

Клинические рекомендации

Нодальные Т-клеточные лимфомы

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных

со здоровьем: **C84.5, C84.6, C84.7, C84.9, C86.0, C86.1, C86.5**

Возрастная группа: **Взрослые, дети**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Российское общество онкогематологов

Председатель РООГ, академик РАН, д.м.н., проф.

И.В. Поддубная

- Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество»

Председатель ассоциации НГО, д.м.н., проф.

Е.Н. Паровичникова

- Ассоциация онкологов России

Президент АОР, академик РАН, д.м.н., проф.

А.Д. Каприн

- Национальное общество детских гематологов и онкологов

Президент РОО НОДГО, д.м.н., проф.

С.Р. Варфоломеева

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..	10
2.1 Жалобы и анамнез	10
2.2 Физикальное обследование.....	11
2.3 Лабораторные диагностические исследования	11
2.4 Инструментальные диагностические исследования	14
2.5 Иные диагностические исследования.....	15
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	18
3.1 Первая линия терапии ПТКЛ	19
3.2 Первая линия терапии ПТКЛ у детей и подростков до 18 лет.....	22
3.3 Лечение рецидивов ПТКЛ.....	23
3.4 Оценка ответа на лечение	25
3.5 Сопутствующая и сопроводительная терапия	25

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	29
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	30
6. Организация оказания медицинской помощи	32
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	36
7.1 Общие требования к морфологической диагностики лимфом	36
7.2 Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ПТКЛ	38
7.3 Стадирование нодальных ПТКЛ.....	44
7.4 Определение групп риска ПТКЛ	45
7.5. Оценка ответа на лечение при лимфомах	46
7.6 Особенности планирования дозы ЛТ на критические структуры при облучении пациентов младше 18 лет.....	48
7.7. Инфузционная терапия у пациентов с агрессивными лимфомами.....	51
7.8. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов	55
7.9. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга	73
7.10. Обеспечение сосудистого доступа	83
7.11. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.....	94
Критерии оценки качества медицинской помощи	98
Список литературы.....	100
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	115
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	119
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	123
Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ЛХ	123

Приложение А3.2. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении миелосупрессивной цитостатической терапии	129
Приложение А3.3. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток...	129
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	174
Приложение В. Информация для пациента	176
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросы и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	180
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).....	180
Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных.....	180
Приложение Г3. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию	181

Список сокращений

- ALK – киназа анапластической лимфомы
- ПТКЛн – периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная
- АИТЛ – ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
- АККЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ИФТ - иммунофенотипирование
- ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- ПТКЛ – периферические Т-клеточные лимфомы
- РФП – радиофармпрепарат
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ХТ – химиотерапия
- ** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
- # – препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

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

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) представляют довольно редкую группу лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит. Несмотря на различные патоморфологические и биологические особенности, нодальные Т-клеточные лимфомы за редким исключением представляют собой агрессивные заболевания с крайне неблагоприятным прогнозом [1].

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

Этиология периферических нодальных Т-клеточных лимфом остается недостаточно изученной [2], однако некоторые нозологические формы напрямую связаны с обнаружением в крови и/или экспрессией на опухолевых клетках вируса Эпштейна-Барр [3] или человеческого Т-клеточного лимфотропного вируса I типа [4]. Также показано, что риск возникновения лимфом увеличивается при иммунодефицитных состояниях [5].

Патогенез развития Т-клеточных лимфом индивидуален в зависимости от нозологической принадлежности, наличия или отсутствия определенных хромосомных аномалий, реакции микроокружения опухоли, и включает в себя подавление иммунного ответа и ингибирование апоптоза через различные сигнальные пути [1].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Периферические Т-клеточные лимфомы диагностируются примерно в 10% случаев всех неходжкинских лимфом [6,7]. В этой группе лимфом наиболее распространенным подтипов является периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная (ПТКЛн, 26%), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ, 19%), анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ): позитивная по киназе анапластической лимфомы (ALK-позитивная) (7%) и ALK-негативная (6%).

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

- C84.5 Другие зрелые Т/NK-клеточные лимфомы
 - Если Т-клеточное происхождение или вовлечение упоминается в связи со специфической лимфомой, следует кодировать более специфическое описание.
- C84.6 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-положительная
- C84.7 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-отрицательная
- C84.9 Зрелая Т/NK-клеточная лимфома неуточненная
- C86.0 Экстранодальная NK/T-клеточная лимфома, назальный тип
- C86.1 Печеночно-селезеночная (гепатолиенальная) Т-клеточная лимфома
- C86.5 Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. нодальные ПТКЛ подразделяются на следующие нозологические варианты [8]:

- Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная
- Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
- Фолликулярная Т-клеточная лимфома
- Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с TFH - фенотипом
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с грудными имплантами

Морфологическое и иммуногистохимическое описание различных вариантов ПТКЛ описано в разделе 7.2 данных рекомендаций.

