клинические фармакологи.

Российская исследовательская группа по изучению острых лейкозов с 1995 г. провела 3 многоцентровых КИ по лечению пациентов с ОЛЛ в возрасте от 15 до 55 лет, в которых принимали участие гематологические центры из более чем 30 городов России. Результаты этих исследований неоднократно опубликованы и обсуждены на ежегодных рабочих совещаниях исследовательской группы. Кроме того, при создании национальных рекомендаций использован опыт и отдельных федеральных гематологических центров, в которых концентрируются больные этим заболеванием.

Российская исследовательская группа по лечению ОЛЛ взрослых (далее – RALL) является участником общеевропейской кооперации в этой области гематологии и входит в европейскую рабочую группу по изучению ОЛЛ и объединяет 14 исследовательских групп из различных европейских стран. При разработке рекомендаций также учитывался опыт американских исследовательских групп и рекомендации NCCN.

Поскольку ОЛЛ представляет собой редкое заболевание и характеризуется существенной гетерогенностью, в настоящее время общей программы лечения ОЛЛ не существуют. Терапия ОЛЛ четко дифференцирована. В основе Российских рекомендаций лежат результаты собственных исследований, Европейские рекомендации по лечению ОЛЛ, Американские рекомендации NCCN.

Таблица 2. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных КИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референным методом или отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референтным методом или

	исследования с референтным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных КИ с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизрованные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 4. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

	интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления КИ предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

Приложение А3.1. Протоколы лечения ОЛЛ

Протокол российской исследовательской группы для Ph-негативных ОЛЛ у пациентов в возрасте моложе 55 лет – «ОЛЛ-2009»

Схема протокола «ОЛЛ-2009»

Предфаза: преднизолон** 60 мг/м², 1–7-й дни

Пункция КМ на 8-й день

<25 % бластов

I фаза индукции

*Преднизолон*** 60 мг/м²,

8–28-й дни + 7 дней отмены

≥25 % бластов

I фаза индукция

*Дексаметазон*** 10 мг/м²,

8–28-й дни + 7 дней отмены

- Даунорубицин** 45 мг/м², 8, 15, 22-й дни
- Винкристин** 2 мг, 8, 15, 22-й дни
- Аспарагиназа** 10 000 ЕД/м², 29-й, 36-й дни

Пункция КМ на 36-й день

↓

II фаза индукции

- Меркаптопурин** 25 мг/м², 43–70-й дни
- Циклофосфамид** 1000 мг/м², 43-й день
- Цитарабин** 75 мг/м², 45–48-й, 59–62-й дни
- Аспарагиназа** 10 000 ЕД/м², 50, 57, 64-й дни или пэгаспарагаза** 1000 ЕД/м² 50-й, 64-й дни

Пункция КМ на 70-й день

≤5 % бластов

↓

Консолидация I

- Дексаметазон** 10 мг/м², 71–84-й дни + 7 дней отмены

>5 % бластов

↓

Программа лечения

- Доксорубицин** 30 мг/м², 71-й, 85-й дни
- Винкристин** 2 мг, 71-й, 85-й дни

резистентных форм

Консолидация II

- Меркаптопурин** 50 мг/м², 92–105-й дни
- Аспарагиназа** 10 000 ЕД/м², 92-й, 99-й дни или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 92-й день

Модификация дозы меркаптопурина** в зависимости от уровня лейкоцитов и

Консолидация III

- Меркаптопурин** 25 мг/м², 106–133-й дни
- Циклофосфамид** 1000 мг/м², 106-й день
- Цитарабин** 75 мг/м², 108–111-й, 122–125-й дни
- Аспарагиназа** 10 000 ЕД/м², 113-й, 127-й дни или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 113-й день

Число лейкоцитов	**Число тромбоцитов**	**Доза меркаптопурина ** **
Более 2,0 × 10^9/л	Более 100 × 10^9/л	100 % дозы
От 1,0 × 10^9/л до 2,0 × 10^9/л	От 50 × 10^9/л до 100 × 10^9/л	50 % дозы
Менее 1,0 × 10^9/л	Менее 50 × 10^9/л	0 %

Консолидация IV

- Метотрексат** 1,5 г/м^2 (в течение 24 ч), 134-й день
- Дексаметазон** 30 мг/м^2, 134–136-й дни
- Аспарагиназа** 10 000 ЕД/м², 136-й день или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 136 день

Консолидация V

- Цитарабин** 2 г/м^2, 2 раза в день, 148-й день
- Дексаметазон** 30 мг/м^2, 148–150-й дни
- Аспарагиназа** 10 000 ЕД/м², 150-й день или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 150 день

Поддерживающая терапия в течение 2 лет от момента завершения последнего курса консолидации

Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: 1-й день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего

Поддерживающая терапия, циклы № 3(1–3):

- Дексаметазон** 10 мг/м², 1–3-й дни
- Меркаптопурин** 50 мг/м², 4–28-й дни

Модификация дозы меркаптопурина** и метотрексата** в зависимости от уровня лейкоцитов и

- Винкристин** 2 мг, 1-й день
- Даунорубицин** 45 мг/м², 1-й день
- Метотрексат** 30 мг/м², 2, 9, 16, 23-й дни
- Аспарагиназа** 10 000 ЕД/м², 3-й, 10-й дни или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 3 день

*(суммарная доза антрациклиновых антибиотиков к моменту завершения 3-го курса поддерживающей терапии составляет 360 мг/м² в расчете на даунорубицин**)*

Поддерживающая терапия, циклы № 21(4–24):

- Дексаметазон** 10 мг/м², 1–3-й дни
- Меркаптопурин** 50 мг/м², 4–28-й дни
- Винкристин** 2 мг, 1-й день
- Метотрексат** 30 мг/м², 2, 9, 16, 23-й дни
- Аспарагиназа** 10 000 ЕД/м², 3-й, 10-й дни или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 3 день

Профилактика нейролейкемии

Интратекально (цитарабин** 30 мг, метотрексат** 15 мг, дексаметазон** 4 мг): 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70-й дни в течение ИТ, 105-й день консолидации II, каждые 3 месяца в течение поддерживающей терапии.

Лечение нейролейкемии

После диагностики нейролейкемии все больные, получающие преднизолон**, переводятся на дексаметазон**. Люмбальные пункции выполняются с частотой 1 раз в 2-3 дня до получения 3 нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются 1 раз в неделю в течение3 мес, затем 1 раз в 2 нед в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 мес до окончания лечения.

Протокол российской исследовательской группы для Ph-негативных ОЛЛ у пациентов в возрасте моложе 55 лет – «ОЛЛ-2016»

Схема протокола «ALL-2016»

Предфаза: Преднизолон** 60 мг/м² 1-7 дни

Пункция КМ на 8 день

< 25% бластов	≥ 25% бластов
Индукция I фаза (8-36 дни)	***Индукция I фаза (8-36 дни)***
*Преднизолон*** 60 мг/м²	*Дексаметазон*** 10 мг/м²
8-28 дни + 7 дней отмены	8-28 дни + 7 дней отмены

Даунорубицин** 45 мг/м² 8, 15, 22 дни

Винкристин** 2 мг 8, 15, 22 дни

L-аспарагиназа** 10000 ЕД/м² 29, 36 дни

Люмбальная пункция с введением трех препаратов- 0,7,14,21,28,35 дни

Пункция КМ на 36 день

↓

Индукция II фаза (43-70 дни)

Меркаптопурин** 25 мг/м² 43-70 дни

Циклофосфан** 1000 мг/м² 43 день

Цитарабин** 75 мг/м² 45-48, 59-62 дни

L-аспарагиназа** 10000 ЕД/м² 50, 57, 64 дни или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 50, 64 дни

Люмбальная пункция с введением трех препаратов 69 день

Пункция КМ на 70 день

≤5% бластов

↓

оценка МРБ в к/м

↓

Консолидация I (71-91 дни)

Дексаметазон** 10 мг/м² 71-84 дни + 7 дней отмены

Доксорубицин** 30 мг/м² 71, 85 дни

Винкристин** 2 мг 71, 85 дни

Люмбальная пункция с введением трех препаратов 84 день

↓

Консолидация II(92-105 дни)

Меркаптопурин** 50 мг/м² 92-105 дни

L-аспарагиназа** 10000 ЕД/м² 92, 99 дни

или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 92 день

Люмбальная пункция с введением трех препаратов 105 день

↓

>5% бластов

↓

программа лечения резистентных форм

Модификация дозы меркаптопурина в зависимости от уровня лейкоцитов

↓

↓

Консолидация III(106-133 дни)

Меркаптопурин** 25 мг/м² 106-133 дни

Циклофосфан** 1000 мг/м² 106 день

Цитарабин** 75 мг/м² 108-111, 122-125 дни

L-аспарагиназа** 10000 ЕД/м² 113, 127 дни

или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 113 день

Люмбальная пункция с введением

трех препаратов 120 день

↓

оценка МРБ в к/м **(день +133)**

Консолидация IV (20-23недели)

Меркаптопурин** 50 мг/м² 134-161 дни

Метотрексат** 30 мг/м² 134, 141,148,155 дни

Дексаметазон** 10 мг/м2 134-136 дни

L-аспарагиназа** 10000 ЕД/м² 135,142,149,156 дни

или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 135, 149 дни

Люмбальная пункция с введением

трех препаратов 140, 154 дни

↓

Консолидация V (24-27 недели)

Дексаметазон** 10-30 м/м2 162-164 дни

Меркаптопурин** 25 мг/м² 165-190 дни

Цитарабин** 75 мг/м^2 172-175, 185-188 дни

L-аспарагиназа** 10000 ЕД/м² 162, 169, 176, 183 день

или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 162, 176 дни

Люмбальная пункция с введением

трех препаратов 177 день

Люмбальная пункция с введением

трех препаратов 190 день

оценка МРБ в к/м **(день +190)**

число лейкоцитов	число тромбоцитов	доза меркапто-пурина
более $2,0x10^9$/л	более $100x10^9$/л	100% дозы
от $1,0x10^9$/л до $2,0x10^9$/л	от $50x10^9$/л до $100x10^9$/л	50% от дозы
менее $1,0x10^9$/л	менее $50x10^9$/л	0%

↓

Поддерживающая терапия в течение 2 лет от момента завершения последнего курса

консолидации

Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: первый день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего

Поддерживающая терапия, циклы №3 (1- 3)(начало 28 недели, +191 день)

Дексаметазон** 10 мг/м² 1-3 дни

Меркаптопурин** 50 мг/м² 4-28 дни

Винкристин** 2 мг 1 день

*Даунорубицин** 45 мг/м² 1 день*

Метотрексат** 30 мг/м² 2, 9, 16, 23 дни

L-аспарагиназа** 10000 ЕД/м² 3, 10 дни

или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 3 день

(суммарная доза антрациклиновых антибиотиков к моменту завершения третьего курса поддерживающей терапии составляет 360 мг/м² в расчете на Даунорубицин)

Поддерживающая терапия, циклы №9 (4 - 6)

Дексаметазон** 10 мг/м² 1-3 дни

Меркаптопурин** 50 мг/м² 4-28 дни

Винкристин** 2 мг 1 день

Метотрексат** 30 мг/м² 2, 9, 16, 23 дни

L-аспарагиназа** 10000 ЕД/м² 3, 10 дни

или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 3 день

Поддерживающая терапия, циклы №12 (7 - 24)

Дексаметазон** 10 мг/м² 1-3 дни

Меркаптопурин** 50 мг/м² 4-28 дни

Винкристин** 2 мг 1 день

Метотрексат** 30 мг/м² 2, 9, 16, 23 дни

Модификация дозы меркаптопурина и метотрексата в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

Профилактика нейролейкемии

Интратекально (Цитарабин** 30мг, Метотрексат** 15мг, Дексаметазон** 4мг): во время индукции: дни 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70;

- во время курсов консолидации на дни 84 (I консолидация), 105 (II консолидация), 120 (III консолидация);140, 154 (IV консолидация), 177 (V консолидация), 190(V консолидация)
- каждые 3 месяца в ходе 2 лет поддерживающей терапии до завершения всей программы лечения по протоколу (8 пункций)

Лечение нейролейкемии

После диагностики нейролейкемии все больные, получающие преднизолон, переводятся на дексаметазон. Люмбальные пункции выполняются с частотой один раз в два-три дня до получения трех нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются один раз в неделю – в течение трех месяцев, затем один раз в две недели – в течение трех месяцев, затем один раз в два месяца до окончания лечения.

Протокол немецкой исследовательскокй группы GMALL (06/99 and 07/03)

Фаза терапии	**Доза, путь введения**	**Время введения**
Предфаза (дни 1-5)		
Дексаметазон**	10 мг/м2 внутрь	Дни 1-5
Циклофосфамид**	200 мг/м2 в/в (1 ч)	Дни 3-5
Метотрексат**	15 мг интратекально	День 1
Первая фаза индукции (дни 6-20)		
Дексаметазон**	10 мг/м2 внутрь	Дни 6-7, 13-16
Винкристин**	2 мг в/в (болюсно)	Дни 6, 13, 20
Даунорубицин**	45 мг/м2 в/в (15 мин)	Дни 6 - 7,13-14
Возраст >55 л	*30 мг/м2*	
Пэгаспарагаза**	1000 ед/м2 в/в (2 ч)	День 20
Возраст >55 л	*500 ед/м2*	
Г-КСФ**	5 мкг/кг подкожно	Начиная с 6-го дня
У пациентов с исходным количеством нейтрофилов <500/мкл		Начиная с 1-го дня

Тактика ведения пациентов с исходным количеством нейтрофилов <500/мкл (или развившимся в течение 1-х 5 дней):

- *ПР или частичная ремиссия на 11-й день: введение даунорубицина**, винкристина** и дексаметазона** при необходимости может быть перенесено до восстановления числа нейтрофилов >500/мкл (максимум на неделю).*
- *При резистентности или прогрессии: продолжение терапии.*

Оценка ремиссии: 11-й и 26-й дни (с оценкой МОБ).

II фаза индукции (26–46-й дни)

Циклофосфамид**	1000 мг/м^2 в/в	26-й, 46-й дни
Цитарабин**	75 мг/м^2 в/в	28–31, 35–38, 42–45-й дни
Меркаптопурин**	60 мг/м^2 внутрь	26–46-й дни
Метотрексат**	15 мг интратекально	28, 35, 42-й дни
Г-КСФ	5 мкг/кг подкожно	начиная с 26-го дня
Облучение ЦНС	24 Гр	

Пациентам с Т-ОЛЛ с поражением средостения в начале второй фазы индукции выполняется КТ-контроль. При остаточной опухоли >2 см после второй фазы индукции в программную терапию включают облучение.

Оценка ремиссии: 46-й день (с оценкой МОБ).

Консолидация I (71-й день)

Дексаметазон**	10 мг/м^2 внутрь	1–5-й дни
Винкристин**	1 мг/м^2 (мах 2 мг) в/в (болюсно)	1-й день
Метотрексат**	1.5 г/м^2 в/в (24 ч)	1-й день
Возраст >55 лет	*1,0 г/м^2 в/в*	
#Этопозид**	250 мг/м^2 в/в (1 ч)	4-й, 5-й дни
Цитарабин**	2 г/м^2 2 раза в день в/в (3 ч)	5-й день
Возраст >55 лет	1 г/м^2 2 раза в день в/в	
Г-КСФ	5 мкг/кг подкожно	начиная с 7-го дня
Метотрексат**	15 мг } интратекально	12-й день
Цитарабин**	40 мг } интратекально	12-й день
Дексаметазон**	4 мг } интратекально	12-й день

Оценка ремиссии: 71-й день (с оценкой МОБ).

Далее проводится мобилизация и сбор СКК всем пациентам стандартного риска и всем пациентам высокого и очень высокого групп риска, у которых нет донора.

Схема дальнейшего лечения зависит от группы риска, к которой принадлежит пациент.

Для группы стандартного риска:

Консолидация вторая (16-я неделя)

Метотрексат**	1.5г/м2 в/в (24 ч)	День 1,15
Возраст >55 л	*1.0 г/м2 в/в*	
Пэгаспарагиназа**	500 ед/м2 в/в (2 ч)	Дни 2, 16
6-меркаптопурин**	60 мг/м2 внутрь	Дни 1-7, 15-21

Оценка ремиссии: неделя 16 (с оценкой МРБ).

Реиндукция I (22-я неделя)

Преднизолон**	20 мг/м^2 в/в 3 рвд	1–14-й дни
Винкристин**	1 мг/м^2 в/в (болюсно)	1–7-й дни
Доксорубицин**	50 мг/м^2 в/в (15 мин)	1–7-й дни
Метотрексат**	15 мг } интратекально	1, 15-й дни
Цитарабин**	40 мг } интратекально	
Дексаметазон**	4 мг } интратекально	

Реиндукция II

Циклофосфамид**	1000 мг/м^2 в/в	26-й, 46-й дни
Цитарабин**	75 мг/м^2 в/в	28–31, 35–38, 42–45-й дни
Меркаптопурин**	60 мг/м^2 внутрь	26–46-й дни

Оценка ремиссии: 30-я неделя (с оценкой МОБ).

Консолидация III (30-я неделя)

Метотрексат**	1.5г/м2 в/в (24 ч)	Дни 1,15
Возраст >55 л	*1.0 г/м2 2 в/в*	
Пэгаспарагиназа**	500 ед/м2 в/в (2 ч)	Дни 2,16
6-меркаптопурин**	60 мг/м2 внутрь	Дни 1-7, 15-21

Консолидация IV (36-я неделя)

Цитарабин**	150 мг/м^2 в/в	1–5-й дни
Тенипозид	100 мг/м^2 в/в (2 ч)	1–5-й дни
Метотрексат**	15 мг } интратекально	1-й день
Цитарабин**	40 мг } интратекально	

Дексаметазон**	4 мг		

Консолидация V (41-я неделя)

Циклофосфамид**	1000 мг/м^2 в/в		1-я неделя
Цитарабин**	500 мг/м^2 в/в (24 ч)		1-я неделя
Метотрексат**	15 мг	интратекально	1-я неделя
Цитарабин**	40 мг		
Дексаметазон**	4 мг		

Оценка ремиссии: 46-я неделя (с оценкой МОБ).

Консолидация VI (46-я неделя)

Метотрексат**	1.5г/м2 в/в (24 ч)	День 1,15
Возраст >55 л	*1.0 г/м2 в/в*	
Пэгаспарагаза**	500 ед/м2 в/в (2 ч)	Дни 2, 16
6-меркаптопурин**	60 мг/м2 внутрь	Дни 1-7, 15-21

Интратекальное введение препаратов (52-я неделя)

Метотрексат**	15 мг	интратекально	52-я неделя
Цитарабин**	30 мг		
Дексаметазон**	4 мг		

Оценка ремиссии: 52-я неделя (с оценкой МОБ).

Далее проводится стратификация по МОБ-статусу пациента:

- *Группа низкого риска по МОБ: окончание терапии.*
- *Группа высокого риска по МОБ: ТГСК или интенсивная поддерживающая терапия или терапия в рамках исследований.*
- *Группа среднего риска по МОБ: интенсивная поддерживающая терапия.*

Для группы высокого и очень высокого риска:

При наличии донора:

- *Алло-ТГСК родственная или неродственная.*

При отсутствии донора:

Консолидация II

ОЛЛ из В-предшественников

#Идарубицин**	10 мг/м^2 в/в (15 мин)	1-й, 3-й дни
Возраст >55 лет	*7 мг/м^2 в/в*	
#Флударабин**	30 мг/м^2 в/в (1 ч)	1–5-й дни
Цитарабин**	2 г/м^2 в/в (2 ч)	1–5-й дни

Возраст >55 лет	*1 г/м^2 в/в*		
Г-КСФ	5 мкг/кг		начиная с 7-го дня
Метотрексат**	15 мг	интратекально	1-й день
Цитарабин**	40 мг		
Дексаметазон**	4 мг		

Оценка ремиссии: 16-я неделя (с оценкой МОБ).

ОЛЛ из Т-предшественников

#Кладрибин	0,2 мг/кг в/в (2ч)		1–5-й дни
#Этопозид**	60 мг/м^2 в/в (2 ч)		1–5-й дни
Цитарабин**	1,5 г/м^2 (90 мин)		1–5-й дни
Возраст >55 лет	*1 г/м^2 в/в*		
Г-КСФ	5 мкг/кг		начиная с 6-го дня
Метотрексат**	15 мг	интратекально	1-й день
Цитарабин**	40 мг		
Дексаметазон**	4 мг		

Оценка ремиссии: 16-я неделя (с оценкой МОБ).

Ауто-ТГСК

Пациенты из групп высокого и очень высокого рисков, которым не может быть выполнена трансплантация, получают ХТ по программе группы стандартного риска с соответствующим МОБ-контролем. После года терапии вновь поднимается вопрос о выполнении ТГСК.

Протокол M.D. Anderson CRC Hyper-CVAD/R-HMA

Протокол Hyper-CVAD состоит из чередования собственно курсов Hyper-CVAD (1, 3, 5, 7) и курса R-HMA – цитарабина** и метотрексата** в высоких дозах (2, 4, 6, 8) и дальнейшей поддерживающей терапии.

Фаза терапии	**Доза, путь введения**	**Время введения**
Hyper-CVAD		
Циклофосфамид**	300 мг/м^2 2 раза в день в/в (2–3 ч) (всего 6 введений)	1–3-й дни
Винкристин**	2 мг в/в	4-й, 11-й дни
Доксорубицин**	50 мг/м^2 в/в (24 ч)	4-й день

Дексаметазон**	40 мг в/в или внутрь	1–4-й, 11–14-й дни

HD-MTX-Ara-C

Метотрексат**	1 г/м^2 в/в (24 ч);	1-й день
Цитарабин**	3 г/м^2 2 раза в день в/в (2 ч)	2-й, 3-й дни
Возраст >60 лет	*1 г/м^2 в/в*	
	(всего 4 введения);	
Метилпреднизолон**	50 мг 2 раза в день	1–3-й дни
	(всего 6 введений)	

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.