Кроме определения варианта ПТКЛ, у каждого пациента нодальной ПТКЛ должна быть определена стадия заболевания согласно классификации Ann Arbor [9]

(см. раздел 7.3 данных рекомендаций), а также группа риска согласно одной из прогностических моделей для ПТКЛ [10] (см. раздел 7.4 данных рекомендаций).

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

Группа ПТКЛ гетерогенна, в связи с чем, помимо общей клинической картины (слабость, ночная потливость, повышение температуры тела, снижением массы тела), для некоторых нозологических форм специфичны определенные клинические признаки [7].

При ПТКЛн заболевание чаще манифестирует с увеличения лимфатических узлов любой локализации, вторично вовлекаются костный мозг, селезенка, экстранодальные ткани (кожа, желудочно-кишечный тракт, реже легкие, центральная нервная система), часто заболевание протекает с наличием В-симптомов.

АИТЛ – заболевание, протекающее агрессивно, со стремительной манифестацией, выраженным общими симптомами, гепатосplenомегалией, генерализованной лимфаденопатией, поражением костного мозга, поликлональной гипергаммаглобулинемией, нередко с вовлечением серозных оболочек и картиной экссудативного плеврита, асцита, артритов. Клиническая картина и данные инструментальных исследований при фолликулярной ТКЛ неотличимы от таковых при АИТЛ, однако заболевание первично возникает в лимфатических узлах, реже поражаются кожа и костный мозг [11].

При ALK+ АККЛ поражаются как лимфатические узлы, так и экстранодальные области, такие как кожа, кости, мягкие ткани, легкие и печень. Вовлечение кишечника и ЦНС редки. Около 30% пациентов имеют поражение костного мозга, иногда выявляемое только с помощью ИГХ исследования трепаната. У большинства пациентов (около 70%) заболевание дебютирует с III-IV стадии с наличием периферической/абдоминальной лимфаденопатии, часто с вовлечением экстранодальных очагов и костного мозга. Большинство пациентов имеют общие симптомы, наиболее часто лихорадку.

При ALK- АККЛ могут поражаться как лимфатические узлы, так и экстранодальные области, однако, вовлечение экстралимфатических тканей не такое частое, как при ALK+ АККЛ. У большинства пациентов заболевание манифестирует с III-IV стадии с периферической/абдоминальной лимфаденопатией, большинство пациентов имеют общие симптомы [12].

При АККЛ, ассоциированной с грудным имплантом опухолевые клетки могут локализоваться в послеоперационной сероме, или инфильтрируют фиброзную перикапсулярную ткань, при этом могут также вовлекаться локо-регионарные л/у, что и определяет клиническую картину заболевания. Около трети пациентов имеют увеличенные аксилярные л/у, в редких случаях на момент установления диагноза болезнь имеет диссеминированный характер [13].

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

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

Критерии установления диагноза/состояния: диагноз ПТКЛ устанавливается на основе патолого-анатомического исследований биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. [1,8].

2.1 Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на Т-клеточную лимфому, а также всем пациентам с верифицированной ПТКЛ на каждом врачебном приеме **рекомендуется** сбор анамнеза для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказывать влияние на определение лечебной тактики пациента [1,2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: при нодальных Т-клеточных лимфомах больной достаточно часто может предъявлять жалобы на общее недомогание, увеличение в размерах лимфатических узлов, ночную потливость, снижение массы тела, кожный зуд. *Анамнез заболевания, как правило, краткосрочный (не более 6 месяцев).*

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ПТКЛ, или с выявленной ПТКЛ, при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [1,2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ПТКЛ или выявленной ПТКЛ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения состояния пациента, планирования терапевтической тактики и определения необходимости ее модификации, а также для определения потребности в сопутствующей и сопроводительной терапии выполнить следующие диагностические исследования [1]:
 - общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровней общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), с исследованием уровня ретикулоцитов в крови, а также с исследованием скорости оседания эритроцитов;
 - общий (клинический) анализ мочи;
 - анализ крови биохимический общетерапевтический с определениями активностей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в

крови, исследованиями уровней мочевины, креатинина, альбумина, общего белка, общего билирубина, калия, натрия, общего кальция, хлоридов в крови, исследованием уровня бета-2-микроглобулина в крови (другие параметры биохимического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача);

- исследование свертывающей системы крови (коагулограмма) с включением следующих параметров: протромбин, МНО, АЧТВ, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген, D-димер [14,15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