Протокол французской группы GRAALL-2003

Фаза терапии	**Доза, путь введения**	**Время введения**
Предфаза		
Преднизолон**	60 мг/м^2	дни –7 до –1
Метотрексат**	15 мг интратекально	между –7 и –4
Индукция I		
Преднизолон**	60 мг/м^2	1–14-й дни
Даунорубицин**	50 мг/м^2	1–3-й дни
	30 мг/м^2	15-й, 16-й дни
Винкристин**	2 мг	1, 8, 15, 22-й дни
L-Аспарагиназа**	6000 ЕД/м^2	8, 10, 12, 20, 22, 24, 26, 28-й дни
Циклофосфамид**	750 мг/м^2	1-й день
	750 мг/м^2	15-й день (при хорошем раннем ответе)
	500 мг/м^2 (12 ч)	15-й, 16-й день (при недостаточном раннем ответе)
Филграстим**	5 мкг/кг	с 17-го дня до восстановления гранулоцитов

Интенсивный индукционный курс при отсутствии ремиссии после I фазы

#Идарубицин**	12 мг/м^2	1–3-й дни
Цитарабин**	2 г/м^2 (12 ч)	1–4-й дни
Филграстим**	5 мкг/кг	с 9-го дня до восстановления гранулоцитов

Консолидация – блоковая терапия

Блоки 1, 4, 7

Цитарабин**	2 г/м^2 (12 ч)	1-й, 2-й дни
Дексаметазон**	10 мг (12 ч)	1-й, 2-й дни
L-Аспарагиназа**	10 000 ед/м^2	3-й день
Филграстим**	5 мкг/кг	7–13-й дни

Блоки 2, 5, 8

Метотрексат**	3 г/м^2 в/в (24 ч)	15-й день
Винкристин**	2 мг в/в	15-й день
L-Аспарагиназа**	10,000 ед/м^2	16-й день
Меркаптопурин**	60 мг/м^2	15–21-й дни
Филграстим**	5 мкг/кг	22–27-й дни

Блоки 3, 6,

Циклофосфамид**	500 мг/м^2	29-й, 30-й дни
#Этопозид**	75 мг/м^2	29-й, 30-й дни
Метотрексат**	25 мг/м^2	29-й день
Филграстим**	5 мкг/кг	С 31-го дня до восстановления гранулоцитов

Поздняя интенсификация (между блоками консолидации 6 и 7)

Для пациентов в ПР после I фазы индукции

Преднизолон**	60 мг/м^2	1–14-й дни
Винкристин**	2 мг	1, 8, 15-й дни
Даунорубицин**	30 мг/м^2	1–3-й дни

L-Аспарагиназа**	6 000 ЕД/м^2	8, 10, 12, 18, 20, 22-й дни
Циклофосфамид**	500 мг/м^2 (12 ч)	15-й день
Филграстим**	5 мкг/кг	если нейтрофилы <0,5/л, до восстановления

Для пациентов в ПР после II интенсивной фазы

#Идарубицин**	9 мг/м^2	1–3-й дни
Цитарабин**	2 г/м^2 (12 ч)	1–4-й дни
Филграстим** гранулоцитов	5 мкг/кг	с 9-го дня до восстановления

Поддерживающая терапия

Преднизолон**	40 мг/м^2	1–7-й дни каждый месяц в течение 12 мес
Винкристин**	2 мг	1-й день каждый месяц в течение 12 мес
Метотрексат**	25 мг/м^2/нед внутрь	в течение 24 мес
Меркаптопурин**	60 мг/м^2/день	в течение 24 мес

ЦНС: профилактика/лечение

Профилактика

Метотрексат**	15 мг	интратекально	1-й и 8-й дни индукции; 29-й день каждого блока консолидации; 1-й день поздней интенсификации.
Цитарабин**	30 мг		
Метилпреднизолон**	40 мг		

Краниальное облучение 18 Гр перед началом поддерживающей терапии, 6-меркаптопурин** 60 мг/м^2/сут во время облучения.

Лечение нейролейкемии, диагностированной в дебюте заболевания

Метотрексат**	15 мг	интратекально	8 введений между днями 7–21 индукции; 4 введения во время первых; 2 блоков консолидации;
Цитарабин**	30 мг		
Метилпреднизолон**	40 мг		

1 введение на 29-й день 3 и 6 блоков консолидации.

Краниальное облучение 15 Гр перед ТГСК или 24 Гр перед началом поддерживающей терапии, меркаптопурин** 60 мг/м^2/сут во время облучения.

Протокол «ОЛЛ-2009», адаптированный для лечения пациентов с ОЛЛ старшей возрастной группы (55 лет и старше)

Предфаза: преднизолон 60 мг/м², 1–7-й дни

Пункция КМ на 8-й день

<25 % бластов

I фаза индукции

*Преднизолон*** 60 мг/м²,

8–14-й дни + 7 дней отмены

≥25 % бластов

II фаза индукции

*Дексаметазон*** 6 мг/м²,

8–14-й дни + 7 дней отмены

- Даунорубицин** 45 мг/м², 8-й и 15-й дни
- Винкристин** 2 мг, 8-й и 15-й дни
- Аспарагиназа** 6000 ЕД/м², 29-й и 36-й дни или пэгаспаргаза 600 ЕД/м², 29-й день

Пункция КМ на 36-й день

↓

II фаза индукции

- Меркаптопурин** 25 мг/м², 43–70-й дни
- Циклофосфамид** 1000 мг/м², 43-й день
- Цитарабин** 50 мг/м², 45–48-й, 59–62-й дни
- Аспарагиназа** 6000 ЕД/м², 50, 57, 64-й дни или пэгаспаргаза 600 ЕД/м², 50-й и 64-й день

Пункция КМ на 70-й день

≤5 % бластов

>5 % бластов

↓

Консолидация I

- Дексаметазон** 6 мг/м², 71–84-й дни + 7 дней отмены
- Доксорубицин** 30 мг/м², 71-й и 85-й дни
- Винкристин** 2 мг, 71-й и 85-й дни

Программа лечения резистентных форм

Консолидация II

- Меркаптопурин** 50 мг/м², 92–105-й дни
- Аспарагиназа** 6000 ЕД/м², 92-й и 99-й дни или пэгаспаргаза 600 ЕД/м², 92-й день

Модификация дозы меркаптопурина** в зависимости от уровня

Число лейкоцитов	**Число тромбоцитов**	**Доза 6-МР**
Более 2,0 × 10^9/л	Более 100 × 10^9/л	100 % дозы
От 1,0 × 10^9/л до 2,0 × 10^9/л	От 50 × 10^9/л до 100 × 10^9/л	50 % дозы
Менее 1,0 × 10^9/л	Менее 50 × 10^9/л	0 %

Консолидация III

- Меркаптопурин** 25 мг/м², 106–133-й дни
- Циклофосфамид** 1000 мг/м², 106-й день
- Цитарабин** 50 мг/м², 108–111-й, 122–125-й дни
- Аспарагиназа** 6000 ЕД/м², 113-й и 127-й дни или пэгаспаргаза 600 ЕД/м², 113-й день

Поддерживающая терапия в течение 2 лет от момента завершения последнего III курса консолидации.

Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: 1-й день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего.

Поддерживающая терапия, циклы № 8(1–8):

- Дексаметазон** 6 мг/м², 1–3-й дни
- Меркаптопурин** 50 мг/м², 4–28-й дни
- Винкристин** 2 мг, 1-й день
- Метотрексат** 30 мг/м², 2, 9, 16, 23-й дни
- Аспарагиназа** 6000 ЕД/м², 3-й день или пэгаспаргаза 600 ЕД/м², 3-й день

Поддерживающая терапия, циклы № 21(9–24):

- Меркаптопурин** 50 мг/м², 4–28-й дни

Модификация дозы меркаптопурина** и метотрексата** в зависимости от уровня

- Винкристин** 2 мг, 1-й день
- Метотрексат** 30 мг/м², 2, 9, 16, 23-й дни

Профилактика нейролейкемии

Интратекально (цитарабин** 30 мг, метотрексат** 15 мг, дексаметазон** 4 мг): 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70-й дни в течение ИТ, 105-й день консолидации II, каждые 3 мес в течение поддерживающей терапии.

Лечение нейролейкемии

После диагностики нейролейкемии все пациенты, получающие преднизолон**, переводятся на дексаметазон**. Люмбальные пункции выполняются с частотой 1 раз в 2–3 дня до получения трех нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются 1 раз в неделю в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 нед в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 мес до окончания лечения.

Протокол европейской группы по лечению пациентов старше 55 лет с ОЛЛ

Предфаза: дексаметазон** (перорально, 10 мг/м^2, в 1–5-й дни), метотрексат** (интратекально 12 мг, в 1-й день).

Индукция, фаза I: дексаметазон** (перорально, 10 мг/м^2 в 6–7-й*, 13–16-й дни); винкристин** (внутривенно, 1 мг в 6-й, 13-й дни); #идарубицин** (внутривенно, 10 мг, в 6–7-й, 13–14-й дни); метотрексат** (внутриоболочечно, 12 мг) + дексаметазон** (внутриоболочечно, 4 мг) + цитарабин** (внутриоболочечно, 40 мг) в 12, 20, 27, 34-й дни; Г-КСФ (подкожно, 5 мкг/кг, в 6-й день, до восстановления количества нейтрофилов >1,0 × 10^9/л).

Индукция, фаза II: циклофосфамид** (внутривенно, 300 мг/м^2 в 20–22-й дни)[1]; цитарабин** (внутривенно, 60 мг/м^2 в 21–24-й, 28–31-й дни).

Консолидация (каждые 4–6 нед): циклы 1, 3, 5 – метотрексат** (1000 мг/м^2; у пациентов >70 лет – 500 мг/м^2, внутривенно, в 1-й день); аспарагиназа** (10000 ЕД/м^2; у пациентов >70 лет – 5000 ЕД/м^2, внутримышечно, во 2-й день); циклы 2, 4, 6 – цитарабин** (1000 мг/м^2; у пациентов >70 лет – 500 мг/м^2, внутривенно, в 1, 3, 5-й дни).

Поддерживающая терапия (длительностью до 2 лет): дексаметазон** (перорально, 40 мг в 1–2-й дни); винкристин** (внутривенно, 1 мг в 1-й день); меркаптопурин** (перорально, 60 мг/м^2 в 1–90-й дни); метотрексат** (внутривенно, 25 мг/м^2, 1 раз в неделю).

---

[1]Дни указаны относительно начала префазы терапии.

Программы лечения лейкоза/лимфомы Беркитта ЛБ-М-04

Схема лечения: **предфаза – 4-6 блоков (-А-С-)**

Предфаза:

- Циклофосфамид** 200 мг/м^2 в/в, 1–5-й дни
- Дексаметазон** 10 мг/м^2 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, 1-й 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** 5 мг/м^2 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** 10 мг/м^2 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

Циклы 1, 3, 5, 7 (Hyper-CVAD):

- 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):

- 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)
- Метилпреднизолон** 50 мг в/в каждые 12 ч, дни 1–3-й дни (всего 6 введений)
- Ритуксимаб** 375 мг/м^2 в/в, 1-й, 11-й дни (циклы 1, 3) и 2-й, 8-й (циклы 2, 4) – всего 8 введений
- 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

R-DA-EPOCH

- Ритуксимаб** 375 мг/м^2 в/в, 0-й день
- Этопозид** 50 мг/м^2 в/в за 24 ч, 1–4-й дни[1]
- Доксорубицин** 10 мг/м^2 в/в за 24 ч, 1–4-й дни[1]
- Винкристин** 0,5 мг в/в за 24 ч, 1–4-йдни
- Преднизолон** 60 мг/м^2 внутрь 1–5-й дни
- Циклофосфамид** 750 мг/м^2 в/в, 5-й день[2]

NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

Схема лечения:

- Группа низкого риска: V – A – B
- Группа промежуточного риска или высокого риска: V – AA – BB, далее – рестадирование
  - ➢ если ПР, то AA – BB (– AA – BB – у пациентов высокого риска);
  - ➢ если неполный ответ, то CC, далее – рестадирование;
    - ✓ если достигнута вторая ПР или отсутствие опухолевой ткани, по данным повторной биопсии, то AA – BB – CC
    - ✓ если опухолевая ткань, по данным повторной биопсии, то ауто-ТГСК

Профаза (V):

- Преднизолон** 30 мг/м^2 внутрь или в/в, 1–5-й дни

---

[2] В зависимости от переносимости предыдущего курса дозы препаратов увеличиваются или уменьшаются на 20 %.

- Циклофосфамид** 200 мг/м^2 в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 12 мг интратекально, 1-й день
- Цитарабин** 30 мг интратекально, 1-й день
- Преднизолон** 10 мг интратекально, 1-й день

Блок А:

- Дексаметазон** 10 мг/м^2 в/в или внутрь, 1–5-й дни
- Ифосфамид** 800 мг/м^2 в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 500 мг/м^2 в/в, 1-й день (24-часовая инфузия)
- 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
- Метотрексат** 12 мг интратекально, 1-й день
- Цитарабин** 30 мг интратекально, 1-й день
- Преднизолон** 10 мг интратекально, 1-й день

Блок В:

- Дексаметазон** 10 мг/м^2 в/в или внутрь, 1–5-й дни
- Циклофосфамид** 200 мг/м^2 в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 500 мг/м^2 в/в, 1-й день (24-часовая инфузия)
- Доксорубицин** 25 мг/м^2 в/в, 4–5-й дни
- Метотрексат** 12 мг интратекально, 1-й день
- Цитарабин** 30 мг интратекально, 1-й день
- Преднизолон** 10 мг интратекально, 1-й день

Блок АА:

- Дексаметазон** 10 мг/м^2 в/в или внутрь, 1–5-й дни
- Ифосфамид** 800 мг/м^2 в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 5 г/м^2 в/в, 1-й день (24-часовая инфузия) (при лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. – 1 г/м^2)
- Винкристин** 1,4 мг/м^2 (не более 2 мг) в/в, 1-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
- Метотрексат** 6 мг интратекально, 1й, 5-й дни
- Цитарабин** 15 мг интратекально, 1й, 5-й дни
- Преднизолон** 5 мг интратекально, 1й, 5-й дни

Блок ВВ:

- Дексаметазон** 10 мг/м^2 в/в или внутрь, 1–5-й дни

- Циклофосфамид** 200 мг/м^2 в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 5 г/м^2 в/в, 1-й день (24-часовая инфузия) (при лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. – 1 г/м^2)
- Винкристин** 1,4 мг/м^2 (не более 2 мг) в/в, 1-й день
- Доксорубицин** 25 мг/м^2 в/в, 4–5-й дни
- Метотрексат** 6 мг интратекально, 1й, 5-й дни
- Цитарабин** 15 мг интратекально, 1й, 5-й дни
- Преднизолон** 5 мг интратекально, 1й, 5-й дни

Блок СС:

- Дексаметазон** 20 мг/м^2 в/в или внутрь, 1–5-й дни
- Винкристин** 1 мг/м^2 (не более 2 мг) в/в, 1-й день
- Цитарабин** 2 г/м^2 в/в каждые 12 ч, 1–2-й дни (всего 4 введения)
- Этопозид** 150 мг/м^2 в/в, 3–5-й дни
- Метотрексат** 12 мг интратекально, 5-й день
- Цитарабин** 30 мг интратекально, 5-й день
- Преднизолон** 10 мг интратекально, 5-й день
- Ритуксимаб** 375 мг/м^2 в/в 6-8 часов, 0-й день каждого блока (в рамках протокола В-НХЛ 2004 маб. в 0-й день 1-х 4 блоков)

Программы лечения рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ

Flag-Ida:

- #Флударабин** 25 мг/м^2 в/в за 30 мин, 1–5-й дни
- Цитарабин** 2 г/м^2 в/в за 4 ч через 4 ч после #флударабина**, 1–5-й дни
- #Идарубицин** 10 мг/м^2 в/в за 15 мин, 1-й и 3-й дни
- Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно с 7-го дня до выхода из цитопении

Бортезомиб + дексаметазон + митоксантрон + винкристин** + аспарагиназа****

- Бортезомиб 1,3 мг/м^2 в/в капельно, 1, 4, 8, 11-й дни
- Дексаметазон** 10 мг/м^2, разделив на 2 введения внутрь, 1–14-й дни
- Митоксантрон** 10 мг/м^2 в/в капельно за 15–30 мин, 1-й, 2-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1, 8, 15-й дни
- Аспарагиназа** 5 тыс. Ед/м^2 в/в капельно, 15–21-й дни

Всем пациентам проводится интратекальная терапия: в 1-й день цитарабин** 30 мг. Если есть вовлечение ЦНС: интратекально метотрексат** 15 мг, цитарабин** 30 мг,

дексаметазон** 4 мг, 8, 15, 22-й дни. У пациентов с развившейся полинейропатией доза винкристина** редуцируется до 1 мг и вводится в дни 1-й и 8-й дни.

Неларабин + циклофосфамид + #этопозид****

Схема: блок N и блок CE проводят с интервалом 2 дня между собой в любой последовательности.

Блок N:

- Неларабин** 650 мг/м^2 в/в капельно за 1 ч, 1–5-й дни (или 8–12-й)

Блок CE:

- Циклофосфамид** 440 мг/м^2 в/в капельно, 8–12-й дни (или 1–5-й)
- #Этопозид** 100 мг/м^2 в/в капельно за 1 ч, 8–12-й дни (или 1–5-й)

BFM-REZ 2002

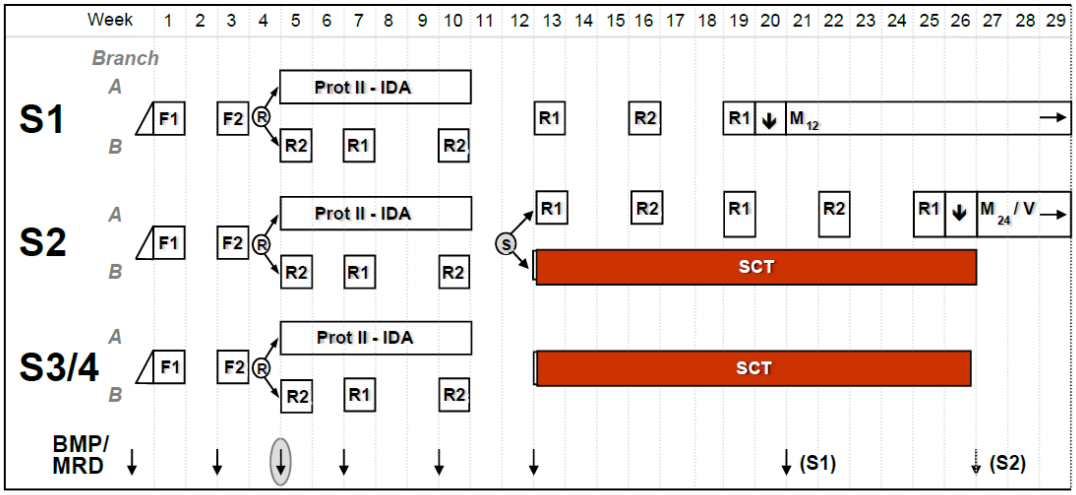

Рис. 1

Схема:

Группа S1 (поздний изолированный внекостно-мозговой рецидив).

Группа S2 (очень ранний и ранний изолированный внекостномозговой рецидив, поздний костномозговой не Т-ОЛЛ и с комбинированным ранним или поздним не Т-ОЛЛ).

Группа S3 (с ранним изолированным костномозговым рецидивом не Т-ОЛЛ).

Группа S4 (с очень ранним комбинированным и изолированным костномозговым рецидивом, рецидив костномозговой Т-ОЛЛ).

Блок F1(индукция):

- Дексаметазон** 20 мг/м^2 внутрь, 1–5-й дни
- Винкристин** 1,5 мг/м^2 (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1-й, 6-й дни
- Метотрексат** 1 г/м^2 в/в инфузия в течение 36 ч, 1-й день
- Аспарагиназа** 10 тыс. Ед/м^2 или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м^2 в/в капельно за 6 ч, 4-й день

Интратекальное введение метотрексата** 15 мг, цитарабина** 30 мг, дексаметазона** 4 мг в 1-й день.

Блок F2:

- Дексаметазон** 20 мг/м^2 внутрь, 1–5-й дни
- Винкристин** 1,5 мг/м^2 (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1-й, 6-й дни
- Цитарабин** 3 г/м^2 в/в за 3 ч 2 раза в день, 1–2-й дни
- Аспарагиназа** 10 тыс. Ед/м^2 или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м^2 в/в капельно за 6 ч, 4-й день

Интратекальное введение метотрексата** 15 мг, цитарабина** 30 мг, дексаметазона** 4 мг, 5-й день.

Блок R2:

- Дексаметазон** 20 мг/м^2 внутрь, 1–5-й дни
- Меркаптопурин** 100 мг/м^2 внутрь, 1–5-й дни
- Винкристин** 1 мг/м^2 в/в капельно, 1-й день
- Метотрексат** 1 г/м^2 в/в инфузия в течение 36 ч, 1-й день
- #Ифосфамид** 400 мг/м^2 в/в инфузия за 1 ч, 1–5-й дни
- Даунорубицин** 35 мг/м^2 в/в инфузия за 24 ч, 5-й день
- Аспарагиназа** 10 тыс. Ед/м^2 или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м^2 в/в капельно за 6 ч, 6-й день

Интратекальное введение метотрексата** 15 мг, цитарабина** 30 мг, дексаметазона** 4 мг в 1-й день.

Блок R1:

- Дексаметазон** 20 мг/м^2 внутрь, 1–5-й дни
- Меркаптопурин** 100 мг/м^2 внутрь, 1–5-й дни
- Винкристин** 1,5 мг/м^2 (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1-й, 6-й дни
- Метотрексат** 1 г/м^2 в/в инфузия в течение 36 ч, 1-й день
- Цитарабин** 2 г/м^2 в/в за 3 ч 2 раза в день, 5-й день

- Аспарагиназа** 10 тыс. Ед/м^2 или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² в/в капельно за 6 ч, 6-й день

Интратекальное введение метотрексат** 15 мг, цитарабин** 30 мг, дексаметазон** 4 мг в день 1-й.

Блок II-Ida:

- Дексаметазон** 6 мг/м^2 внутрь, 1–14-й дни
- Винкристин** 1,5 мг/м^2 (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1, 8, 15, 22-й дни
- #Идарубицин** 6 мг/м^2 в/в капельно за 15 мин, 1, 8, 15, 22-й дни
- Аспарагиназа** 10тыс. Ед/м^2 в/в капельно за 6 ч, 1, 6, 11, 16-й дни или пэгаспарагаза ** 1000 ЕД/м² 1, 16 дни
- Циклофосфамид** 1 г/м^2 в/в за 1 ч 1 раз в день, 29-й день
- Цитарабин** 75 мг/м^2 в/в 1 раз в день, 31–34 и 38–41-й дни
- #6-Тиогуанин** 60 мг/м^2 внутрь, 29–43-й дни

Интратекальное введение метотрексата** 15 мг, цитарабина** 30 мг, дексаметазона** 4 мг в 1, 15, 31, 38-й дни.

Схема протокола «Ph+ ОЛЛ-2012m»

Предфаза:

- Дексаметазон** 10 мг/м², 1–7-й дни
- Иматиниб** 600 мг (после подтверждения Ph+)

Пункция КМ на 8-й день

I фаза индукции (8–43-й дни):

- Дексаметазон** 6 мг/м², 8–22-й дни + 5 дней отмены
- Винкристин** 2 мг, 8, 15, 22, 29, 36, 43-й дни
- Иматиниб** 600 мг внутрь, 8–43-й дни

Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 0, 7, 14, 21, 28, 35-й дни.

Пункция КМ на 43-й день оценка МОБ в КМ **(день +43)**

↓

II фаза индукции (44–70-й дни)

Иматиниб** 600 мг внутрь, 44–70-й дни

Идарубицин** 6 мг/м², 44, 58 дни

Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 49, 63-й дни.

Пункция КМ на 70-й день

≤5 % бластов → **оценка МОБ в КМ**

>5 % бластов → ***Программа лечения резистентных форм***

Консолидация I (71–105-й дни)

- Иматиниб** 600 мг внутрь, 71–105-й дни (если нет МолПР, переход на дазатиниб 140 мг)
- Меркаптопурин** 25 мг/м², 71–105-й дни
- Метотрексат** 30 мг/м^2 в/в кап за 2 ч, 77-й, 84-й, 91-й, 98-й дни

Модификация дозы меркаптопурина** в зависимости от уровня лейкоцитов

Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 76-й день.

Пункция КМ на 105-й день оценка МОБ в КМ **(день +105)**

Консолидация II (106–133-й дни)

- Иматиниб** 600 мг внутрь, 106–133-й дни (или дазатиниб 140 мг)
- Дексаметазон** 6-10 мг/м², 106–120-й дни + 4 дня отмены
- Винкристин** 2 мг, 106-й, 120-й дни

Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 106-й день.

Пункция КМ на 133-й день оценка МОБ в КМ **(день +133)**

Число лейкоцитов	**Число тромбоцитов**	**Доза меркаптопурина****
Более 2,0	Более 100	100 %

Консолидация III (133–161-й дни)

- Иматиниб** 600 мг, 133–161-й дни (или дазатиниб 140 мг)
- Меркаптопурин** 25 мг/м², 133–161-й дни
- Цитарабин** 50 мг/м², 135–138-й, 149–152-й дни

$\times 10^9$/л	$\times 10^9$/л	дозы
От 1,0 × 10^9/л до 2,0 × 10^9/л	От 50 × 10^9/л до 100 ×10^9/л	50 % дозы
Менее 1,0 × 10^9/л	Менее 50 × 10^9/л	0 %

Люмбальная пункция с введением препаратов в 134-й день.

Пункция КМ на 161-й день оценка МОБ в КМ **(день +161)**

↓

Поддерживающая терапия в течение 3 лет от момента завершения последнего курса консолидации (после ТГСК поддерживающая терапия проводится только ИТК в течение 2 лет).

Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: 1-й день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего.

Поддерживающая терапия, цикл № 3(1–3)(начало 28-й недели + 191-й день)

- Иматиниб** 600 мг, 1–42-й дни (или дазатиниб 140 мг)
- Дексаметазон** 10 мг/м², 1–3-й дни
- Винкристин** 2 мг, 1-й день
- Меркаптопурин** 25 мг/м², 4–14-й дни
- Метотрексат** 30 мг/м², 8-й, 15-й дни

Модификация дозы меркаптопурина** и метотрексата** в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

Профилактика нейролейкемии

- Интратекально (цитарабин** 30 мг, метотрексат** 15 мг, дексаметазон** 4 мг):
  - во время индукции: 0, 7, 14, 21, 28, 35, 49, 63-й дни;
  - во время курсов консолидации: 76-й день (I консолидация), 106-й день (II консолидация), 134-й день (III консолидация);
- каждые 3 мес в ходе 3 лет поддерживающей терапии в 1-й день курса до завершения всей программы лечения по протоколу (9 пункций).

Лечение нейролейкемии

После диагностики нейролейкемии все пациенты, получающие преднизолон**, переводятся на дексаметазон**. Люмбальные пункции выполняются с частотой 1 раз в 2–3 дня до получения 3 нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются 1 раз в неделю в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 нед в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 мес до окончания

лечения.

Схема терапии блинатумомабом**

Предфаза: блинатумомаб** 9 мкг/сут, 1–4-й дни, круглосуточная непрерывная инфузия.

Курс: блинатумомаб** 28 мкг/сут, 1–28-й дни, круглосуточная непрерывная инфузия.

Интервал между курсами – 14 дней.

Рекомендовано 2–4 курса.

Схема терапии инотузумабом озогамицин**

1 цикл (21-28 дней): инотузумабом озогамицин** день 1-й – 0,8 мг/м^2, день 8-й и 15-й - 0,5 мг/м^2.

Рекомендовано 2–4 курса.

Схема терапии #венетоклакс + #децитабин

1-й цикл (28 дней): #децитабин 20 мг/м^2, 1–5-й дни + #венетоклакс 400 мг, 2 р/сут, 28 дней. Следует обратить внимание на необходимость коррекции дозы #венетоклакса в случае его использования вместе с ингибиторами CYP3A. Доза #венетоклакса снижается на 50 % при совместном использовании с умеренными ингибиторами CYP3A (например, флуконазол**, вориконазол**) и снижается на 75 % при совместном использовании с мощными ингибиторами CYP3A (например, карбамазепин**, фенитоин**).

Приложение А3.2. Долгосрочные результаты терапии Ph-негативных ОЛЛ взрослых в зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия

Таблица 5. Долгосрочные результаты терапии Ph-негативных ОЛЛ взрослых в зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия

Принцип химиотерапевтического воздействия	Исследовательская группа	Пациенты	Аллогенная ТГСК в 1 ПР	5-летняя ОВ
Импульсное (Hyper-CVAD)	Онкологический научный центр имени М.Д. Андерсона [56]	n = 178	Нет	38 %

Традиционное	MRC UKALL XII/ECOG E2993 [62]	n = 1031, 15–55 лет	Реализована у **76 %**	Есть донор = 53 % Нет донора = 45 % (p = 0,01)
	GMALL [55]	n = 504, 15–55 лет	Реализована у **70 %** из группы высокого риска	54 %
Педиатрический подход	PETHEMA [64]	n = 81, 15–30 лет, группа стандартного риска	Нет	До 21 года = 77 % В возрасте от 21 до 30 = 63 %
Неинтенсивное, но непрерывное	ОЛЛ-2009 [65]	n = 298,15–55 лет	Реализована у **7 %**	60 %

Приложение А3.3. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

1. Отбор пациентов для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Показания для проведения алло-ТГСК [139]:

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), где указано, что в качестве кандидатов для проведения алло-ТГСК могут рассматриваться пациенты, имеющие:

- злокачественные и другие новообразования лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей;

Основные критерии для определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК [139]*:*

- 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
- 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 [139]*:*

- 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 [139]:

- Общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой[3].
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин, мочевина, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, ЛДГ, ферритин)[4].
- Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО)[5].
- Глюкоза венозной крови натощак[6].
- Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-HBcor качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис)[7].
- Серологические исследования герпесвирусов (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр, герпесу простого герпеса и герпеса 6 типа) и токсоплазме (при возможности)[8].
- Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР (качественно, в случае выявления — количественно)[9].
- Исследования по определению статуса основного заболевания[10]. Для пациентов с острыми лейкозами обязательна люмбальная пункция с интратекальным введением химиопрепаратов.
- КТ органов грудной клетки (с записью на электронный носитель)[11].КТ других областей при необходимости

---

[3] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[4] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[5] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[6] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[7] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[8] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[9] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[10] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[11] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

- ПЭТ-КТ (при необходимости – в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения))[12].
- МРТ головного мозга при наличии показаний (с записью на электронный носитель)[13].
- Рентген или КТ пазух носа.
- УЗИ печени, селезенки, почек[14].
- ЭКГ[15].
- Трансторакальная ЭхоКГ[16].
- Исследование функции внешнего дыхания с оценкой ОФВ1 и/или скорректированной диффузионной способности легких (DLCO) (при возможности)
- ФГДС при наличии в анамнезе язвенных поражений желудка или ДПК
- ЭЭГ при необходимости
- Осмотр специалистов: стоматолог (обязательно), гинеколог (обязательно для женщин), оториноларинголог (по показаниям)[17].
- Определение наличия донорспецифичных анти-HLA-антител при неродственной частично совместимой или гаплоидентичной ТГСК (при возможности)

Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК [139]*:*

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.

---

[12] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[13] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[14] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[15] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[16] Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

[17] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

Медицинское заключение о необходимости трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток (далее - заключение) потенциальному кандидату на проведение алло-ТГСК (реципиенту) выдается на бумажном носителе или в форме электронного документа консилиумом врачей (включая дистанционный консилиум, в случае невозможности проведения очной консультации) организацией, осуществляющей трансплантацию, в соответствии с Инструкцией о выдаче медицинского заключения о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека на основании консультации потенциального реципиента, результатов медицинского обследования, о чем вносится запись в медицинскую документацию пациента.

Этапы принятия решений о проведении алло-ТГСК [139]*:*

Этап 1 — рассмотрение медицинской документации, формирование медицинского заключения о необходимости трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток и направление на инициальное типирование (для поиска родственного или неродственного донора) — решение о возможности проведения алло-ТГСК и инициация поиска донора принимается экспертами на трансплантационной комиссии[1]. После получения заключения о наличии показаний для выполнения алло-ТГСК пациент нуждается в проведении дообследования и стратификации рисков по общесоматическому статусу.

Этап 2 — получение информации о наличии потенциальных доноров (родственных и неродственных).

Этап 3 — поиск донора (родственного или неродственного) завершен, согласована дата донации.

Этап 4 — обсуждение сроков госпитализации пациента в отделение трансплантации костного мозга и обследование перед госпитализацией для выполнения алло-ТГСК — решение и дата госпитализации в отделение трансплантации костного мозга принимаются экспертами на трансплантационной комиссии за 4 нед до планируемой госпитализации.

2. Отбор доноров аллогенных ГСК

Основные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК [139]*:*

- Оценка статуса кандидата в доноры согласно определению индекса Карновского и ECOG-ВОЗ.
- Стандартный возраст кандидата в доноры 18–75 лет. В отдельных случаях в качестве доноров могут выступать несовершеннолетние сиблинги. Решение о

допуске на донацию в данном случае принимается родителями в соответствии с действующим законадательством РФ.

- Адекватное психологическое состояние (юридическая дееспособность).
- Наличие HLA-типирования: для родственных — не менее чем по средне-низкому разрешению, для неродственных — по высокому разрешению. Окончательные требования к разрешению типирования остаются на усмотрение трансплатационного центра в котором проводится алло-ТГСК.
- Оценка статуса по гемотрансмиссивным инфекциям (ВИЧ, вирусные гепатиты с дополнительными маркерами и ПЦР, сифилис) и герпес-вирусам (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр).
- Наличие результатов обследования.

Дополнительные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК [139]:

- 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 [139]

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 [139]:

- 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 [139]*:*

- 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 [139]*:*

Общеклинический анализ крови (включая подсчет тромбоцитов)

Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин (расчет клиренса креатитнина — см. приложение 3), мочевина, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ, сывороточное железо).

Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО).

Глюкоза венозной крови натощак.

Общий анализ мочи.

Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-HBcor качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис).

Серологические исследования герпесвирусных инфекций (CMV, Эпштейна—Барр, вирус герпеса человека 1 и 6-го типа).

Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР.

ЭКГ, по показаниям — трансторакальная ЭхоКГ, холтеровский мониторинг ЭКГ и др.Рентгенография органов грудной клетки, по показаниям — КТ органов грудной клетки и др.

УЗИ органов брюшной полости (по показаниям).

3. Протокол подготовки к инфузии и инфузии аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или во внутреннюю яремную, в наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». От дня начала кондиционирования до дня инфузии ГСК (первого из дней инфузии ГСК) ведут обратный счет дней. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря. Счет ведется до конца жизни пациента, или до следующей ТКМ.

Подготовка к инфузии ГСК

Убедитесь, что выполнены следующие условия:

- Пациент подписал добровольное информированное согласие на трансплантацию.
- Пациенту на момент введения ГСК установлен ЦВК. При отсутствии адекватно функционирующего ЦВК на момент инфузии допускается инфузия клеточной взвеси через периферическую вену, в которой содержание диметилсульфоксида не превышает 10%.
- Прошло не менее 36 ч после завершения введения цитостатических препаратов, входящих в режим кондиционирования.
- При использовании с –1 дня циклоспорина (в режиме профилактики острой РТПХ) пациенту было введено не менее 3 доз препарата до инфузии ГСК.
- В момент инфузии ГСК введение других препаратов не проводится.
- В момент введения ГСК запрещено проведение плазмафереза и/или гемодиализа.

При необходимости проведения плазмафереза и/или гемодиализа инфузия ГСК выполняется до и/или через сутки после завершения этих процедур.

За 2–3 ч до алло-ТГСК рекомендуется проводить инфузионную терапию (коллоидными и кристаллоидными растворами в объеме 500-1500 мл) в случае использования криоконсервированных ГСК.

За 30 мин до введения ГСК, при наличии реакций на трансфузию компонентов крови в анамнезе, должна быть использована премедикация антигистаминными препаратами и/или нестероиднымии противовоспалительными препаратами препаратами и/или метилпреднизолоном (если в предыдущие сутки использовали метилпреднизолон).

При любой несовместимости между донором и реципиентом по системе АВ0 возможно введение метилпреднизолона в дозе 60 мг перед введением ГСК.

После получения из лаборатории мешка с ГСК производится его осмотр: указание Ф. И. О. пациента или донора (в зависимости от применяемых в центре требований к маркировке), даты рождения и группы крови, наличие внешних повреждений и/или посторонних примесей в мешке (сгустки, фрагменты костной ткани). В случае выявления «дефектов» мешок возвращается в лабораторию для их устранения.

Инфузия ГСК

Для первого введения выбирают мешок с максимальной клеточностью. При манипуляциях с мешком запрещается использовать металлические инструменты (зажимы, пинцеты и др.). В случае использования криоконсервированных ГСК их предварительно размораживают на

водяной бане или программном размораживателе при температуре 37˚С. После разморозки врач проверяет, что в мешке отсутствуют остаточные фрагменты льда, после чего прокалывает мешок с использованием системы для инфузии. Система для инфузии должна иметь фильтр размером от 150–260 микрон (обычная система для инфузии крови имеет фильтр в 175 микрон).

В случае развития гемолиза инфузия ГСК из следующего мешка не проводится. Инфузии ГСК из следующих мешков возобновляют после хотя бы частичного купирования лизиса эритроцитов. После завершения инфузии ход ЦВК, который был использован для трансплантации, промывают физиологическим раствором. Далее пациент находится под пристальным наблюдением медицинского персонала. По показаниям возможно наблюдение анестезиолога-реаниматолога и/или постоянный мониторинг витальных показателей с помощью прикроватного монитора состояния пациента. Через 2 ч после завершения инфузии выполняют биохимическое исследование крови (оценка сывороточной концентрации K^+).

5. Протокол внутривенного введения антитимоцитарного глобулина

Подготовка к введению

Убедитесь, что вы информированы обо всех аллергических реакциях пациента. Перед началом введения препарата АТГ настоятельно рекомендуется проведение пробы с этим препаратом. Несмотря на то, что чувствительность и специфичность этого теста клинически не доказаны и его положительный результат не повлияет на введение препарата, проведение тестов рекомендовано для оценки вероятности развития анафилактической реакции на его введение.

Методика проведения пробы

На внутренней стороне предплечья, отступив на 5 см от лучезапястного сустава, проводится укол в кожу на глубину 1–1,5 мм через каплю неразведенного препарата. Для этого используют инъекционные иглы для в/к вливаний, имеющие ограничитель глубины. Если через 20 мин после накалывания кожи не происходит образования папулы или волдыря, следует продолжить тестирование путем в/к инъекции: кожу сгибательной поверхности предплечья или на спине обрабатывают 70% спиртом после чего туберкулиновым или инсулиновым шприцем вводят 0,02 мл препарата, разведенного 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в концентрации 1:1000 (по объему) с одновременной контрольной инъекцией 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций в том же объеме на расстоянии 5

см. Оценка результатов производится через 20 мин. Образование волдыря в месте введения препарата диаметром, превышающим на 3 мм и более диаметр волдыря в месте контрольной инъекции с 0,9% раствора натрия хлорида, а также положительный накожный тест свидетельствуют о повышенной чувствительности к препарату и вероятности развития системной аллергической реакции при его в/в введении.

Инфузия лошадиного АТГ

С целью снижения вероятности выпадения осадка суточная доза препарата АТГ делится на 2 приблизительно равные дозы. Рекомендуется подбирать дозы, кратные 250 мг (1 ампуле). Например, вес пациента 75 кг. Суточная доза 750 мг: утренняя — 500 мг, вечерняя — 250 мг.

Каждая доза препарата разводится на 0,9% растворе хлорида натрия в объеме 500 мл. Время введения каждой из доз препарата АТГ составляет 6 ч:

Утренняя доза — 10:00–16:00.

Вечерняя доза — 17:00–23:00.

Введение препарата идет параллельно с введением метилпреднизолона в суммарной дозе 3 мг/кг (но не более 250 мг/сут). Началу инфузии препарата АТГ предшествует в/в болюсное введение 30 мг метилпреднизолона с последующей 13-часовой инфузией (с 10:00 по 23:00) оставшейся суточной дозы метилпреднизолона.

Альтернативный способ введения лошадиного АТГ

Лошадиный АТГ разводится на 500 мл физиологического раствора. В случае отрицательной кожной пробы проводится 12- часовая инфузия с премедикацией 1 мг/кг метилпреднизолона в\в капельно перед началом введения и через 6 часов после начала введения. В случае положительной кожной пробы доза солумедрола увеличивается до 2 мг/кг. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Инфузия возобновляется с удлинением времени введения до 18 часов после разрешения симптомов аллергии.

Инфузия кроличьего АТГ

Тимоглобулин (кроличий антитимоцитарный глобулин) вводится в течение 2-3 дней до трансплантации в дозе 2.5 мг/кг на введение (суммарная доза 5-7.5 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -2

и -1 дни. Тимоглобулин разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба при использовании Тимоглобулина не проводится. Премедикация перед введением – метилпреднизолон 2 мг/кг в/в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлиняется в два раза.

Графалон (кроличий антитимоцитарный глобулин) вводится в течение 3 дней до трансплантации в дозе 20 мг/кг на введение (суммарная доза 60 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -3, -2 и -1 дни. Графалон разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба не проводится. Премедикация перед введением – метилпреднизолон 2 мг/кг в\в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлиняется в два раза.

5. Протоколы кондиционирования и профилактики РТПХ в зависимости от типа донора

5.1. Родственный HLA-идентичный донор

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.1.1

Таблица 5.1.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ			Режим кондиционирования					
			Cy120		Flu150	Flu180		
			Bu12	TBI	Bu12	Bu12	Bu14	Treo42
-	CSA	MTX	5.1.1.1	5.1.1.2	-	-	-	-
-	Tx	MMF30	-	-	-	5.1.1.4	5.1.1.11	5.1.1.12
PT-Cy	-	-	-	-	-	5.1.1.5	5.1.1.8	-
	CSA	MMF30	-	-	-	5.1.1.7	5.1.1.10	-
		MMF45	-	-	5.1.1.3	-	-	-

	Tx	MMF30	-	-	-	5.1.1.6	5.1.1.9	-

Таблица 5.1.1.1 – Bu12+Cy120 / CSA+MTX

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

Таблица 5.1.1.2 – TBI+Cy120 / CSA+MTX

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	ТТО	4 Гр	12 Гр	С –3 по –1 день	6 фракций по 2 Гр 2 раза в день в течение 3-х дней с экранированием легких.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

Таблица 5.1.1.3 – Flu150+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	-5, –4, –3 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	-	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут)
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.4 – Flu180+Bu12 / Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут)

Таблица 5.1.1.5 – Flu180+Bu12 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.6 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.1.7 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/мл.

Таблица 5.1.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	14мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.1.10 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350пг/мл.

Таблица 5.1.1.11 – Flu180+Bu14 / Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.1.12 – Flu180+Treo42 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфан	14 г/кг	42 г/кг	С -5 дня по -3 день	В/в инфуия, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ при проведении **аллоТГСК в режиме пониженной интенсивности** указаны в Таблице 5.1.2

Таблица 5.1.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования										
				Flu90	Flu100	Flu120	Flu150				Flu180			
				Benda	Cy100	Cy2000	Bu8		-	-	Bu8	Bu10	Cy1200	Mel100
				-		Mel 140	-	Thio	Treo36	Thio	-	-	-	
hATG	CSA	MTX	-		5.1.2.18									
			MMF30	-		-	-	5.1.2.1	-		5.1.2.5	-	-	
	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	5.1.2.21	-	-	5.1.2.22	
rATG	CSA	MTX	MMF30	-		-	-	5.1.2.2	-	-	5.1.2.6	-	-	
	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	-	-	-	5.1.2.23	
PT-Cy	-	-	-	5.1.2.17		-	-	-	-	-	5.1.2.8	5.1.2.13	-	
	CSA	-	MMF30	-		-	-	5.1.2.4	5.1.2.20	-	5.1.2.7/11	-	-	
		-	MMF45	-		5.1.2.19	5.1.2.3	-	-	-	-	-	-	
	Tx	-	MMF30	5.1.2.16		-	-	-	-	-	5.1.2.9	5.1.2.14	-	5.1.2.24
	Ruxo	-	-	-		-	-	-	-	-		5.1.2.12/15	-	

-	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	-	5.1.2.10		-	

Таблица 5.1.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5- 7,5 мг/кг2	С –3 по – 2 (-1) день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.3 – Flu150+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиц ионирo	Флударабин	30 мг/м^2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–4, –3 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема (не более 3 г/сут)
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч

Таблица 5.1.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+ MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м^2	150 мг/м^2	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 ч
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 -15 мг/кг	40 -60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.

Таблица 5.1.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м^2	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5 - 7,5 мг/кг^2	С –3 по –2 (-1) день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м^2	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м^2	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.

Таблица 5.1.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиц ионир о	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).
	Циклофосфам	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	ид				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

	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	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
	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

	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 5.2.1.9 – 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
	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).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 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)

	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 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

	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 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 Мононуклеарная	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 Мононуклеарная	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 мобилизация	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 вариантов, так и их комбинаций.

Таблица 6.1 Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения

Вариант	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Инфузионная терапия					
1	Натрия бикарбонат	1200 мг/литр инфузионной терапии	–	С дня -7 по -2 день	В/в инфузия в течение 3 часов, 30 мл 4% р-ра натрия бикарбоната на 1 литр инфузионной терапии сразу после внутривенного введения химиопрепаратов
2	Раствор 5% глюкозы	В 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	Внутрь,

				кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантационного циклофосфамида	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 А3.4. Проведение трансплантации 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) [140].

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 [141,142]. Неоднократно предпринимались попытки установить количество CD34+ клеток, необходимое для быстрого и успешного восстановления гемопоэза после трансплантации[142–145].