- Всем пациентам с ПТКЛ при наличии клинических или лабораторных признаков гемолиза перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ПТКЛ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** для уточнения наличия сопутствующих инфекционных заболеваний и планирования необходимой сопутствующей терапии выполнение следующих исследований [1]:

- молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus);
- молекулярно-биологического исследования крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ПТКЛ младше 18 лет до начала противоопухолевой терапии, а также всем пациентам с ПТКЛ независимо от возраста, получающим или получавшим противоопухолевую терапию, после первого эпизода тяжелой инфекции **рекомендуется** определение иммунного статуса – исследования уровня иммуноглобулинов G, A и M в крови для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [1,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: если $IgG < 4 \text{ г/л}$, клиническая ситуация расценивается как симптоматическая гипогаммаглобулинемия. В этих случаях показана заместительная терапия иммуноглобулином (см. раздел «Сопутствующая и сопроводительная терапия»)

- Пациентам с верифицированной экстранодальной Т/NK-клеточной лимфомой перед началом и после завершения специфической терапии **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus) [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с верифицированной ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой перед началом специфической терапии **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование на выявление мутаций гена RHOA в биоптате опухоли [7]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с противопоказаниями к КТ, либо при невозможности выполнения КТ, при установлении диагноза ПТКЛ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов выполнить следующие диагностические исследования [1]:

- прицельную рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;
- ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

- Всем пациентам при установлении диагноза ПТКЛ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** при наличии возможности выполнить позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с туморотропными радиофармпрепаратами (РФП) или (хуже, при отсутствии технической возможности выполнит ПЭТ/КТ) позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) всего тела с туморотропными РФП для более точного стадирования заболевания и лучшей оценки эффекта на терапию [1,17–19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

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

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

- Всем пациентам с установленным диагнозом ПТКЛ, которым планируется лечение по поводу впервые установленного заболевания, либо по поводу рецидива, **рекомендуется** для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем и для определения необходимости их профилактики или лечения рекомендуется выполнить следующие исследования [1]:
 - электрокардиографию;
 - эхокардиографию;
 - эзофагогастродуоденоскопию;
 - ультразвуковую допплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей [20]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.5 Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ПТКЛ, с подозрением на рецидив ПТКЛ, а также при неоднозначности трактовки противоопухолевого ответа после

завершения лечения рекомендуется выполнить биопсию (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [1,2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

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

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

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии [21].

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

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

- Всем пациентам при подозрении или наличии подтвержденного диагноза ПТКЛ первично (для стадирования заболевания), после завершения терапии (для оценки противоопухолевого ответа), при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** [1,2]:
 - получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а при повышении количества лимфоидных клеток, наличия атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в костном мозге – исследование биологического материала (аспирата костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии
 - получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

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

- Пациентам с верифицированной ПТКЛ с абсолютным лимфоцитозом в периферической крови при первичном обследовании рекомендуется иммунофенотипирование биологического материала (периферической крови) для дифференциальной диагностики с реактивным лимфоцитозом [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: выполнение иммунофенотипического исследования (ИФТ) обязательно при наличии лимфоцитоза в общем анализе крови (независимо от числа лейкоцитов), или в миелограмме, а также при преобладании лимфоидных клеток, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях. Выполнение ИФТ позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного

лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента.

- Пациентам с верифицированной ПТКЛ при первичном обследовании и планировании терапии **рекомендуется** в зависимости от сопутствующей патологии осмотр (консультация) врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невропатолога, врача-инфекциониста и других врачей-специалистов для определения необходимости терапии сопутствующих заболеваний [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с верифицированной ПТКЛ при первичном обследовании и планировании терапии **рекомендуется** оценить риск развития венозных тромбоэмбологических осложнений (шкала оценки риска ВТЭО по Khorana – см. приложение Г3 данных рекомендаций) для выявления пациентов, требующих назначения и определения способов профилактики тромботических осложнений при проведении цитостатической терапии [14,15,23–25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- Всем женщинам детородного возраста с впервые выявленной ПТКЛ, а также с рецидивом ПТКЛ, перед началом терапии **рекомендуется** выполнение комплекса исследований по определению беременности для коррекции терапевтической тактики и консультации акушера-гинеколога в случае наличия беременности и желания женщины ее сохранить [1,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

При выборе тактики и проведении терапии следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание

конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

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

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

- *гранулоциты > 1 x 10⁹/л,*
- *тромбоциты > 100 x 10⁹/л.*

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

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

3.1 Первая линия терапии ПТКЛ

- Пациентам с системной анапластической крупноклеточной лимфомой (сАККЛ) или другими CD30+ периферическими Т-клеточными лимфомами (ПТКЛ), включая ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому и периферическую Т-клеточную лимфому, неспецифицированную рекомендуется брентуксимаб ведотин 1,8 мг/ кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в комбинации с циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (СНР) каждые 3 недели продолжительностью 6 - 8 циклов [27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: согласно результатам проспективного рандомизированного исследования ECHELON-2 включение в состав системной химиотерапии брентуксима ведотина позволило достичь клинически значимого улучшения ВБП и ОВ по сравнению с режимом СНОР: ВБП: ОР 0,70 (95% ДИ: 0,53, 0,91); снижение риска

события прогрессирования на 30%, ОВ: OR 0,72 (95%ДИ: 0,53, 0,99); снижение риска смерти на 28%).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18-60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с CD30-негативными нодальными Т-клеточными лимфомами **рекомендовано** проведение полихимиотерапии с включением этопозида** (СНОЕР-21/14 или DA-EPOCH - см. приложение А3.1) [28–30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: В нескольких сериях проспективных рандомизированных исследований, выполненных немецкой группы DSHNHL, продемонстрировано улучшение результатов лечения при добавлении этопозида к курсам CHOP у пациентов моложе 60 лет, особенно с нормальным уровнем ЛДГ. Применение данного режима терапии позволило добиться более высокой частоты полных ремиссий (88% против 79% в группе, получавших лечение по схеме CHOP) и более высокой выживаемости без прогрессии (69% и 58% соответственно).

- Ранее не получавшим лечение пациентам с ПТКЛн, АИТЛ или АККЛ старше 60 лет и/или с тяжелой коморбидностью **рекомендовано** проведение полихимиотерапии по схеме CHOP (см. приложение А3.1) [31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: В ретроспективных клинических исследованиях показано, что применение стандартных режимов химиотерапии по программе CHOP-21/14 позволяет достичь 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у 35% и 29% пациентов, соответственно, при этом показатели 5- летней ОВ выше у пациентов из группы с низким IPI по сравнению с высоким риском (66% и 22% соответственно).

Больные с впервые установленным диагнозом ПТКЛ старше 60 лет чаще всего не включаются в протокол высокодозной химиотерапии. Исследования, оценивающие роль антрациклинов в лечении этой группы пациентов, остаются противоречивыми, но не позволяют на сегодняшний день исключить данную группу препаратов из терапии первой линии, в связи с чем режим CHOP остается терапией выбора. Добавление этопозида не улучшает результаты лечения пожилых пациентов в связи с высокой токсичностью схемы СНОЕР.

- Ранее не получавшим лечение пациентам с I-II стадиями экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы, назальный тип, **рекомендовано** проведение одного из следующих вариантов лечения [32]:
 - одновременная химиолучевая терапия: ЛТ СОД 50 Гр и выполнение редуцированного (2/3) курса DeVIC с последующей консолидацией – 3 курса DeVIC [33];
 - либо ЛТ СОД 40-44 Гр и еженедельное введение цисплатина ($30 \text{ мг}/\text{м}^2$), с последующей консолидацией – 3 курса VIPD [34];
 - последовательная химиолучевая терапия: ХТ по схеме VIPD с последующей ЛТ 36-44 Гр (для пожилых пациентов) [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Ранее не получавшим лечение пациентам с I-II стадиями экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы, назальный тип, при наличии противопоказаний к ХТ **рекомендовано** проведение ЛТ СОД 50-55 Гр. [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам с распространенными стадиями экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы, назальный тип, а также с неназальными формами экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы **рекомендовано** проведение химиотерапии с включением L-аспарагиназы (AspMetDex или SMILE - см. приложение А3.1), +/- ЛТ 45-50 Гр с целью индукции ремиссии [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам 18-60 лет с ПТКЛн, АИТЛ или АККЛ, а также с вненазальной или с распространенными стадиями назальной экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы, достигшим ПР после индукционной терапии, **рекомендовано** проведение стимуляции гемопоэза с мобилизацией и последующим сбором гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), после чего проведение высокодозной терапии одним из режимов кондиционирования (описание режимов – см. приложение А3.1.5) с последующей трансплантацией ГСК [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с локализованными (I-II) стадиями ПТКЛн, АИТЛ или АККЛ, ответившим на индукционную терапию (достигнута частичная ремиссия или более), которым не планируется аутоТГСК, после завершения индукционной терапии, **рекомендовано** проведение лучевой терапии на зоны исходного поражения 30-36 Гр (в случае достижения ПР после ХТ) или 40-50 Гр (в случае достижения ЧР после ХТ) с целью консолидации достигнутого противоопухолевого ответа [37,38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с анапластической Т-клеточной лимфомой, ассоциированной с грудными имплантами, **рекомендовано** хирургическое удаление импланта вместе с окружающей имплант фиброзной капсулой и любым образованием, прилежащим к капсуле [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с анапластической Т-клеточной лимфомой, ассоциированной с грудными имплантами, в случае очагового поражения паренхимы молочной железы и/или вовлечения региональных лимфоузлов **рекомендовано** проведение полихимиотерапии по схеме CHOP (см. приложение А3.1) [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *анапластическая Т-клеточная лимфома, ассоциированная с грудными имплантами, имеет индолентное течение и, как правило, характеризуется благоприятным прогнозом, поэтому агрессивные терапевтические подходы при этом заболевании не рекомендованы. В случае возникновения заболевания только в виде выпота вокруг молочной железы послеоперационное лекарственное лечение не требуется [2].*