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 × 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 [142].

Факторы риска неэффективной мобилизации ГСК

Несмотря на совершенствование методик и появление новых препаратов, неудача мобилизации ГСК остается проблемой для пациентов с онкогематологическими заболеваниями [146]. 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 [147].

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 [148].

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 [149].

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 [150].

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 [151].

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

Плериксафор

Клетки стромы костного мозга секретируют стромальный фактор роста-1α (SDF-1α, CXCL12). Рецептором SDF-1α является CXCR4, который присутствует на поверхности ГСК. Взаимодействие между SDF-1α и его рецептором CXCR4 является необходимым для «удержания» стволовой клетки в костном мозге.

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

Считается, что индуцированный плериксафором лейкоцитоз и увеличение количества циркулирующих гемопоэтических прогениторных клеток является результатом нарушения связи между CXCR4 и его лигандом, которое приводит к появлению в системном кровотоке как зрелых, так и полипотентных клеток. CD34+ клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению, с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [152].

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

Плериксафор и Г-КСФ назначали при острых 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.

Вазовагальные реакции

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

Спленомегалия

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

Побочные эффекты плериксафора

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

Режимы мобилизации ГСК

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

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

Г-КСФ в монорежиме

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

Показания

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

Схема мобилизации ГСК

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

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

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

Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии

Показания

- Мобилизация ГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Схема мобилизации ГСК «ХТ + Г-КСФ»

Миелосупрессивная ХТ стимулирует пролиферацию стволовых клеток и клеток-

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

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

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

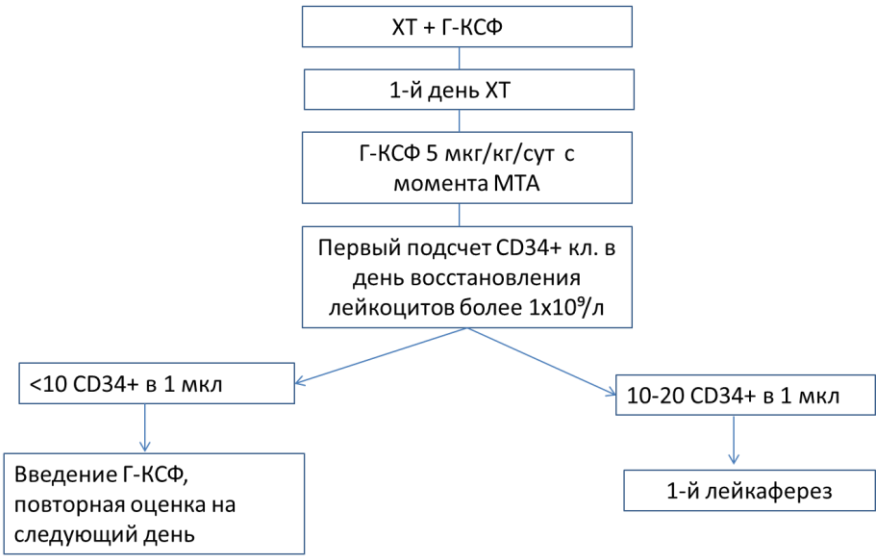

Рисунок 1. Алгоритм определения показаний к проведению первого лейкафереза при мобилизации ГСК в режиме «ХТ+ Г-КСФ». *ХТ – химиотерапия, МТА – миелотоксический агранулоцитоз*

Данная схема мобилизации ГСК применяется при острых лейкозах в период ремиссии. Выбор химиотерапевтических препаратов зависит от конкретной нозологии и протокола терапии.

При Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозах проведение мобилизации ГСК возможно после подтверждения полной молекулярной ремиссии.

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.

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 1х10^9/л.

Примечание: * с +3 дня терапии объем вводимых растворов уменьшается в 2 раза.

** при отсутствии снижения числа лейкоцитов возможно увеличение дозы Г-КСФ до 10 мкг/кг/сут.

Г-КСФ в сочетании с плериксафором

Показания

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

Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации:

а) количество CD34+ клеток в периферической крови в день предполагаемого первого лейкафереза менее 10 клеток/мкл (при планируемой одной аутотрансплантации) и 10-20 клеток/мкл (при планируемой тандемной аутотрансплантации);

б) за первый лейкаферез заготовлено менее 30-50% от необходимого количества CD34+ клеток.

Схема мобилизации ГСК

Г-КСФ назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром. На четвертый день введения Г-КСФ плериксафор назначается за 12 часов до лейкафереза в дозе 240 мкг/кг подкожно. По результатам лейкафереза решается вопрос о необходимости повторного введения плериксафора (таблица 3). Возможно применение нескольких введений плериксафора.

Таблица 3. Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ + плериксафор»

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

Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

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

У каждого режима мобилизации ГСК есть определенные преимущества и недостатки, поэтому существует индивидуальный подход в выборе лечебной схемы в каждой конкретной ситуации (таблица 4). Так, при использовании Г-КСФ в монорежиме уменьшаются сроки госпитализации, не наблюдаются осложнения, характерные для периода МТА, нет потребности в трансфузионной терапии. Применение этого режима является относительно безопасным у больных с диализ-зависимой почечной недостаточностью, пациентов с кардиальной патологией.

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

Таблица 4. Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

Режим мобилизации	**Преимущества**	**Недостатки**
Г-КСФ в монорежиме	Уменьшение сроков госпитализации, четко планируемые сроки лейкаферезов, отсутствие антибиотикотерапии, заместительной трансфузионной терапии	Неэффективна у предлеченных больных
ХТ+ Г-КСФ	Высокая эффективность мобилизации	Цитопения Инфекционные осложнения Трансфузии компонентов крови Нет четкого планирования

		сроков лейкаферезов Небезопасна при коморбидности

ХТ – химиотерапия, ЛЛТ – локальная лучевая терапия

Продолжаются многочисленные исследования, направленные на оптимизацию режимов мобилизации стволовых клеток, обсуждаются возможности применения новых ростовых факторов, апробируются различные дозы цитостатических препаратов.

Особенности сопроводительной терапии при мобилизации ГСК

Г-КСФ в монорежиме и Г-КСФ в сочетании с плериксафором

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

Режим «ХТ + Г-КСФ»

- Необходима установка центрального венозного катетера (ЦВК) для обеспечения сосудистого доступа. Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК центральный катетер меняют на перфузионный;
- Круглосуточное введение гепарина с целью профилактики тромботических осложнений. Начальная доза гепарина 12 000 ЕД/сут., далее - под контролем АЧТВ (АЧТВ 1,5-2 нормы);
- Введение химиопрепаратов сопровождается массивной гидратацией из расчета 1,5-3 л/м^2, гипоурикемической терапией аллопуринолом 400 - 600 мг/сут. (за исключением схем, содержащих метотрексат), диуретической терапией (фуросемид 20 мг болюсно 3 р/сут)

- При наличии в схеме ХТ ифосфамида, циклофосфамида для защиты слизистой мочевого пузыря и мочевыводящих путей назначается уромитексан в дозе 2,4 г/м^2 круглосуточно в день введения цитостатика;
- При наличии в схеме ХТ метотрексата через 12 ч. после окончания его введения назначается лейковорин в дозе 25 мг внутрь и внутривенно 6 раз в сутки 4 дня или до достижения концентрации метотрексата в крови менее 0,1 мкмоль/л.
- Противосудорожная профилактика, если применяется бусульфан, циклофосфан (карбамазепин 200 мг+ диазепам 10 мг);
- Противорвотная терапия по стандартным схемам (ондансетрон 8 мг, метоклопрамид 10 мг и тд.);
- Противоязвенная терапия по стандартным схемам (омепразол 20 мг или ранитидин 150 мг)
- Овариопротекция проводится женщинам фертильного возраста по показаниям

Лейкаферез и криоконсервирование

Лейкоцитаферез

Лейкаферез – полуселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов [155].

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 [156].

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) [157].

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 Ph-позитивном ОЛЛ различных вариантах гемобластозов

1. Цитогенетическое исследование (FISH) с целью идентификации BCR-ABL.
2. Молекулярно-генетическое исследование для оценки МОБ-статуса (p190, p210).

Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови

Важная роль современной программы лечения ряда гематологических заболеваний отводится включению в протокол терапии молодых больных высокодозной химиотерапии

с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

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.

Специальные методы обследования при Ph-позитивном ОЛЛ

1. Цитогенетическое исследование (FISH) с целью идентификации BCR-ABL.
2. Молекулярно-генетическое исследование для оценки МОБ-статуса (p190, p210).

Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК

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

При различных вариантах гемобластозов используются различные режимы кондиционирования.

Режим кондиционирования при Ph-позитивном остром лимфобластном лейкозе

В случае достижения полной молекулярной ремиссии во время индукционной или консолидирующей терапии у больных моложе 40 лет может быть рассмотрен вариант ауто-ТГСК, заготовленных после подтверждения ПМР. Кондиционирование перед ауто-ТГСК проводится в миелоаблативном режиме - бусульфан + циклофосфан (бусульфан 1 мг/кг х 4 р/д -6,-5,-4 дни и циклофосфан 60 мг/кг х 1р/д в -3 и -2 дни)[158].

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 37ºС. 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 [115,116].

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[118].

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 5 дозах.

Таблица 5. Режим дозирования ИПП с профилактической целью

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

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

В 1990 г. Burget и соавторы опубликовали результаты мета-анализа 300 работ, установившего, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если pH внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов [117]. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, Н2-блокаторы и ИПП. Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПП или Н2-блокаторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения, по сравнению с плацебо [119]. 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 [120]. ИПП практически в 1,5 раза эффективнее Н2-блокаторов в отношении эпителизации язвенного дефекта[119].

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 6 дозах.

Таблица 6. 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 [159]. Н2-блокаторы значительно эффективнее плацебо в достижении рубцевания язвенного дефекта [119]. 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 [160–164].

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 [164].

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) [165].

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.

<u>Диагностические исследования, проводимые при лихорадке у больных гемобластозами</u> [158]

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

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от больных должны быть взяты незамедлительно. Особо следует подчеркнуть необходимость пристального внимания и проведения тщательных микробиологических исследований у больных, принимающих глюкокортикоиды, и у лиц пожилого возраста.

У этой группы пациентов септицемия может протекать без температуры, что бывает у 70% тяжелобольных в возрасте от 66 лет и старше, или лихорадка может быть лишь субфебрильной.

Таблица 7. Алгоритм диагностики инфекционных осложнений у больных гемобластозами в период ауто-ТГСК.

Показания	Исследование
Температура ≥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	Мазок со слизистой оболочки носа

хода	
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 ≥ 10^3 КОЕ/мл.
- Если выделены два микроорганизма в количестве ≥ 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 × 10^9 /л. Проведение исследования в период нейтропении дает ложную информацию о меньшем размере очагов.

Дополнительные исследования

В случае внезапно развившейся нейтропении или тромбоцитопении либо длительно существующей необъяснимой нейтропении или тромбоцитопении необходимо провести исследования на ЦМВ (определение ДНК ЦМВ в крови), особенно у больных лифопролиферативными заболеваниями, а также у пациентов, длительно принимавших глюкокортикоиды.

При тяжелой инфекции, особенно при бактериемии, может изменяться содержание С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и прокальцитонина. Однако повышение этих маркеров происходит не всегда, особенно при вирусной или грибковой инфекции. Обнаружение биологически активных соединений в крови или повышение их уровня не является основанием для назначения антимикробных препаратов или изменения терапии инфекционных осложнений при стабильной клинической ситуации в период нейтропении. Не следует определять прокальцитонин и другие маркеры в первые часы повышения температуры, так как в любом случае при фебрильной нейтропении будет назначен антибиотик, и значения прокальцитонина не влияют на выбор антимикробного препарата.

Порядок назначения антимикробной терапии

Показания к назначению антибиотиков первого этапа

- Повышение температуры ≥ 38,0°С (измерение в подмышечных впадинах), сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) *и/или*
- Наличие очага инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.). При наличии очага инфекции уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков.

Примечание. Сама по себе нейтропения (даже при числе нейтрофилов ≤ 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.

<u>Критерии прекращения антимикробной терапии</u>

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 [158]

- 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 [166]

- 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 [138,158]

- 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 [167,168].

По данным ESPEN от 46 до 88% больных онкологического профиля в процессе противоопухолевого лечения требуют дополнительной нутритивной поддержке [168,169].

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 [167,170].

Цели нутритивной поддержки [167,168].

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

Показания к нутритивной поддержке

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

- индекс массы тела < 20 кг/м^2;
- темп потери массы тела;
- гипопротеинемия < 60 г/л или гипоальбуминемия < 30 г/л.;
- невозможность адекватного энтерального питания;
- побочные проявления высокодозной химиотерапии:
- тошнота,
- рвота,
- потеря аппетита,
- дисфагия,
- мукозиты различной степени тяжести,
- нарушения вкуса и обоняния,
- некротическая энтеропатия средней и тяжелой степени.

Своевременное выявление пациентов из группы нутритивного риска позволяет защитить пациента от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии. Для первичного скрининга можно использовать хорошо зарекомендовавшие себя шкалы, такие как NRS-2002, ИНР (индекс нарушения питания по Buzby G.P.), бальную шкалу А.Б.В.Г. (ESMO, 2008), индекс массы тела по Кетле и другие [167–169].

В том случае, если проведение энтерального питания невозможно или неэффективно, необходимо назначать парентеральное питание [171]. 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 [167] [168].

Виды нутритивной поддержки [167,168,170]

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 [167]

• 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 [167] [169]

• 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 [168]. 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 [167] [172].

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 [168].

Системы парентерального питания [167] [170]

• «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 [167] [170]

• 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 [167] [169]

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.

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 А3.5. Рекомендации по профилактической противорвотной терапии

Таблица 1. Рекомендации по профилактической противорвотной терапии

Риск эметогенности		
Высокий	Комбинация антагониста 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазона** и апрепитанта Антагонист 5-НТЗ-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня): • ондансетрон** (перорально, 16–24 мг или в/в, 8–12 мг)	
	• гранисетрон (перорально, 2 мг, или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг)	
	• трописетрон (в/в, 2 мг); • палоносетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг)	
	• дексаметазон** (перорально, 12 мг, или в/в, в 1-й день + перорально или в/в, 8 мг, во 2–3-й дни); • апрепитант (перорально, 125 мг, в 1-й день, или перорально, 80 мг, во 2–3-й дни)	
Умеренный	Комбинация антагониста 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазона** (апрепитант может использоваться у отдельных пациентов, в зависимости от получаемого ими режима химиотерапии).	
	1-й день	2–3-й дни
	Антагонист 5-НТЗ-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня): • ондансетрон** (перорально, 16–24 мг, или в/в, 8–12 мг)	Антагонист 5-НТЗ-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня): • ондансетрон** (перорально, 16–24 мг, или в/в, 8–12 мг)
	• гранисетрон (перорально, 2 мг,	• гранисетрон (перорально, 2 мг, или

	или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг)	перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг)
	• трописетрон (в/в, 2 мг); • палоносетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг); • дексаметазон** (перорально или внутривенно, 12 мг); • апрепитант (перорально, 125 мг)	• трописетрон (в/в, 2 мг); • палоносетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг); • дексаметазон** (перорально или в/в, 8 или 4 мг, 2 раза в сутки); • апрепитант (перорально, 80 мг, если использовался в 1-й день)
Низкий	• дексаметазон** (перорально или в/в, 12 мг)	
	• прохлорперазин (перорально или в/в, 10 мг, каждые 4–6 ч); • метоклопрамид** (перорально или в/в, 10–40 мг, каждые 4–6 ч)	
Минимальный	Рутинная профилактическая терапия не требуется (следует рассмотреть вопрос об использовании антиэметиков, перечисленных для первичной профилактики тошноты/рвоты у пациентов низкого риска)	

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

Пункционное (стернальная пункция, аспирация костного мозга) и биопсийное (трепанобиопсия, биопсия костного мозга) исследования костного мозга — это диагностические методы, позволяющие получить образец тканей костного мозга из грудины или костей таза, путем аспирации и чрескожной трепанобиопсии.

С помощью аспирационной биопсии (пункции) получают образцы костного мозга для морфологической оценки клеточного состава и, при необходимости, дополнительных исследований – иммунофенотипический анализ методом проточной цитометрии, цитогенетические, молекулярные и другие исследования. Биопсия костного мозга (трепанобиопсия) дополнительно позволяет получить при гистологическом исследовании более подробную информацию о клеточности костного мозга, его морфологическом составе, особенностях стромы, детально охарактеризовать клеточные популяции, в том числе, с помощью иммуногистохимического исследования.

Процедуры аспирационного и биопсийного исследования костного мозга являются рутинными и проводятся в амбулаторных и стационарных условиях. Для выполнения пункции костного мозга применяются одноразовые или многоразовые стерилизуемые иглы.

Трепанобиопсия костного мозга выполняется одноразовой или многоразовой стерелизуемой иглой Jamshidi или иглой сходной с ней конструкции.

При выполнении процедур взятия костного мозга для исследований редко возможны осложнения. Так, частота возникновения осложнений биопсии костного мозга по данным Британского общества гематологов за период 7 лет (1995—2001 гг.) составила 0,05% (26 / 54890, в том числе, 2 фатальных – сепсис, массивное кровотечение). В спектре осложнений наиболее частыми были: кровотечения (в том числе развитие массивных ретроперитонеальных гематом), поломка инструмента, инфекционные осложнения. Факторами риска развития кровотечения являлись проводимая больному терапия антикоагулянтами и антиагрегантами, миелопролиферативный или миелодиспластический синдромы, сопровождающиеся дисфункцией тромбоцитов, коагулологические нарушения, тромбоцитопения.

Показания к выполнению пункционного (аспирационного) исследования костного мозга при ОЛЛ [173]

- Дифференциальная диагностика ОЛЛ и других 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.
- Оценка восстановления гемопоэза после трансплантации гемопоэтический стволовых клеток (ТГСК).

- 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)при ОЛЛ [173]

- Диагностика и оценка клеточности костного мозга.
- Мониторинг эффективности лечения или оценка прогрессирования.
- Оценка миелопоэза до и после выполнения трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток (ТКМ / ТГСК).
- 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).

Противопоказания для выполнения биопсийного исследования костного мозга [173]

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 [173]

- 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 [173]

- 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 [174].

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) [173]

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 [173]

1. Во время проведения процедуры врач должен комментировать все свои действия и предупреждать пациента обо всех ощущениях, которые могут ее сопровождать.
2. Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), наличие сопутствующих заболеваний, остеопороза. При невозможности выполнения местной анестезии, трепанобиопсия может быть выполнена под общей анестезией.

3. При наличии тромбоцитопении, коагулологических нарушений и геморрагического синдрома перед началом процедуры необходимо выполнить трансфузии тромбоконцентратов и скорректировать коагулологические нарушения трансфузиями СЗП и/или криопреципитата.
4. Трепанобиопсия костного мозга выполняется иглой Jamshidi — цилиндрической иглой длиной не более 15 см, дистальная часть которой имеет коническое сужение наружного контура и внутренней полости. Игла заканчивается остро заточенным срезом. Внутрь иглы помещается стилет-обтуратор, имеющий срез, плоскость которого совпадает со срезом иглы Jamshidi.
5. Трепанобиопсию проводят в области задней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей (spina iliaca posterior superior). В особых случаях (см. ниже) — в области передней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей.
6. Пациента располагают в одном из положений:
   - лежа на животе;
   - сидя спиной к врачу, туловище несколько приведено к бедрам, для упора на колени можно положить подушку, ноги пациента стоят на скамейке;
   - лежа на боку, ноги согнуты в коленях и приведены к груди, спина несколько согнута;
   - в исключительных случаях (крайне тяжелое состояние пациента, искусственная вентиляция легких, поздние сроки беременности, ожирение и др.), когда ни одно из этих положений невозможно, манипуляцию выполняют в положении лежа на спине и трепанобиопсию проводят в переднюю верхнюю ость подвздошной кости.
7. Чаще всего при выполнении трепанобиопсии пациент находится в сознании. При невозможности выполнения местной анестезии пункция может быть выполнена под общей анестезией. В педиатрической практике манипуляцию проводят под наркозом.
8. Пальпацией гребня задней верхней ости подвздошной кости и крестцово-подвздошного сочленения выполняется выбор места трепанобиопсии.
9. Обработка кожи растворами антисептиков, как для оперативного вмешательства.
10. Обезболивание кожи («лимонная корочка») и далее послойная анестезия тканей вплоть до надкостницы и поднадкостнично — 2% раствор лидокаина или 0,25—0,5% раствор новокаина (выбранным с учетом аллергологического анамнеза) 4,0—6,0 мл. Использование 10% лидокаина недопустимо для местной анестезии в виду возможности некротизирования тканей.

11. Анестезия наступает не ранее через 1 мин после инфильтрации надкостницы раствором анестетика.
12. Выполняют разрез кожи длиной около 3 мм скальпелем с узким лезвием, однако возможно прохождение кожи и тканей до надкостницы иглой для трепанобиопсии с вставленным стилетом-обтуратором без выполнения кожного разреза.
13. Через кожный разрез / прокол вводят иглу Jamshidi со стилетом-обтуратором, зафиксированным внутри иглы, и продвигают сквозь мягкие ткани до надкостницы. Игла вращательно-поступательными движениями с некоторым усилием должна быть направлена с небольшим отклонением латерально и кзади. Одноразовые иглы исключительно острые и не требуют прикладывания усилий. Вращательные движения вокруг оси иглы должны совершаться попеременно по и против часовой стрелки не более чем на 120° в ту и другую сторону. Проникновение через кортикальную пластинку воспринимается врачом как ощущение «провала» в ткань меньшей плотности.
14. После того как кортикальная пластинка пройдена, вынимается из иглы Jamshidi стилет-обтуратор и вращательно-поступательным движением углубляется в кость на 3—4 см. Продвижение иглы Jamshidi в толще губчатой кости может сопровождаться для больного неприятными ощущениями с иррадиацией в бедро, о чем необходимо предупредить пациента.
15. Для отделения от костного массива столбика, вырезанного иглой и находящегося в ее просвете, его основание необходимо «подрезать». Чтобы это сделать, нужно несколько раз повернуть иглу в одном и другом направлении вокруг оси. Далее иглу медленно извлекают вращательно-поступательными движениями.
16. После извлечения иглы стержнем-толкателем трепанобиоптат длиной 3—4 см (из передней верхней ости подвздошной кости) и более, иногда до 5–6 см (из задней верхней ости подвздошной кости) выталкивается в обратном направлении от острия к рукоятке, то есть через отверстие рукоятки инструмента.
17. После выполнения трепанобиопсии через этот же кожный разрез можно получить аспират костного мозга, пропунктировав заднюю верхнюю ость подвздошной кости в стороне от трепанационного отверстия. Практически все иглы для трепанобиопсии костного мозга имеют со стороны рукоятки коническую втулку, которая позволяет присоединить шприц для создания разрежения в просвете иглы и аспирации костного мозга. Пользоваться иглой Jamshidi для аспирации не очень удобно, лучше применять специальные, более тонкие и короткие иглы. Для этого необходимо через уже существующий разрез кожи пройти аспирационной иглой до кости и, сместив

иглу вместе с мягкими тканями, снова выполнить пункцию кортикальной пластинки на некотором удалении (1,5 см) от первого сделанного отверстия, после чего аспирировать костный мозг для исследований, как указано выше.

18. В случае невозможности получения аспирата костного мозга выполняют отпечатки трепанобиоптата методом «прокатывания» столбика между двумя предметными стеклами.
19. Столбик трепанобиоптата помещают в емкость с физиологическим раствором или 10% раствором формалина и направляют в лабораторию на гистологическое и, при необходимости, иммуногистохимическое исследования.
20. По окончании манипуляции на кожу накладывают асептическую повязку (наклейку), рекомендуется приложить хладоэлемент на 10-15мин во избежание образования гематомы.
21. Пациент должен провести под наблюдением медицинского персонала 2—3 часа после процедуры.
22. В первые сутки после выполнения трепанобиопсии больному необходимо избегать физических нагрузок и выполнения работ, связанных с повышенным вниманием (в том числе управление автотранспортным средством). Повязку необходимо сохранять в течение 1-2 суток, при необходимости осуществляется замена повязки с обработкой кожи вокруг места биопсии антисептиками. При гигиенических процедурах пациент должен избегать намокания повязки.
23. На следующий день после выполнения манипуляции медицинскому персоналу необходимо проконтролировать состояние пациента (при выполнении манипуляции в амбулаторных условиях - возможно по телефону).

Приложение А3.7. Протокол выполнения спиномозговой (люмбальной) пункции

Спинномозговая пункция (люмбальная пункция, ЛП) у пациентов с ОЛЛ проводится как планово, в рамках протоколов лечения острых лейкозов, 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) [175]

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 [175]

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:

- При дефиците факторов VIII, IX — для проведения ЛП достаточно повышение уровня дефицитного фактора > 40%.
- При тромбоцитопении — противопоказанием служит уровень тромбоцитов ниже 20 х 10^9/л.
- При дефиците фактора Виллебранда — ЛП можно выполнять при плазменной активности фактора Виллебранда > 50%.

Обработка кожи перед ЛП [175]

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 [175]

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 [175]

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 [175]

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 [175]:

- 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 [175]

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 [175]

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 [175]

Параметр	Нормальные величины
Цвет	Бесцветный
Давление	4—18 см вод. ст.
Цитоз	0—6 x 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 [175]

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 [175]

Поражение	Цитоз, x10^6/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	< 2,8

				СМЖ и крови □ 0,5	

Осложнения ЛП [175]

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 [175]

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 А3.8. Лечебный цитаферез и плазмаферез при лейкозе

Плазмаферез (ПА) — это метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на замене плазмы крови пациента донорской свежезамороженной плазмой (СЗП), препаратами крови и/или альбумином и кристаллоидами. В зависимости от объема плазмаэксфузии, метод может называться: плазмаферезом — при удалении до 70% объема циркулирующей плазмы (ОЦП). ПА может быть низкообъемный — удаление до 20% ОЦП, среднеобъемный — удаление 20-50% ОЦП, высокообъемный — удаление 50-70% ОЦП. ПА при эксфузиии 70-150% ОЦП называется плазмаобменом; при обмене более 150% ОЦП – массивным плазмаобменом.

Цитаферез – это метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на удалении из крови определенного вида клеток (например, лейкоцитов – лейкоцитаферез, эритроцитов – эритроцитаферез). Лейкоцитаферез – это способ быстрого уменьшения опухолевой массы, обеспечивающий оптимальные условия для проведения индукционной химиотерапии лейкозов.

Методические аспекты проведения лечебного лейкоцитафереза и плазмафереза при острых лейкозах [176–179]

1. Плазмаферезы всегда должны включаться в план терапевтических мероприятий у пациентов, которым курс химиотерапии начинают после лейкоцитаферезов, и у тех, кому лечение начинают без лейкоцитаферезов на фоне гиперлейкоцитоза.

2. Если химиотерапию начинают при уровне лейкоцитов более 100×10^9/л, то плазмаферез проводят через 3—4 ч после введения цитостатических препаратов.

3. За одну процедуру плазмафереза удаляется не менее 50% ОЦП (1,5—2,0 л); плазмозамещение осуществляется введением СЗП (10—20 мл/кг) и/или 5—10% раствора альбумина (200—400 мл) и растворов кристаллоидов. После этого рекомендуется осуществлять трансфузии тромбоцитов и эритроцитной массы.

4. Первая процедура лейкоцитафереза, после выполнения первичной диагностики острого лейкоза, проводится в первый день госпитализации пациента; при недостаточной ее эффективности (количество лейкоцитов остается прежним или уменьшается менее чем на 10%) в течение этих же суток проводится второй лейкоцитаферез, и в этот же день начинается химиотерапия, независимо от уровня лейкоцитов.

5. На фоне лейкоцитаферезов продолжается прием гидроксимочевины до начала цитостатической терапии.

Лечебный лейкоцитаферез и плазмаферез в лечении острых лейкозов [176–179]

Показания:

- Гиперлейкоцитоз ≥ 100×10^9/л;
- Гиперлейкоцитоз ≤ 100×10^9/л при наличии симптомов лейкоцитарного стаза;
- Сохранение гиперлейкоцитза ≥ 100×10^9/л на фоне лечения гидроксимочевиной;
- Быстрое нарастание лейкоцитоза – удвоение количества лейкоцитов за сутки от 50×10^9/л;
- Неэффективность терапии гидроксимочевиной – уменьшение количества лейкоцитов за сутки менее чем на 30%;
- непереносимость гидроксимочевины;

Цель проведения процедуры лечебного лейкоцитафереза (ЛЦФ) – снижение количества лейкоцитов до уровня ≤ 50×10^9/л, необходимого для начала курсового химиотерапевтического лечения (ХТ). Если за 2 процедуры ЛЦФ не удаётся снизить количество лейкоцитов до этого уровня, то после второй процедуры ЛЦФ начинают ХТ и через 6-8 часов проводят лечебные плазмаферезы (ПА).

ЛЦФ: проводятся 1-2 процедуры, ежедневно с обработкой 2-х и более объёмов циркулирующей крови (ОЦК). Проведение курсов ЛЦФ дополняется 1-2 процедурами ПА.

ПА: за одну процедуру удаляется 0,5 ОЦП – в среднем 1500 мл (1000 – 2000 мл).

Замещение:

а) при уровне общего белка ≥ 65г/л

- СЗП - в объёме 0,7 объёма удалённой плазмы (20 – 25 мл/кг) – в среднем 1200 мл (700мл – 1500мл);
- Альбумин 5% - 200мл (10г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% – 250мл;

б) при уровне общего белка ≤ 55г/л

- СЗП – в объёме равном объёму удалённой плазмы – в среднем 1500 мл (1000 – 2000 мл);
- Альбумин 5% - 200мл – 400мл (10 г – 20 г).

С целью профилактики цитратной реакции на каждый 1 л СЗП вводится внутривенно 10 мл раствора кальция глюконата 10% или 5мл раствора кальция хлорида 10%.

Лечебный плазмаферез в терапии рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов у пациентов с лейкозами [176–179]

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 ≥ 65 г/л

- СЗП – в среднем 500 мл (500 – 1000 мл);
- Альбумин 5% 200 – 300 мл (10 – 15 г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500 – 1000 мл).

Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% составляет 2:1 при уровне общего белка ≤ 55г/л:

- СЗП – в среднем 800 мл (500 – 1000 мл);
- Альбумин 5% 200 – 300 мл (10-15 г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% – в среднем 500мл (500 – 1000 мл).

С целью профилактики цитратной реакции на каждый 1л СЗП вводится внутривенно 5мл раствора кальция глюконата 10% или 5мл раствора кальция хлорида 10%.

При наличии негемолитической посттрансфузионной реакции на трансфузии СЗП перед процедурой необходима премедикация (антигистаминные препараты, 10% раствор кальция глюконата 10 мл).

Приложение А3.9. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у пациентов с лейкозом 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 пациентам с лейкозами при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе АВ0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию. После первичного определения группы крови образец крови больного направляется в клинико-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, где проводят следующие подтверждающие исследования, с внесением в медицинскую документацию:

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

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

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются

ЭСК, идентичные или совместимые по системе АВ0, резус-принадлежности и К. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов С, с, Е, е, C^W.

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

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

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

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

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

<u>Показания к переливанию ЭСК</u>

- Пациентам ОЛЛ 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 ОЛЛ 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 ОЛЛ старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина <100 г/л.
- Беременным пациенткам с ОЛЛ рекомендовано обеспечивать уровень гемоглобина в крови не менее 80 г/л.

<u>Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери</u>

- Кровопотеря, составляющая 15—30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях.

- Уровень гемоглобина ниже 70—90 г/л при активном кровотечении.
- Уровень гемоглобина <100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов
- Рекомендуется соблюдение формулы 1:1:1, обозначающей должное соотношение эритроцитов, СЗП и тромбоцитов.

Трансфузии концентрата тромбоцитов

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет $10x10^9$/л при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например, установка центрального венозного катетера (ЦВК), являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови 20-$30x10^9$/л и ниже, а перед люмбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до $50x10^9$/л.

При некоторых гематологических заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском геморрагических осложнений, пороговый уровень тромбоцитов должен быть увеличен. Так, у всех пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) пороговый уровень тромбоцитов увеличен до $50x10^9$/л, поскольку ОПЛ характеризуется тяжелым геморрагическим синдромом и избыточным активированным фибринолизом; у беременных пациенток с другими опухолевыми гематологическими заболеваниями пороговый уровень тромбоцитов составляет $30x10^9$/л.

Переливание тромбоцитов не показано при тромбоцитопении иммунного генеза, за исключением случаев, когда оно необходимо по жизненным показаниям при развившемся кровотечении. При тромбоцитопатиях трансфузия тромбоцитов также рутинно не показана, и осуществляется только в неотложных ситуациях: при массивных кровотечениях, операциях, родах.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с профилактической целью приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания

Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза	Менее 10×10^9/л	При синдроме повышенного потребления тромбоцитов* данный порог необходимо повысить
Установка ЦВК	Менее 30×10^9/л	-
Люмбальная пункция	Менее 50×10^9/л	-
Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства	Менее 50×10^9/л	Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется массой тела пациента, а количество трансфузий — объемом операции
Беременные	Менее 30×10^9/л	-
Пациенты с ОПЛ	Менее 50×10^9/л	-
ДВС-синдром	Менее 50×10^9/л	Как часть основной терапии ДВС-синдрома

* Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с лечебной целью.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. 2).

Таблица 2. Шкала кровотечений по ВОЗ

1 степень (не требует трансфузии)
Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта Петехии менее 2 мм Пурпура менее 2,54 см в диаметре Экхимозы (очаги менее 10 см в диаметре) Ротоглоточные кровотечения Кровоизлияния в конъюнктиву Носовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательства Аномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки)
2 степень (в основном не требуют трансфузии)

Экхимозы (более 10 см в диаметре) Гематомы Носовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампонады Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения Аномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки) Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровью Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния
3 степень (требуют трансфузии)
Мелена Рвота с кровью Кровохарканье Гематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания Аномальные маточные кровотечения Стул с кровью Носовое кровотечение Ротоглоточное кровотечение Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани
4 степень (требуют трансфузии)
Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зрения Нефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикой Фатальные кровотечения вне зависимости от источника

Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета 50-70x10^9 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 х площадь поверхности тела, $м^2$) / количество перелитых тромбоцитов х 10^{11}

Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 час составил > 7,5 РЕ, а СПТ через 24 ч > 4,5 РЕ. В случае неэффективности трансфузий необходимо определить возможные причины. При возникновении рефрактерности к трансфузиям или наличия в анамнезе посттрансфузионных реакций и осложнений показан индивидуальный подбор тромбоцитов донора, применение плазмафереза (см. Приложение «Лечебный цитаферез и плазмаферез при гематологических заболеваниях»).

Трансфузии СЗП

Показания к переливанию СЗП:

- Экстренная реверсия действия непрямых антикоагулянтов (варфарин); переливают СЗП из расчета 5—8 мл/кг.
- Коррекция дефицита известного фактора свертывания, для которого нет в наличии специфического концентрата. Для достижения 30% концентрации факторов в плазме необходимо переливать СЗП в количестве 10—15 мл/кг.
- Коррекция геморрагического синдрома при увеличении (> 1,5 раз по сравнению с нормой) ПВ или АЧТВ.
- Возмещение объема при проведении плазмафереза.
- Дефицит антитромбина III в ходе терапии аспарагиназой. СЗП вводят в дозе 3—3,5 мл/кг/сут.
- Ингибиторная форма гемофилии А и массивные кровопотери. Показано переливание криосупернатантной плазмы (плазма со сниженной концентрацией фактора VIII).

Показания к переливанию криопреципитата

- Операции или роды у пациентов с ОЛЛ и дефицитом фактора Виллебранда.

- Гипофибриногенемия (< 1 г/л).
- Дефицит фактора 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 лейкозов

При лейкозах, в связи 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°С	Антигистаминные препараты (клемастин 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием) Наркотические анальгетики (промедол 2%, 2 мл) Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг)	Обязательные: бактериологическое исследование крови Дополнительные: определение антилейкоцитарных антител, антитромбоцитарных антител, антител к нейтрофилам в сыворотке
Острый гемолиз (AHTR, от acute hemolytic transfusion reaction)	Иммунная реакция: наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (АВО, резус-фактор и другая несовместимость)	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию Дополнительные: прямая проба Кумбса, оценка химеризма эритроцитов в периферической крови реципиента
	Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения		Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина,

	температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами		билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию
Отсроченный гемолиз (DHTR, от delayed hemolytic transfusion reaction)	Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию; прямая проба Кумбса Дополнительные: выявление антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью
Отсроченная серологическая трансфузионная реакция (DSTR, от delayed serologic transfusion reaction)	Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок от 24 ч до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела		Обязательные: прямая проба Кумбса

Посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (TA-GVHD, от transfusion-associated graft-versus-host-disease)	Введение иммунокомпетентных клеток донора (Т-лимфоцитов) иммунокомпрометированному реципиенту приводит к их пролиферации и дифференцировке в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены I и II классов (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг) Характерны кожная эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии	Глюкокортикоиды	Обязательные: общий и биохимический (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень билирубина) анализ крови, коагулограмма (уровень фибриногена), биопсия кожи с гистологическим исследованием (при наличии кожной эритемы) Дополнительные: исследование химеризма лейкоцитов; УЗИ брюшной полости
Пострансфузионная пурпура (PTP, от post-transfusion purpura)	Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-HPA) через 5—12 дней после трансфузии, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и	Глюкокортикоиды	Обязательные: общий анализ крови, выявление антилейкоцитарных аллоантител (анти-HLA) в сыворотке Дополнительные: выявление антитромбоцитарных

	геморрагическим синдромом		антител (анти-HPA) в сыворотке
Другие	Септический шок при переливании инфицированного компонента крови	Антибактериальная терапия широкого спектра действия, противошоковая терапия	Обязательные: бактериологическое исследование крови
	Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов	Комплексообразующие средства (деферазирокс, 15—20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием)	Обязательные: определение уровня ферритина в сыворотке (не должен превышать 1000 мкг/л)

* Контейнер с компонентом крови, при трансфузии которого возникла реакция или осложнение, передается в установленном порядке для оценки параметров качества и безопасности.

Степень тяжести посттрансфузионных реакции и осложнений можно определить по шкале, приведенной в табл. 4.

Таблица 4. Шкала степени тяжести реакции или осложнения

Категория	Определение
0	Реакции и осложнений нет
1	Легкой степени: температура < 38°С, другие незначительные симптомы, без долгосрочных патологических последствий. Не требует терапевтического вмешательства
2	Средней степени: симптомы, требующие терапевтического вмешательства, стабильные гемодинамические и вентиляционные показатели, возможны долгосрочные последствия (например, аллосенсибилизация в качестве причины рефрактерности к трансфузиям)
3	Тяжелой степени (непосредственная угроза жизни реципиента): нестабильные гемодинамические и вентиляционные показатели
4	Смерть от осложнения, выявленного в первые 24 часов после трансфузии

Премедикация перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация. Алгоритм

выбора премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови приведен в табл.5.

Таблица 5. Выбор премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
А. Пациент без трансфузий донорской крови и/или её компонентов в анамнезе		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Б. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов без реакций или осложнений в анамнезе*		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
В. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов с реакциями или осложнениями на в анамнезе		
I. Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести		
Аллергические реакции легкой степени	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Аллергические реакции средней тяжести (протекающие без	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%

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

	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Протекающие с потрясающим ознобом	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. В случае сохранения тяжелых реакций возможно дополнительное введение 0,5-1 мл 2% промедола в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (до или параллельно с трансфузией). Возможно разовое применение глюкокортикостероидов** (следует *соотнести* потенциальные *риск и* и ожидаемую *пользу*). Уменьшение скорости трансфузии.
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
III. Отсроченная серологическая трансфузионная реакция: установленное наличие антиэритроцитарных антител: положительная непрямая проба Кумбса при определении индивидуальной совместимости крови донора и реципиента в лаборатории иммуногематологии или если таковая не проводилась, ЛИБО предполагаемое - при эритроцитарном химеризме		
Отсроченная серологическая 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>

5. 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.
6. После проведённой процедуры ПА уровень общего белка плазмы должен быть ≥ 50г/л; если уровень общего белка плазмы будет меньше, то требуется дополнительное введение альбумина.
7. После каждых 2 – 3 процедур ПА необходим контроль уровня сывороточного белка и коагулограммы для исключения дефицита факторов свёртывания крови и развития геморрагического синдрома. При сохранении дефицита факторов свёртывания крови замещение объёма удалённой плазмы надо проводить СЗП + р-ром 5% альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.
8. Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка ≥ 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 – 300 мл (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 А3.10. Обеспечение сосудистого доступа

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

Выделяют следующие особенности сосудистого доступа в гематологии: необходимость только внутривенного введения многих лекарственных препаратов, массивность инфузионных программ сдавление крупных венозных сосудов увеличенными лимфатическими узлами и/или опухолевой массой, как с внутригрудным, так и с внутрибрюшным поражением, что значительно затрудняет задачу обеспечения сосудистого доступа [180], высокий риск геморрагического синдрома (врожденные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопения), тромбоза, большая продолжительность лечения. В общей сложности, в надежном сосудистом доступе онкогематологические пациенты нуждаются от нескольких месяцев до года, как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Использование с этой целью периферического венозного доступа неприемлемо, поскольку большинство вводимых растворов обладает раздражающим действием (везиканты, ирританты, эксфолианты) и экстравазация таких препаратов в подкожную клетчатку может привести к ее некрозу [181]. Помимо этого, у многих больных вследствие проводимой ранее химиотерапии нередко отсутствуют доступные периферические вены.

Показания к катетеризации центральных вен.

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

Противопоказания к катетеризации центральных вен

- Абсолютные:
  - воспаление в планируемом месте доступа
  - недавно проведенное оперативное вмешательство в месте доступа
- Относительные
  - выраженный геморрагический синдром (вследствие тромбоцитопении, гипофибриногенемии, наследственных или приобретенных коагулопатий).

Тромбоцитопения – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более 20 х 10^9/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены под контролем ультразвука без использования дилататора, может быть безопасной даже при количестве тромбоцитов менее 20 х 10^9/л.

Плазменная концентрация фибриногена ассоциируется с геморрагическими осложнениями при установке ЦВК: она значимо ниже у больных с геморрагическими осложнениями, чем без осложнений [182].

Типы катетеров

ЦВК – это полая трубка, устанавливаемая в одну из центральных вен. ЦВК изготавливаются из различных материалов, имеют разный диаметр. ЦВК могут быть оснащены клапанами на разных концах, или камерой на проксимальном конце, а также иметь один или несколько просветов, для возможности проведения одновременных инфузий несовместимых между собой растворов.

Нетуннелируемые катетеры

Это полиуретановые устройства длиной от 20 до 30 см и с внешним диаметром до 8 Fr, а в случае с катетером для проведения гемодиализа 12 Fr, которые имплантируются

путем чрескожной пункции вены (внутренней ярёмной, подключичной, подмышечной или бедренной вены), с позиционированием дистального конца катетера у кава-атриального соединения. Использование в амбулаторных условиях не рекомендуется, так как риск инфицирования или случайного повреждения/удаления у них выше, по сравнению с другими типами катетеров, вследствие того, что они не туннелированы и удерживаются на месте фиксирующим швом или при помощи устройства бесшовной фиксации на коже у места пункции [183]. Существуют версии катетеров с антимикробными или антисептическими покрытиями. Применение катетеров с покрытием требует дальнейшего изучения, так как не раскрыты вопросы антибиотикорезистентности.

Туннелируемые катетеры

Туннелируемые катетеры – это имплантируемые катетеры, у которых при помощи подкожного туннеля разнесены места пункции вены и выхода на кожу. Внутри туннеля катетер имеет манжету, которая, врастая в окружающие ткани, фиксирует катетер в туннеле и препятствует распространению инфекции [184].

Туннелируемый тип катетера предпочтительнее нетуннелируемого, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии в течение более 3 недель, особенно у онкогематологических пациентов [185].

Порт-системы

Полностью имплантируемые венозные устройства доступа используются для обеспечения долгосрочного центрального венозного доступа при проведении химиотерапии, парентерального питания, обеспечения возможности профилактического введения фактора свёртывания при наследственных коагулопатиях, например, гемофилии. Порт-системы-полностью скрыты от внешней среды под кожей, их наличие никак не влияет на физическую активность пациентов и считается, что порт-система – это наименее подверженный инфицированию тип ЦВК [186].

В настоящее время существует множество модификаций порт-систем, в т.ч. МРТ совместимые модификации и изделия, обладающие высокой пропускной способностью, позволяющие проводить введение контрастных веществ с использованием автоматических устройств.

Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры.

Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры (ПИЦВК) – это катетеры для долговременного центрального венозного доступа, которые устанавливают через одну из периферических вен руки в центральную вену. ПИЦВК изготавливаются из силикона или полиуретана, они могут быть одно-, двух- и трехпросветными, их диаметр различный, от 3 Fr до 7 Fr. ПИЦВК используют для проведения терапии (химиотерапия,

гемостатическая терапия и т.д.), в среднем, от 6 мес. до 1 года и рассматривают как вариант центрального венозного доступа, который может использоваться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, как ежедневно, так и периодически, обеспечивая пациенту безопасность и комфорт [187][188]. ПИЦВК имеют ряд преимуществ перед обычными ЦВК. При их установке исключен риск пневмоторакса и гемоторакса, пациенты отмечают больший комфорт, иногда предпочитают по косметическим причинам. Важным преимуществом ПИЦВК является и меньшее количество инфекционных осложнений. ПИЦВК практически незаменимы при наличии выраженного геморрагического синдрома.

Диализные катетеры.

Отдельное место занимают так называемые диализные катетеры, то есть катетеры, которые используются для проведения заместительной почечной терапии, а также процедур плазмафереза и лейкоцитафереза, сбора гемопоэтических стволовых клеток. Связано это с большим диаметром катетера, а также особенностями строения дистального конца катетера. Они устанавливаются на время формирования (“созревания”) фистулы или протеза у больных с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе или в качестве единственного сосудистого доступа при наличии тяжелой сердечной недостаточности.

Осложнения катетеризации центральных вен

К ранним осложнениям относят возникшие во время проведения манипуляции:

- ранение магистральных артерий,
- развитие гематомы в месте пункции сосуда
- развитие пневмоторакса, гемоторакса,
- ранение грудного лимфатического протока,
- повреждение нервных сплетений,
- неправильная установка катетера

Поздние осложнения, возникающие во время или после эксплуатации катетера, бывают тромботическими, стенотическими и инфекционными.

Под катетер-ассоциированным тромбозом (*КАТ)* понимают сочетание клинических и инструментальных признаков тромбоза.

- Клинические признаки: гиперемия кожи, отек подкожной клетчатки и боль, усиление подкожного сосудистого рисунка на стороне установки катетера, нарушение проходимости катетера, истечение жидкости по каналу катетера при проведении инфузии.
- Инструментальные признаки: выявление при *УЗИ* гиперэхогенного образования в месте установки катетера, полностью или частично перекрывающего просвет сосуда, препятствующее смыканию стенок вен при компрессии датчиком, полное или частичное

отсутствие кровотока при УЗИ в допплеровском режиме, появление турбулентного тока крови; дефекты контрастирования сосудов при *КТ-ангиографии или прямой ангиографии*.

Тромботические осложнения, ассоциированные с ЦВК, можно разделить на три вида:

- «фибриновый чехол»,
- обструкция катетера
- пристеночный или обтурирующий внутрисосудистый тромбоз.

Бессимптомные КАТ более распространены, но их клиническое значение не ясно. Частота выявления КАТ колеблется, по разным данным, от 5% до 12-14% [189,190]. Факторы, предрасполагающие к развитию КАТ, разделяют на три группы:

1. связанные с пациентом (пол, возраст, наличие опухолевого заболевания, тромбофилии);
2. связанные с катетером (большой диаметр, материал катетера, т.е. «жесткий» катетер);
3. связанные с лечением (химиотерапия, парентеральное питание и введение других раздражающих веществ).

Наличие опухолевого заболевания увеличивает риск тромбоза.

Важную роль в формировании КАТ имеет соотношение диаметра катетера к диаметру вены, которое не должно превышать 1/3, иначе происходит дополнительная травма эндотелия [191]. При сравнении силиконовых и полиуретановых катетеров, установленных в вены плеча, значимой разницы в частоте развития КАТ не выявили, но отмечен факт повреждения эндотелия, способствующего развитию тромбоза [192]. Также в патогенезе развития КАТ значимы такие факторы, как травматичность установки ~~катетера~~, неправильное расположение дистального конца катетера, левостороннее размещение катетера, множественные попытки пункции вены, наличие предшествующих катетеризаций и их количество, а также эпизоды КАИК в анамнезе. Установка ЦВК сопровождается локальным повреждением стенки вены и эндотелия и образованием тромба, с дальнейшим формированием «фибринового» чехла. Одним из факторов развития венозных тромбозов является наличие венозных клапанов, создающих турбулентный поток. Фактором, способствующим возникновению КАТ, является позиционирование ЦВК, поскольку миграция катетера, окклюзия дистального конца катетера венозной стенкой, травма венозной стенки дистальным концом катетера, присасывание к стенке конца катетера во время аспирации образцов крови, а введение раздражающих растворов способствуют

травме венозной стенке [193]. ЦВК находятся в непосредственном контакте с внутренней стенкой вен, в результате постоянного движения катетеров, связанного с дыханием, сокращениями сердца, поворотами головы, происходит еще большее повреждение эндотелия. Травма эндотелия усугубляется, если траектория катетера в вене характеризуется одним или несколькими изгибами [194]. В дополнение к травме происходит воспаление интимы как ответ на повреждение, которое приводит к гиперплазии интимы или развитию тромбоза. Пункция левой внутренней яремной вены по сравнению с пункцией правой яремной вены более сложная, так как у 34% пациентов внутренняя яремной вены слева меньше чем правая [195], что особенно важно при диагностике катетерассоциированного стеноза (КАС).

Катетер-ассоциированый стеноз (*КАС)* – стойкое сужение просвета сосуда, вплоть до полной облитерации, выявляемое при УЗИ в покое и при выполнении функциональных проб, возникшее после катетеризации, связанное или не связанное с КАТ. У онкогематологических пациентов, наряду с вышеуказанными причинами, значительное место в формировании КАТ и КАС занимает проведение химиотерапии [196].

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (*КАИК)* – выявление положительной гемокультуры в образце крови взятой из катетера на 2 и более часа ранее, чем в образце крови, взятом из периферической вены, рост микроорганизмов при микробиологическом исследовании дистального конца катетера [197].

При применении туннелируемых катетеров могут возникать следующие виды инфицирования:

- *Туннельная инфекция* – местное воспаление по ходу сформированного туннеля от места выходного отверстия катетера до манжеты или с локализацией только в области фиксации манжеты.
- *Инфекция выходного отверстия* – местное воспаление, с локализацией только в месте выхода катетера на поверхность кожи.
- *Инфекция подкожного кармана* – местное воспаление, локализующееся в месте установки камеры порт-системы.

<u>*Способы контроля дистального конца ЦВК*</u>

Электрокардиографический метод

Для контроля положения ЦВК, снабженных штатным электродом, используют эндовенозную электрокардиографию (ЭКГ). Она позволяет позиционировать дистальный конец ЦВК, не увеличивая время установки, по изменениям Р-зубца ЭКГ.

Рентгенологический метод

При установке туннелируемых ЦВК, ПИЦВК, порт-систем, а также в случаях мерцательной аритмии или ритма, навязанного кардиостимулятором, положение дистального конца ЦВК подтверждают рентгенологически:-

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками.

- также ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК является правый трахебронхиальный угол, который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла.

- рентгенологическим ориентиром впадения ВПВ в правое предсердие также является пересечение дуги правой границы сердца и линии, идущей вдоль правой границы средостения.

Обследование пациента, подготовка к манипуляции

Для обеспечения сосудистого доступа необходима консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом.

Физикальный осмотр проводится перед катетеризацией на наличие воспалительных и послеоперационных изменений кожи в местах возможной пункции вен, наличие увеличенных и изменённых лимфоузлов, препятствующих катетеризации, наличие усиленного подкожного рисунка вен, наличие клинических проявлений синдрома сдавления верхней полой вены (осиплость голоса, одышка, кашель, невозможность принятия горизонтального положения и т. д.) Уточняются анамнестические данные – количество предшествующих катетеризаций, имели ли место осложнения катетеризации; интенсивность и сроки планируемого лечения, возможные осложнения (неблагоприятные реакции) терапии, возможность применения других методов лечения, например, лучевой терапии.

Лабораторная диагностика.

Перед установкой ЦВК необходимо выполнить:

- общий (клинический) анализ крови развернутый (при необходимости – с исследованием уровня тромбоцитов в крови по мазку)
- коагулограмма с определением АЧТВ, протромбинового индекса, фибриногена, при необходимости – с исследованием агрегации тромбоцитов
- определение активности факторов VIII, IX и иных в сыворотке крови – по показаниям

- определение основных групп крови, определение подгруппы м других групп крови меньшего значения, определение резус-фактора

Инструментальная диагностика

Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:

- рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), с болюсным контрастным усилением (по показаниям)
- ультразвуковое агиосканирование
- ЭКГ

Ультразвуковое сопровождение в реальном времени обеспечивает возможность выбора направления иглы при пункции внутренней яремной, аксиллярной, подмышечной или бедренной вены, позволяя тем самым избежать случайного ранение артерии [198].

Использование ультразвукового сопровождения даже при установке ЦВК при тромбоцитопении менее $20x10^9$/л позволяет избежать серьезных геморрагических осложнений. В настоящее время УЗИ считается «золотым стандартом» при установке центрального венозного катетера с использованием яремного доступа, так как ВЯВ близко прилежит к поверхности кожи, нет мышц, которые бы могли затруднить визуализацию [199]. Помимо этого, правая ВЯВ образует практически прямую линию, что уменьшает травму сосуда и риск возникновения КАТ при использовании катетера.

Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен не исключает знания анатомии и поверхностных анатомических ориентиров, которые остаются необходимыми для ориентации как иглы, так и самого ультразвукового датчика. Ультразвуковое сопровождение катетеризации позволяет визуализировать не только вену, но и располагающиеся вблизи анатомические структуры.

В случае выявления поражения средостения по данным рентгенологического исследования, а также при клинической картине синдрома сдавления верхней полой вены, перед катетеризацией необходимо выполнение КТ органов грудной клетки с болюсным контрастным усилением для оценки проходимости крупных венозных сосудов, диагностики тромботических осложнений.

Выбор типа ЦВК

Больным с лейкозами при проведении индукционных курсов химиотерапии, а также при проведении курсов консолидации и поддерживающей терапии устанавливается

нетуннелируемый центральный венозный катетер в одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную вену, подключичную вену, аксиллярную вену). Следует отдавать предпочтение двухпросветным или трехпросветным нетуннелируемым катетерам, поскольку нередко больным одновременно вводят несовместимые между собой растворы.

Установка долговременных венозных катетеров не оправдана из-за высокого риска инфицирования системы.

Учитывая срок службы катетера, а также с целью предотвращения дополнительной травмы венозной стенки или для продолжения терапии может быть установлена полностью имплантируемая порт-система (порт-система).

Важной задачей является обеспечение сосудистого доступа **при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** (ТГСК). При трансплантации аутологичных ГСК достаточно установки нетуннелируемого катетера. При трансплантации аллогенных ГСК и прежде всего неродственных ГСК показана установка либо двухпросветного или трехпросветного ЦВК либо туннелируемых катетеров (катетер Хикмана, Леонарда). При проведении трансплантации с использованием туннелируемых ЦВК значительно реже развиваются ЦВК-ассоциированные инфекционные осложнения. Туннелируемые ЦВК не имеют преимуществ перед нетуннелируемыми ЦВК с антибактериальным покрытием при использовании в течение одного месяца. Однако при длительном использовании туннелируемых катетеров осложнений значительно меньше, чем при использовании нетуннелируемых (как с антибактериальным покрытием, так и без него). Поскольку при трансплантации аллогенных ГСК (прежде всего, неродственных) многие осложнения (реакция трансплантат против хозяина с поражением кожи, кишечника, инфекционные осложнения, геморрагический цистит и т. д.) возникают в первые 100 дней после трансплантации, и больные длительно нуждаются в сосудистом доступе, предпочтение следует отдать туннелируемым ЦВК (катетер Хикмана, Леонарда). Эти катетеры следует оставлять на несколько месяцев даже после выписки больного из стационара. Для уменьшения риска воздушной эмболии может быть установлен катетер Хикмана с клапаном Грошонга на дистальном конце, либо на проксимальный конец туннелируемого катетера устанавливаются специальные клапаны. Опыт длительного (в течение 4—6 мес) использования туннелируемых катетеров после ТГСК показал их безопасность и эффективность.

Профилактика осложнений

Методы профилактики ранних осложнений

- Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен

С использованием линейного датчика 10 МГц, который обеспечивает поверхность сканирования 20-50 мм и глубину до 80 мм или в допплеровском режиме.

Пункцию вены осуществляют в режиме постоянной визуализации острия иглы.

Нарушения гемостаза компенсируются с помощью заместительной терапии компонентами крови.

Трансфузию концентратов тромбоцитов выполняют при снижении их концентрации в периферической крови ниже $20x10^9$/л из расчета 1 ед. или $0,6x10^{11}$ клеток на 10 кг массы тела либо 1 терапевтическая доза ($2x10^{11}$ клеток) на 1 $м^2$ поверхности тела.

Трансфузии криопреципитата выполняют при снижении концентрации фибриногена плазмы <1,5 г/л из расчета 1 доза на 5 кг массы тела больного.

Трансфузии свежезамороженной плазмы проводят для коррекции дефицита факторов свертывания в дозе 10-15 мл/кг для обеспечения концентрации факторов свёртывания на уровне 30%.

У больных гемофилией расчет дозы концентрата дефицитного фактора свертывания проводят по формулам [200]:

- FVIII: доза (МЕ) = масса тела (кг) х (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность) х 0,5,
- FIX: доза (МЕ) = масса тела (кг) х (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность).

При применении противоингибиторного коагулянтного комплекса дозу препарата рассчитывают исходя из потребности в 50-100 МЕ/кг [201] для однократного применения.

Препараты рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa) вводят в дозе 120 мг/кг однократно, после процедуры, в случаях неэффективности предшествующих мероприятий.

Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более 20 х 10^9/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены проводится только под контролем ультразвука.

Методы профилактики поздних осложнений

После окончания использования все катетеры должны быть промыты соответствующим объемом физиологического раствора (табл. 1), а затем закрыты с помощью раствора, создающего «катетерный замок» также в соответствии с объемом катетера. На короткий срок (1-2 сут.) может быть использован «гепариновый замок» (гепарин в физиологическом растворе в концентрации 100 Ед/мл), при закрытии катетера

на длительный срок, а также при высоком риске инфицирования катетера предпочтительным является использование раствора Тауролока.

В случае перерывов в лечении катетер необходимо промывать 1 раз в 24 часа для нетуннелируемых ЦВК, 1 раз в 7 (10) дней для ПИЦВК и туннелируемых катетеров, 1 раз в 30 дней для порт-систем.

Асептическая повязка накладывается на место выхода катетера на кожу. Частота замены повязки с обязательной обработкой места выхода катетера, в соответствии с общими принципами хирургической обработки, 2 раза в неделю при использовании нетуннелируемых катетеров, 1 раз в неделю для туннелируемых катетеров и ПИЦВК, и при необходимости (таб.1). Предпочтительно использовать прозрачные повязки для возможности ежедневной оценки кожи в месте установки катетера на наличие воспалительных изменений.

Таблица 1. Режимы промывания и закрытия катетеров

Промывание катетера	Введение препаратов	Промывать катетеры необходимо до и после введения лекарственных препаратов и компонентов крови. Использовать болюсное (импульсный режим) промывание 10 мл физиологического раствора для всех внутривенных катетеров (за исключением периферических катетеров, где достаточно 5 мл).
	Парентеральное питание, компоненты крови	После введения в катетер компонентов крови или парентерально питания использовать 20 мл (10 мл х 2) для промывания катетера. Промывать необходимо чередуя импульсный режим и струйное болюсное введение.
Закрытие катетера	Объем	1 мл для периферических катетеров 1,5 мл для катетеров типа MidLine, ПИЦВК, нетуннелируемых ЦВК и туннелируемых ЦВК с небольшим (≤1 мм) внутренним диаметром 2,0-2,5 мл для туннелируемых ЦВК с большим (≥1 мм) внутренним диаметром (в каждый ход), порт систем
	Режимы	Каждые 8-24 ч для кратковременных ЦВК Еженедельно – для туннелируемых ЦВК и ПИЦВК Каждые 6-8 недель для порт-систем

Алгоритм действий врача

Манипуляция проводится только при наличии информированного согласия на проведение катетеризации.

1. Физикальный осмотр
2. Выбор типа ЦВК после физикального осмотра, сбора анамнеза, ознакомления с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.
3. Дуплексное сканирование вен в месте планируемой установки ЦВК (определяется диаметр вены, наличие сдавления вен в месте пункции и по ходу установленного ЦВК, тромба в просвете вен, наличие клапанного аппарата и его состоятельность. Устанавливать ЦВК в вену, диаметр которой не превышает 50% диаметра катетера и/или выявлен тромбоз недопустимо).
4. Имплантация ЦВК с обязательным позиционированием дистального конца у кава-атриального соединения в случае катетеризации ВПВ и кава-атриального соединения или ниже устья почечных вен при катетеризации НПВ.
5. Закрепление катетера на коже больного у места выхода с использованием шовных материалов или устройств бесшовной фиксации.
6. Наложение асептической повязки.
7. Заполнение протокола катетеризации с обязательным указанием ранних осложнений, количества попыток катетеризации, типа установленного ЦВК.

Дополнительные сведения об особенностях выполнения обработки катетера (смена повязки):

1. При проведении процедуры обработки (перевязки) с ЦВК пациент может сидеть или лежать на спине, рука, на стороне которой в вене находится катетер, расположена вдоль туловища. При применении дополнительных зажимов не катетере снятие заглушки не связано с фазой дыхания. При проведении процедуры с катетером, находящимся в бедренной вене, ножной конец кровати опущен на 25°. Снятие заглушки не связано с фазой дыхания.
2. При смене повязки у пациентов с чувствительной кожей рекомендуется нанести стерильное барьерное средство для защиты кожи вокруг места установки сосудистого катетера и дождаться полного его высыхания.
3. Выбор повязки необходимо осуществлять с учетом индивидуальных особенностей пациента. Если существуют предрасполагающие к развитию инфекции факторы (длительность стояния ЦВК свыше трех суток; сниженный иммунный статус (онкологические пациенты и т.д.); повышенный риск

колонизации катетера), то рекомендуется выбирать прозрачную полиуретановую повязку, содержащую гелевую подушечку с хлоргексидином. Для прочих случаев оптимальным выбором является стерильная прозрачная повязка.

4. Если наблюдается кровоточивость вокруг места входа катетера в первые сутки после его введения, допустимо использование нетканой повязки с впитывающей подушечкой, которая подлежит замене на прозрачную через 24ч.
5. Замена прозрачных полиуретановых повязок на ЦВК производится каждые 5-7 сут (при условии, что фиксация не нарушена, нет выделений, сохранен обзор).
6. Визуальный осмотр места установки сосудистого катетера проводить не реже 1 раза в сутки

Приложение А3.11. Лечение пациента с лейкозом в отделении реанимации и интенсивной терапии

У пациентов с лейкозом 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 лейкозом во время химиотерапии (ХТ), – это нередко единственный путь к их излечению, в ней нуждается почти четверть больных с гемобластозами, без нее невозможно полноценно реализовать индукционную химиотерапию у больных с жизнеугрожающими состояниями.

Необходимость создания специализированных ОРИТ для гематологических пациентов обусловлена как высокой частотой развития критических осложнений во время индукционных курсов ХТ, так и успешным лечением этих осложнений и последующей благоприятной долгосрочной перспективой при достижении ремиссии заболевания. Наличие критических синдромов и жизнеугрожающих состояний не является

противопоказанием для проведения ХТ. Так, от 15% до 47% больных онкогематологическими заболеваниями нуждаются в переводе в ОРИТ во время лечения.

Основные жизнеугрожающие синдромы, при которых требуется перевод больных с лейкозами 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 (таб. 1).

Таблица 1. Причины перевода в ОРИТ пациентов с лейкозами

Источник	Причины перевода в ОРИТ						
	ОДН, %	Сепсис, СШ, %	Острая патология ЦНС, %	Нарушение ритма сердца, %	ОПН, %	Кровотечения, %	Прочее, %
Воробьев А.И. и соавт., 1993 [208]	43	16	н/д*	н/д	5	16	20
Галстян Г.М. и соавт., 2011 [209]	30	22	7	11	н/д	н/д	30
Lamia E. и соавт., 2006 [210]	51	36	13	н/д	н/д	н/д	н/д
Evison K. и соавт., 2001 [211]	31	19	8	10	н/д	1	31
Silfvast D. и соавт., 2003 [212]	50	23	10	10	н/д	н/д	7
Benoit F. и соавт., 2003 [213]	39,5	18,5	17	13	н/д	2	10
Schellongowski P. и соавт., 2011 [203]	50	8	н/д	3,2	3,2	22	н/д
Grgić M. и соавт., 2014 [214]	45	37	5	н/д	н/д	н/д	13

Jackson K. и соавт., 2014 [205]	47	42	н/д	н/д	н/д	7,2	н/д
Ahmed T. и соавт., 2017 [215]	88	17	н/д	18	8,5	2,1	н/д

* н/д – нет данных.

Нередки иные причины перевода в ОРИТ пациентов с лейкозом – 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 пациентов с лейкозом 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.

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 пациентов с лейкозом

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.) [217]. Для уточнения характера повреждения легких необходимо провести КТ исследования органов грудной клетки. Это необходимо как для наблюдения за динамикой так и для определения сегмента, где будет выполняться бронхоальвеолярный лаваж.

Для *ОНМК* типично внезапное появление очаговой неврологической симптоматики и/или общемозговых нарушений (угнетение сознания, головная боль, тошнота и/или рвота). Диагноз ОНМК подтверждается при проведении магнитно-резонансной томографии и/или компьютерной томографии головного мозга (по показаниям с контрастированием), по результатам которых выставляется вариант ОНМК: ишемический или геморрагический.

ОПН принято считать повышение сывороточной концентрации креатинина более 200 мкмоль/л в двух последовательных исследованиях в течение 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 лейкозом:

- 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 А3.12. Протоколы введения моноклональных антител у пациентов с ОЛЛ.

Ритуксимаб

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.

Введение ритуксимаба может сопровождаться инфузионными реакциями: озноб, слабость, одышка, диспепсия, тошнота, сыпь, артериальная гипотензия или гипертензия, лихорадка, зуд, крапивница, раздражение глотки, ринит, тахикардия, рвота, боли, признаки синдрома лизиса опухоли.

Всем пациентам с острым лимфобластным лейкозом 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.

Всем пациентам с острым лимфобластным лейкозом при введении ритуксимаба в связи с опасностью развития гипотензии необходимо отменять антигипертензивные препараты за 12 ч до начала и на протяжении всего времени инфузии ритуксимаба.

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.

Блинатумомаб

Блинатумомаб применяется по схеме: 28 мкг/сутки в течение 28 дней в виде внутривенной непрерывной инфузии при постоянной скорости потока, с использованием инфузионного насоса (помпы). Первому курсу введения предшествует адаптационный период 4 дня с дозой блинатумомаба 8,75 мкг/сутки. Интервал между курсами составляет 14 дней.

В качестве премедикации в первый день вводится дексаметазон внутривенно в дозе 10 - 20 мг. В случае возникновения инфузионной реакции вводится дополнительно 4 – 8 мг дексаметазона в последующие 2-3 дня.

Требования к оборудованию:

- программируемая помпа с функцией установки скорости введения препарата в пересчете на миллилитры (мл), наличием системы сигнализации и блокировки
- мешки для инфузий объемом 250 мл, предварительно заполненные 0.9% хлоридом натрия, произведенные из материала полиолефин, полиэтилен, этилен, винил ацетат
- линии должны быть сделаны из материала полиолефин, полиэтилен, этилен, винил ацетат, с встроенным фильтром 0.2 μm, либо с возможностью подключить к линии фильтр 0.2 μm
- Требования к ламинарному шкафу для приготовления раствора: тип ISO-5 или выше или EU GMP класса А или выше

Порядок приготовления раствора для дозировки 28 мкг/сут. на 90 часов:

- шаг 1: Удалить шприцом 14 мл 0,9% хлорида натрия из мешка 250 мл
- шаг 2: Ввести 5 мл стабилизатора в мешок с 0,9% раствором хлорида натрия не допуская взбалтывания.
- шаг 3: Развести 3 флакона с лиофилизатом блинатумомаба 35 мкг путем введения в каждый флакон по 3 мл стерильной воды для инъекций.
- шаг 4: Набрать в шприц 9 мл разведенного блинатумомаба и ввести указанный объем в мешок с 0,9% раствором хлорида натрия и стабилизатором.
- шаг 5: Подсоединить мешок к внутривенной линии

Приготовленный раствор вводится пациенту со скоростью 2,7 мл в час в течение 90 часов. Таких введений по 90 часов выполняется 7. После этих 7 введений выполняется 8-е введение, которое рассчитывается на 60 часов.

Порядок приготовления раствора для дозировки 28 мкг/сут. на 60 часов:

- шаг 1: Удалить шприцом 97 мл 0,9% хлорида натрия из мешка 250 мл

- шаг 2: Ввести 3 мл стабилизатора в мешок с 0,9% раствором хлорида натрия не допуская взбалтывания.
- шаг 3: Развести 2 флакона с лиофилизатом блинатумомаба 35 мкг путем введения в каждый флакон по 3 мл стерильной воды для инъекций.
- шаг 4: Набрать в шприц 6 мл разведенного блинатумомаба и ввести указанный объем в мешок с 0,9% раствором хлорида натрия и стабилизатором.
- шаг 5: Подсоединить мешок к внутривенной линии

Приготовленный раствор вводится пациенту со скоростью 2,7 мл в час в течение 60 часов.

При введении блинатумомаба могут отмечаться инфузионные реакции и связанные с ними симптомы, включая затруднение дыхания, гиперемию, отек лица, одышку, понижение или повышение АД. Контроль инфузионных реакций может потребовать временного приостановления или полной отмены терапии блинатумомабом. Инфузионные реакции могут быть клинически неотличимы от синдрома высвобождения цитокинов. Для предотвращения синдрома лизиса опухоли во время лечения блинатумомабом следует принять соответствующие профилактические меры, включая гидратацию. Также необходимо клиническое наблюдение для выявления неврологических нейротоксических реакций, в т.ч в связи с проникновением через гематоэнцефалический барьер активированных Т-клеток, наблюдение для исключения симптомов панкреатита.

Инотузумаб озагомицин

Инотузумаб озогамицин применяется в дозе 0,8 мг/м^2 – первое введение и 0,5 мг/м^2 – последующие 2 введения каждого курса.

Флакон инотузумаба озогамицина содержит 1 мг лиофилизата препарата. Для разведения во флакон вводится 4 мл стерильной воды для инъекций и финальная концентрация препарата составляет 0,25 мг/мл. Нельзя встряхивать разведенный препарат, чтобы не образовывалось пены. Разведенный инотузумаб озогамицин (0,8 мг/м^2 или 0,5 мг/м^2) вводится во флакон физиологического раствора 50,0 мл. Содержимое флакона перемешивается осторожным переворачиванием. Рассчитанная доза вводится внутривенно в течение 1 часа.

Инотузумаб озогамицин чувствителен к свету, поэтому инфузионная система должна быть защищена от света пакетом янтарного, темно-коричневого или зеленого цветов, или фольгой.

Приготовленный раствор должен храниться при температуре от 2^0 до 8^0 не более 4

часов и должен быть выдержан при комнатной температуре в течение 15 мин. перед внутривенной инфузией.

Материал (полипропилен), из которого изготовлены шприцы, не должен содержать латекса. Внутривенный катетер должен быть сделан из полиуретана или силикона. Инфузионная система должна быть сделана только из следующих материалов:

- Поливинилхлорид (PVC), не должен содержать диэтилгексил фталат (DEHP).
- Поливинилфторид (PVDF)
- Гидрофильный полисульфон (HPS)

Пациент должен быть достаточно гидратирован во время лечения инотузумабом озогамицином (1,5-2 л дополнительного объема жидкости (физиологический раствор или 5% раствор глюкозы). Обязательно проводить контроль баланса жидкости (измерение объема жидкости, потребляемой внутрь, ежедневное измерение веса больного, измерение объема выделяемой мочи). Для контроля возможной гепатотоксичности (развитие вено-оклюзионной болезни) рекомендуется контроль биохимических показателей, ультразвукового исследования печени.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

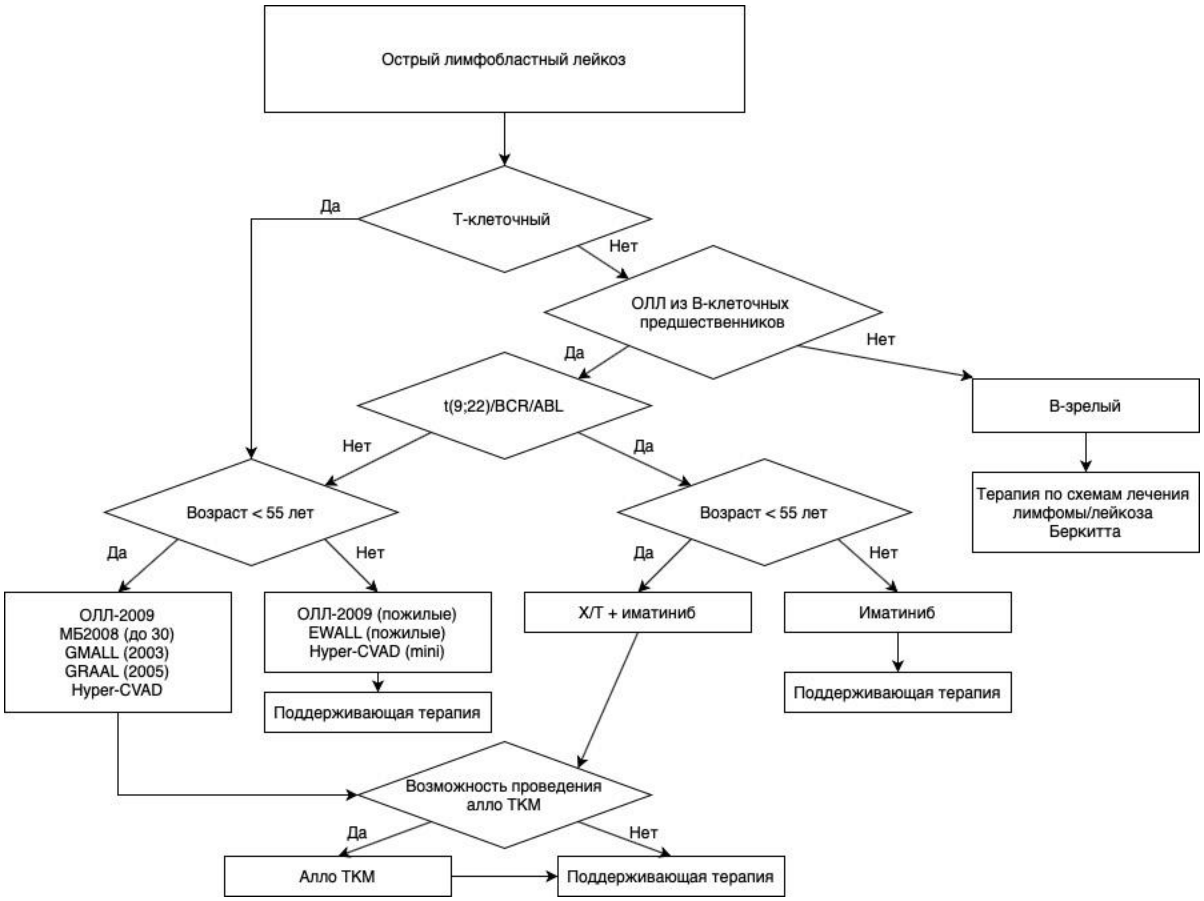

Рис. 1. Алгоритм принятия решения на момент диагностики ОЛЛ

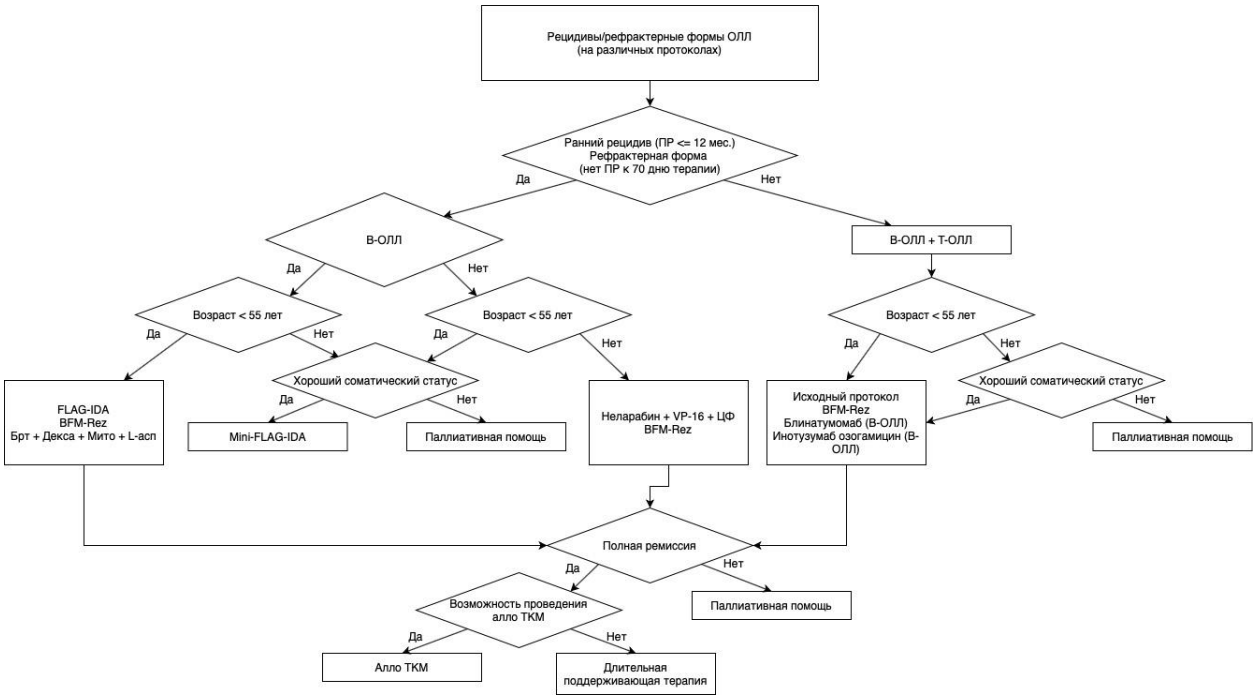

Рис. 2. Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива ОЛЛ при использовании протоколов не российской исследовательской группы

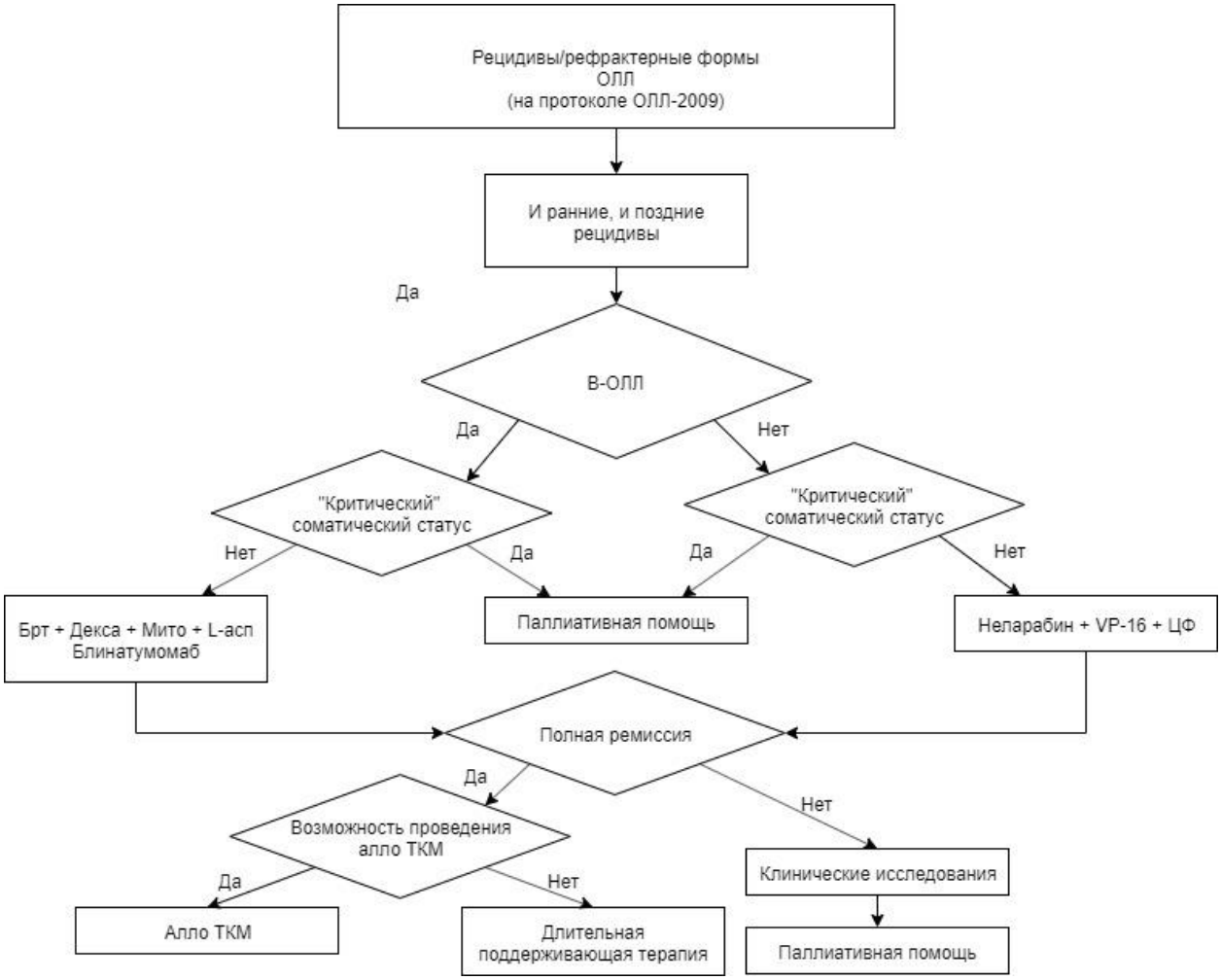

Рис. 3. Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива ОЛЛ при применении протокола российской исследовательской группы

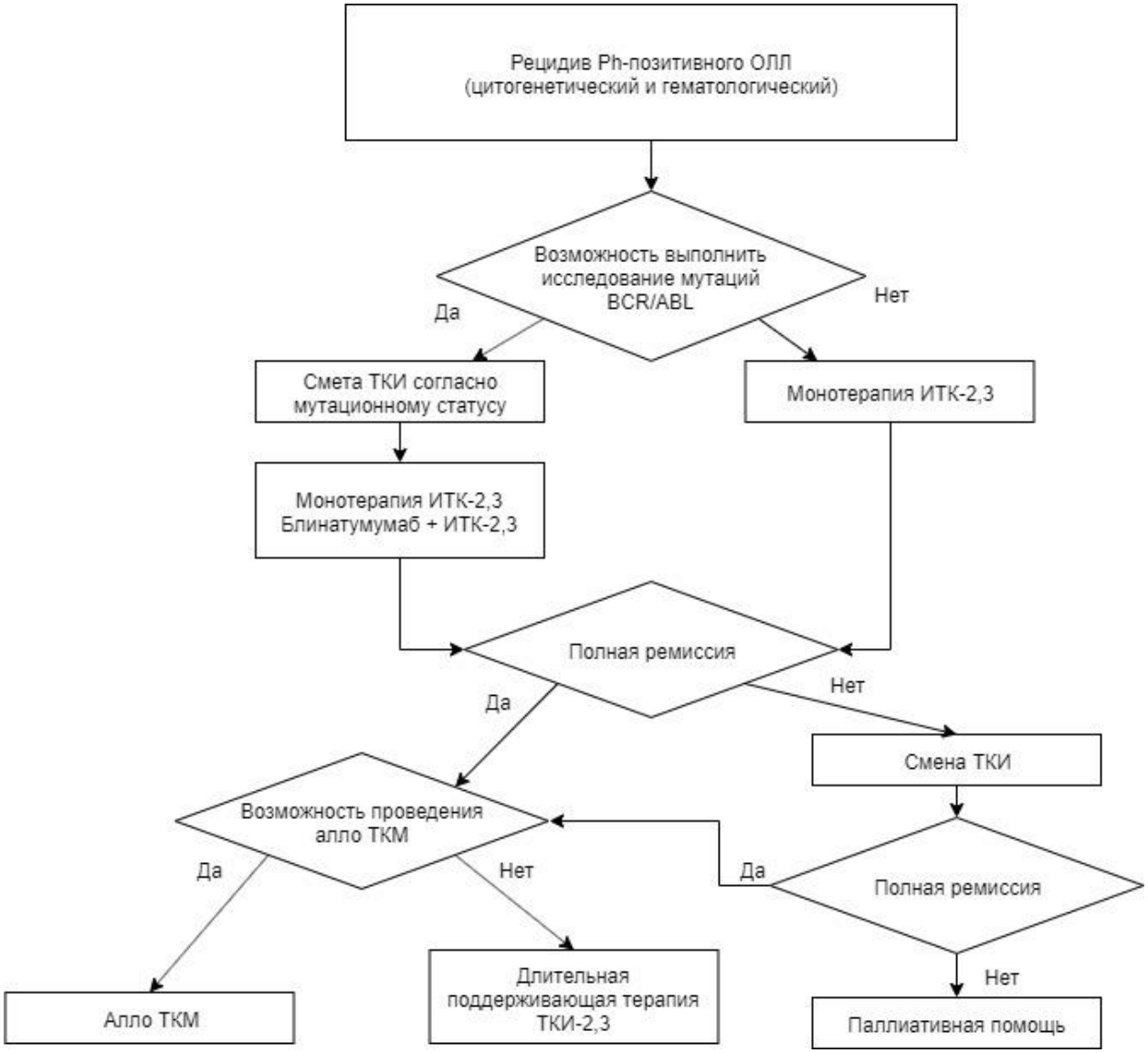

Рис. 4. Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива Ph-позитивного ОЛЛ

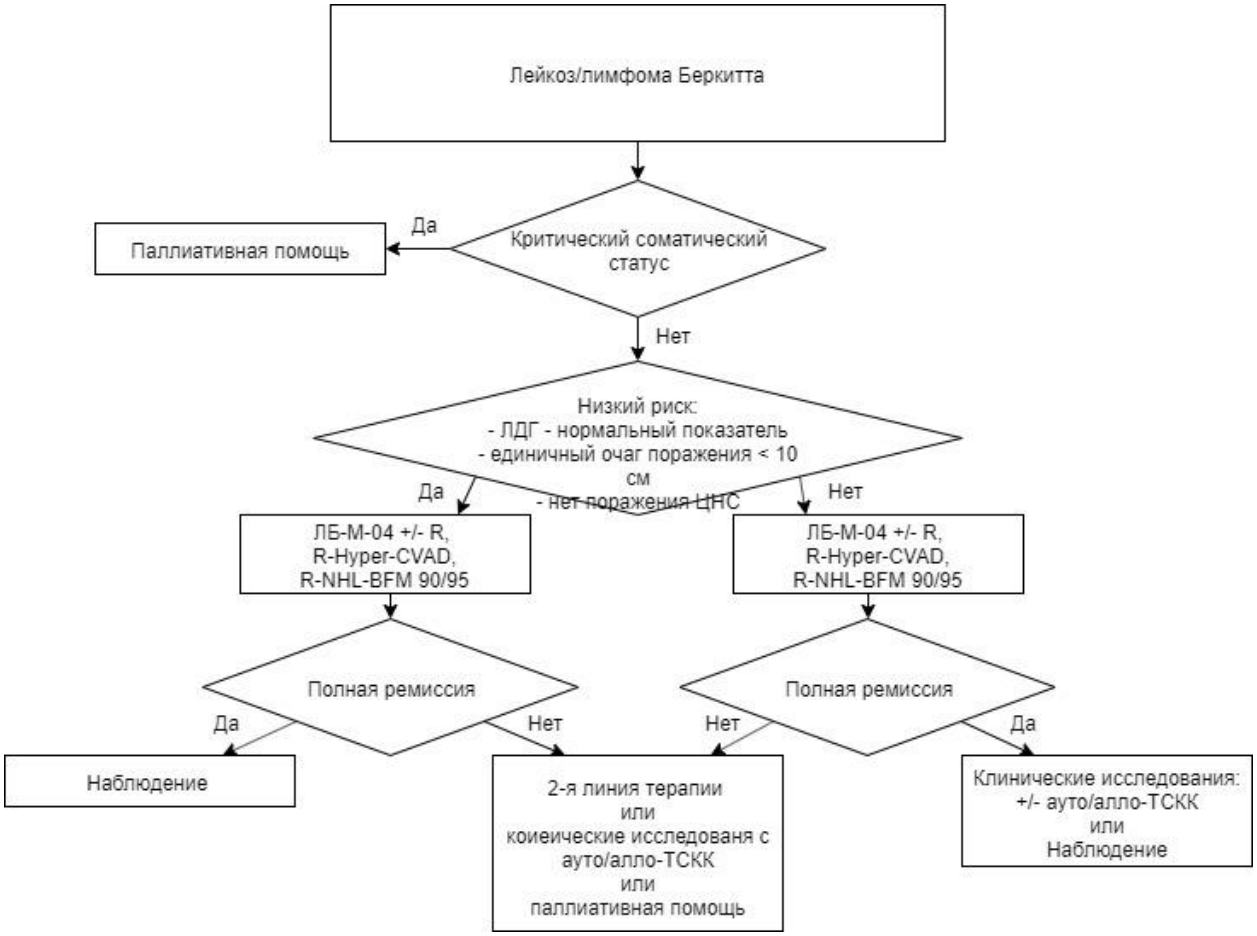

Рис. 5. Алгоритм принятия решения при диагностике лейкоза/лимфомы Беркитта

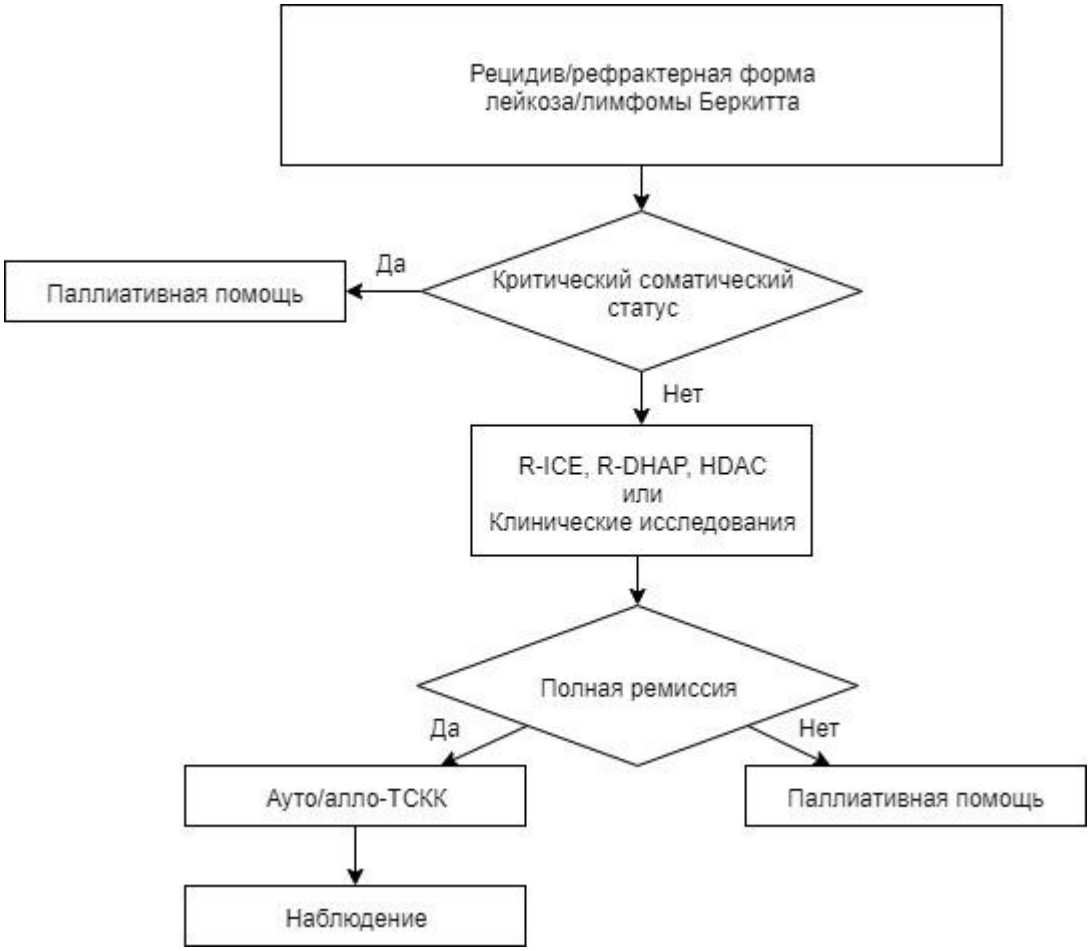

Рис. 6. Алгоритм принятия решения при рефрактерной форме и рецидиве лейкоза/лимфомы Беркитта

Приложение В. Информация для пациента

ОЛЛ или острый лимфобластный лейкоз – это злокачественное заболевание кровеносной системы. КМ, в котором вырабатываются клетки крови, производит слишком большое количество незрелых белых кровяных телец. В норме у человека все клетки крови растут и обновляются достаточно равномерно, происходит сложный процесс их созревания. Однако при возникновении ОЛЛ этот процесс выходит из-под контроля. Белые кровяные тельца не растут и вызревают, превращаясь в полноценные функциональные клетки, а начинают быстро и бесконтрольно делиться. Постоянно увеличиваясь, они вытесняют здоровые белые клетки крови (лейкоциты), красные клетки крови (эритроциты) и кровяные пластинки (тромбоциты). В результате развивается нехватка необходимого числа здоровых клеток. Малокровие (анемия), инфекции и кровоточивость являются не только следствием ОЛЛ, но и его первыми симптомами. Изначально лейкозы не ограничиваются какой-то определенной частью огранизма. Распространяясь из КМ в кровь, они поражают и лимфатическую ткань (лимфатическая система), и другие органы, и, как следствие, всю систему органов. Поэтому, как и остальные лейкозы, ОЛЛ относится к системным злокачественным заболеваниям. Течение ОЛЛ острое. Без лечения лейкемические клетки увеличиваются и поражают органы человека. Заболевание принимает тяжелые формы, смерть наступает через несколько месяцев.

ОЛЛ – самая распространенная форма лейкоза у детей и подростков, он составляет приблизительно одну треть от числа злокачественных заболеваний в детском и подростковом возрасте. ОЛЛ могут развиваться в любом возрасте, в том числе и во взрослом. Однако чаще всего они поражают детей от 1 до 5 лет, а мальчиков – намного чаще, чем девочек.

При ОЛЛ происходит злокачественное изменение (мутация) незрелых клеток-предшественников лимфоцитов. Мутация может происходить на различных стадиях развития клетки. А это значит, что поражаются не только различные подгруппы лимфоцитов, но и их родоначальники. Поэтому в ОЛЛ существует множество форм заболевания. Например, В-клеточная форма ОЛЛ называется так по имени клеток-предшественников В-лимфоцитов, Т-клеточные лейкозы указывают на происхождение от клеток-предшественников Т-лимфоцитов. Важно знать, что существуют разные формы или подварианты ОЛЛ. Они могут достаточно сильно отличаться друг от друга и по течению болезни, и по возможности излечиться (прогноз). Эти различия учитываются в выборе терапевтической стратегии.

Симптомы, с которых начинается ОЛЛ, как правило, развиваются за несколько недель. Злокачественные клетки распространяются по КМ и другим органам. Беспрепятственно размножаясь в КМ, лейкозные клетки не дают расти нормальным клеткам крови. Поэтому у заболевших ОЛЛ сначала появляются общие симптомы болезненного состояния: вялость, слабость, бледность (анемия). Эти симптомы объясняются нехваткой красных кровяных телец, которые должны доставлять кислород для других клеток организма. Дефицит полноценных белых кровяных телец (например, лимфоцитов и гранулоцитов) приводит к ослаблению иммунитета, развиваются частые инфекции с высокой температурой. Из-за отсутствия тромбоцитов, ответственных за быстрое свертывание крови, могут возникать точечные кровоизлияния на коже и кровотечения слизистых оболочек. Распространяясь по организму, лейкемические клетки приводят не только к изменениям в составе крови. У детей появляются боли в различных органах. Так как лейкозные клетки заполняют костные полости и КМ, то кости начинают болеть, прежде всего кости рук и ног. Злокачественные клетки заполняют печень, селезенку и лимфатические узлы. Их отек приводит к болям в животе. В принципе ни у одного из органов нет защиты от лейкемических клеток. У пациентов с ОЛЛ злокачественные клетки могут проникнуть и в мягкую мозговую оболочку, поэтому появляются головные боли, паралич лицевого нерва, нарушение зрения и/или рвота. Симптомы ОЛЛ могут сильно отличаться у разных людей. Один или даже несколько симптомов не обязательно указывают на то, что человек заболел лейкемией. Многие из них появляются при сравнительно безобидных заболеваниях, не имеющих отношения к лейкозу. Однако если появляются боли, мы рекомендуем немедленно обращаться к врачу, чтобы выяснить их природу. И если действительно поставлен диагноз ОЛ, его нужно срочно лечить.

Если в истории болезни (анамнез) или данных осмотра врач находит признаки ОЛ, пациент получает направление на развернутый анализ крови. Если определенные изменения в гемограмме (записи состава крови) подтверждают подозрения на лейкоз, то для окончательного диагноза необходимо получить клетки КМ (костно-мозговая пункция). Поэтому врач дает пациенту направление на дальнейшее обследование в стационар, специализирующийся на болезнях крови и злокачественных заболеваниях. По анализу крови и КМ можно точно определить наличие и вид лейкоза у пациента. Кроме того, современный иммунологический и генетический лабораторный анализ позволяет не только выделить ОЛЛ из других видов лейкоза, но и определить конкретный тип ОЛЛ. Это важное условие для планирования точной терапии, потому что различные типы ОЛЛ отличаются друг от друга на клеточном и молекулярном

уровне, по-разному протекает ход болезни, по-разному оцениваются шансы на выздоровление (прогноз) и чувствительность к терапии. Как только поставлен диагноз ОЛЛ, для плана лечения выясняют, поражены ли лейкемическими клетками другие органы, кроме КМ, например, головной мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы или кости. Диагноз определяется по изображению из различных исследований, таких как ультразвуковое, рентгеновское, магнитно-резонансная и компьютерная томография, сцинтиграфия костей скелета. Чтобы определить, поражена ли ЦНС, берут пробу спинномозговой жидкости (люмбальная пункция) и исследуют ее на наличие лейкемических клеток. Дальнейшая подготовка к лечению заключается в проверке сердечной деятельности (электрокардиография, ЭКГ и эхокардиография, ЭхоКГ) и функционального состояния мозга (электроэнцефалография, ЭЭГ). Изменения, которые могут произойти во время терапии, должны оцениваться на основании этих исходных данных. Комплексные лабораторные исследования помогают оценить общее состояние пациента и установить, имеются ли у него нарушения обмена веществ или функций каких-либо органов (например, почек или печени), возникших из-за лейкоза, что может быть особенно важно до или во время лечения. Для возможно необходимых переливаний крови следует установить группу крови пациента.

Не все исследования обязательны для каждого пациента. От медицинских работников вы получите информацию о том, какие именно диагностические процедуры необходимы для планирования терапии.

В случае подтверждения диагноза ОЛЛ пациента срочно направляют в онкодиспансер или центр, где имеются и возможность наиболее современного и эффективного лечения, и узкие специалисты по раковым заболеваниям (врачи, медсестры). Врачи специализированных отделений постоянно находятся в тесном рабочем контакте, лечение пациента проводится ими по совместно разработанным и систематично усовершенствуемым планам терапии.

Центральное место в лечении ОЛЛ занимает ХТ. ХТ – это лечение медикаментами, которые мешают росту клеток (цитостатики). У некоторых пациентов дополнительно облучается ЦНС (облучение головы). В некоторых случаях применяется ХТ высокими дозами препаратов с последующей ТГСК. Цель лечения – по возможности полностью уничтожить лейкемические клетки во всем организме, чтобы КМ вновь смог работать как кроветворный орган. Интенсивность и продолжительность ХТ, необходимость облучения ЦНС или ТГСК, а также прогноз болезни зависят прежде всего от того, каким именно типом ОЛЛ болен пациент, насколько лейкемические клетки распространились по организму и как лейкоз реагирует на терапию. Лечение зрелоклеточной В-формы

ОЛЛ отличается от лечения всех остальных подтипов ОЛЛ. Пациенты с таким диагнозом получают ту же терапию, что и пациенты с неходжкинской лимфомой из зрелых В-клеток. Поэтому следующая информация о ходе лечения к ним не относится.

Лечение пациентов с диагнозом ОЛЛ (кроме зрелоклеточной В-формы ОЛЛ) подразделяется на 4 больших этапа. Четыре фазы терапии отличаются друг от друга по продолжительности, по использованию некоторых медикаментов, а также по интенсивности и целям лечения. 1. Индукция: этап интенсивной ХТ, его цель – уничтожить за короткое время максимальное число лейкозных клеток и достичь ремиссии. Лечение длится приблизительно от пяти до восьми недель. 2. Консолидация и интенсивная терапия: лечение проводится несколько месяцев (примерно от 2 до 5), его цель – с помощью новых комбинаций препаратов продолжить уничтожение лейкемических клеток и закрепить ремиссию. Важным элементом является профилактика поражения ЦНС (превентивное лечение). Для этого в спинномозговой канал вводятся медикаменты и при необходимости дополнительно назначается облучение головного мозга (например, если имеются данные о поражении ЦНС). Этот этап должен не допустить попадания лейкемических клеток в головной и спинной мозг или, что бывает чаще, их размножения. 3. Реиндукция: лечение проводится как в период индукции, его цель – окончательно разрушить все лейкемические клетки и тем самым минимизировать риск возврата болезни. Общая продолжительность реиндукции может составлять от нескольких недель до месяцев, на этом этапе фазы интенсивного лечения чередуются с паузами в ХТ. 4. Поддерживающее лечение или длительная терапия: на этом этапе назначаются невысокие дозы ХТ. Особенность лечения заключается в том, что оно проводится длительное время, как правило, пока его общий срок не составит 2 года. Лечение происходит в основном амбулаторно, его цель – уничтожить все те лейкемические клетки, которые смогли выжить даже после интенсивной терапии.

Большой прогресс в терапии за последние три десятилетия значительно увеличил шансы излечиться от ОЛЛ. Благодаря внедрению современных методов исследования и более эффективных стандартизированных протоколов комбинированной ХТ выздоравливают около 70 % заболевших ОЛЛ. Если пациент прожил после лечения 5 лет без рецидивов, он считается здоровым (5-летняя выживаемость). У части пациентов может наблюдаться возврат заболевания (рецидив). Как правило, рецидив наступает в первые 2-3 года после установления диагноза и в крайне редких случаях – после 5 лет. В целом шансы выздороветь при рецидиве значительно ниже, чем при первичном заболевании, хотя у некоторых заболевших повторное лечение достигает хорошего результата. Необходимое замечание: названные проценты выздоровевших являются

статистическими показателями. Они точно и достоверно описывают лишь совокупность заболевших ОЛ. Статистика не может предсказать, выздоровеет пациент, или нет. Лейкозы даже при самых благоприятных или неблагоприятных условиях могут протекать абсолютно непредсказуемо.

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

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента по версии ECOG

Шкала оценки общего состояния пациента по версии ECOG

Орининальное 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 [16].

Тип: шкала оценки.

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента.

Содержание и интерпретация:

Таблица 1. Шкала оценки общего состояния пациента по версии ECOG

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

Приложение Г2. Иммунологическая классификация ОЛЛ

При иммунологической характеристике ОЛЛ используется классификация Европейской группы иммунологической характеристики острых лейкозов (EGIL).

Для В-ОЛЛ в ней выделяют 4 иммунофенотипических варианта**,** условно соответствующие стадиям развития В-клеточных предшественников (Таблица 1).

- BI (про-В-ОЛЛ) – бластные клетки экспрессируют CD19, cyCD79a, cyCD22, ядерную TdT, отсутствует CD10, тяжелые и легкие цепи иммуноглобулина.

- BII (“common” В-ОЛЛ) - CD10 позитивен, тяжелые и легкие цепи иммуноглобулина отрицательны.
- BIII (пре-В-ОЛЛ) – выявляется цитоплазматическая тяжелая цепь иммуноглобулина (IgM).
- BIV (зрелый В-ОЛЛ; переходный пре-В-ОЛЛ) – опухолевые клетки позитивны по мембранным тяжёлым и/или лёгким цепям IgM.

В случае выявления данного варианта В-ОЛЛ часто необходимы дополнительные методы исследования (гистологические, иммуногистохимические, цитогенетические, молекулярно-генетические) для дифференциальной диагностики зрелого варианта В-лимфобластного лейкоза и зрелой В-клеточной лимфомы (фолликулярной лимфомы, лимфомы Беркитта, ДБККЛ, В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности).

Таблица 1. EGIL классификация В-ОЛЛ.

Маркер	Pro-B (BI)	Common B (BII)	Pre-B (BIII)	B-ALL (BIV)
CD19	+	+	+	+
cyCD22	+	+	+	+
cyCD79a	+	+	+	+
CD10	-	+	+/-	+/-
CD20	-/+	+/-	+/-	+/-
CD34	+/-	+/-	-/+	-
HLA-DR	+	+	+	+
nuTdT	+/-	+/-	+/-	+/-
cyIgM	-	-	+	+
Surf IgM	-	-	-	+

Cy – цитоплазматическая экспрессия. Surf – поверхностная экспрессия. Nu – ядерная экспрессия.

По аналогии со стадиями интратимической дифференцировки Т-лимфоцитов выделяют 4 варианта Т-ОЛЛ: про-Т, пре-Т, кортикальный Т, медуллярный (зрелый) Т-ОЛЛ. В классификации EGIL эти варианты называются TI, TII, TIII, TIV (Таблица 2).

- TI - экспрессия только ранних маркеров (cyCD3, CD7, возможно CD10, HLA-DR, CD34) и отсутствие CD4 и CD8, CD1a.
- TII - появляется CD2 и/или CD5.
- TIII (кортикальный Т-ОЛЛ) - обязательно наличие CD1a; мембранный CD3 -/+.
- TIV (медуллярный Т-ОЛЛ) характеризуется яркой экспрессией мембранного CD3 и/или экспрессией Т-клеточного рецептора (TCR); CD1a отрицателен.

Таблица2. EGIL классификация Т-ОЛЛ.

Маркер	Pro-T (TI)	Pre-T (TII)	Cortical T (TIII)	T-ALL (TIV)
cyCD3	+	+	+	+
CD7	+	+	+	+
CD2	-	+	+	+
CD1a	-	-	+	-
CD10	+/-	+/-	-/+	-
CD5	-	+	+	+
CD34	+/-	+/-	+/-	+/-
HLA-DR	+/-	+/-	+/-	+/-
TdT	+/-	+/-	+/-	+/-
Surf CD3	-	-	-/+	+ **яркая экспрессия**
CD4+CD8	-	-	+	-
CD4 или CD8	-	-	+/-	+
TCRab или TCRgd	-	-	-	+

Cy – цитоплазматическая экспрессия. Surf – поверхностная экспрессия

В классификации ВОЗ 2016 отдельно выделяется **Т-лимфобластный лейкоз из ранних предшественников (early T-precursor (ETP-ALL)**. Бластные клетки при ETP имеют признаки миелоидных и стволовых клеток, иммунофенотип должен соответствовать определенным критериям:

- Т-линейная направленность (cyCD3+CD7+)
- CD1a и CD8 отрицательные (<5%)
- CD5 позитивны менее 75% бластов, слабая экспрессия антигена.
- позитивен хотя бы один из следующих маркеров: CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, CD65.

В случае яркой и более мономорфной экспрессии CD5 (≥75%), но выполнении остальных критериев Т-лимфобластного лейкоза из ранних предшественников, устанавливается диагноз **near-ETP-ALL**, что можно перевести как «подобный-ETP-ALL».

Приложение Г3. Основные генетические аномалии при ОЛЛ

Таблица 1. Основные генетические аномалии при ОЛЛ

ОЛЛ	Аномалия	Вовлеченные гены	Частота	Метод детекции
В-клеточный	t(9;22)(q34;q11)	BCR ABL	Взрослые: 30 % Дети: 3 %	ОТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	TEL AML1	Взрослые: <1 % Дети: 20 %	ОТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	MLL AF4	Взрослые: 5 % Дети младшего возраста: 60 %	ОТ-ПЦР
	t(l;19)(q23;p33)	E2A PBX1	5 %	ОТ-ПЦР
	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC IgH	1 %	FISH
	t(17;19)(q22;p33)	E2A HLF	<1 %	ОТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	MLL ENL	<1 %	ОТ-ПЦР
		Мутации JAK1/2/3	10 %	Секвенирование
Т-клеточный	t(10;14)(q24;q11) t(7;10)(q34;q24)	HOX11 TCRα/β HOX11 TCRP	Взрослые: 31 % Дети: 7 %	ОТ-ПЦР
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 TCRα/β	Взрослые: 13 % Дети: 20 %	ОТ-ПЦР, FISH
	t(l;14)(p32;q11)	TALI TCRα/β	1–3 %	ОТ-ПЦР
	Нормальный lp32	SIL TALI	9–30 %	ОТ-ПЦР
	inv(7)(pl5q34), t(7;7)	Гены HOXA TCRP	5 %	FISH, ОТ-ПЦР
	t(10;11)(p33;q14-21)	CALM AF10	10 %	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	NUP214 ABL1	6 %	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	EML1 ABL1	<1 %	FISH

	Мутации NOTCH 1	NOTCH1	50 %	Секвенирование
	Мутации JAK1	JAK1	18 %	Секвенирование

Приложение Г4. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT

Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [218].

Факторы риска	Характеристика факторов риска	Баллы
Возраст	< 20 лет	0
	20–40 лет	1
	> 40 лет	2
Статус заболевания[1]	Ранний	0
	Промежуточный	1
	Развернутый	2
Время от постановки диагноза до ТГСК[2]	< 12 мес	0
	≥ 12 мес	1
Донор	HLA-идентичный сиблинг	0
	Неродственный донор	1
Пол донора и реципиента	Донор — женщина, реципиент — мужчина	1
	Другие сочетания	0

[1] Не применяется у пациентов с АА.

Ранний — острый лейкоз в ПР1; МДС в ПР1 или без предшествующего лечения; ХМЛ в 1 хронической фазе; НХЛ нелеченная или в ПР1; ММ нелеченная или в ПР1.

Промежуточный — острый лейкоз в ПР2; ХМЛ за исключением хронической фазы 1 и БК; МДС в ПР2 или ЧР; НХЛ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания; ММ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания.

Развернутый — острый лейкоз в других стадиях кроме ПР1 и ПР2; ХМЛ в БК; МДС во всех других стадиях; НХЛ во всех других стадиях; ММ во всех других стадиях.

[2] Не применяется у пациентов в ПР1.

Пятилетняя летальность (%), связанная с трансплантацией, согласно шкале риска EBMT

Баллы	0	1	2	3	4	5	6–7
ОМЛ	14	20	25	30	36	40	41
ОЛЛ	15	23	24	30	40	47	53
ХМЛ	15	22	30	38	45	52	55
АА	18	26	40	49	52	–	–
МДС	25	28	30	35	38	46	50
ММ	–	–	29	35	40	42	52
НХЛ	15	24	28	30	34	36	38

Приложение 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 [219,220].

Низкий риск — 0 баллов.

Промежуточный риск — 1–2 балла.

Высокий риск — 3–4 балла.

Крайне высокий — 5 и более баллов.

Статус	Баллы
Дыхательная система	
ОФВ1 66–80% или одышка при небольшой физической нагрузке	2
ОФВ1 ≤ 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