3.2 Первая линия терапии ПТКЛ у детей и подростков до 18 лет

- Пациентам до 18 лет с АККЛ без исходного поражения ЦНС **рекомендовано** проведение полихимиотерапии по протоколу ALCL99 – предфазу и 6 альтернирующих циклов А-В-А-В-А-В (см. приложение А3.1) [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: *наличие остаточной опухоли после терапии в объеме менее 30% от исходной у детей до 18 лет не рассматривается как неудача и не подразумевает каких-либо модификаций лечения.*

- Пациентам до 18 лет с первичной ПТКЛ ЦНС **рекомендовано** проведение лечения в соответствии с рекомендациями по лечению пациентов с агрессивными нефолликулярными В-клеточными лимфомами у детей с поражением ЦНС, без применения ритуксимаба** [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

3.3 Лечение рецидивов ПТКЛ

- Пациентам с рецидивами или рефрактерными формами ПТКЛ с экспрессией CD30 **рекомендовано** проведение терапии брентуксимабом ведотином** как впервые примененного, так и повторного назначения препарата, даже если последний был применен в первую линию лечения; возможно применение в монорежиме или в сочетании с режимом химиотерапии для лечения рецидивов (см. приложение А3.1) [42,43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: *в рандомизированном проспективном ECHELON-2 при анализе эффективности было показано, что после терапии первой линии ответ на повторное лечение БВ составил 59% в группе A+CHP, а ответ на первое лечение БВ — 50% в группе CHOP.*

- Пациентам до 18 лет с поздним (продолжительность ремиссии более 1 года) рецидивом АККЛ **рекомендована** терапия #винбластином** 6 мг/м²/нед. в течение 2 лет [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с рецидивами или рефрактерными формами ПТКЛ моложе 65 лет без тяжелой коморбидности **рекомендована** консультация в специализированном центре, проводящем трансплантацию аутологичных и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, для решения вопроса о целесообразности и возможности проведения одной из этих двух процедур и о дальнейшей тактике ведения пациента [45–52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: *детям до 18 лет с ранними рецидивами АККЛ, после достижения ремиссии, показана только аллогенная ТГСК*

- Пациентам с рецидивами или рефрактерными формами ПТКЛ, за исключением пациентов, которым показана и может быть проведена терапия брентуксимабом ведотином**, **рекомендуется** проведение химиотерапии рецидива по одной из схем терапии второй линии на выбор лечащего врача либо (в случае планирования ауто- или алло-ТГСК) по рекомендации трансплантационного центра (описание режимов - см. приложение А3.1) [38]:
 - DHAP [53]
 - ESHAP [54]
 - GDP [55]
 - ICE [56]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с рецидивами или рефрактерными формами ALK-позитивной АККЛ **рекомендовано** в качестве альтернативы цитостатической терапии применение селективного ингибитора ALK (#кризотиниб** 250 мг/м² внутрь 2 раза в день до прогрессирования) [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- При рецидивах и/или рефрактерном течении ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы после системной терапии (в том числе, CHOP/CHOEPR и брентуксимаба ведотина) **рекомендуется** применение #леналидомида 25 мг ежедневно 21 день 28-дневного цикла в монорежиме [58–60].

- Пациентам с рецидивами или рефрактерными формами экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы **рекомендуется** проведение химиотерапии рецидива по одной из схем терапии второй линии на основе аспарагиназы (AspMetDex или SMILE, описание режимов - см. приложение А3.1) [61,62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с распространенными формами и не назальным типом экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы после неудач 2 линий терапии, включая режимы с цисплатином и аспарагиназой, а также с рецидивами или прогрессированием локальных форм экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы, назальный тип после лучевой и химиотерапии, **рекомендуется** применение пембролизумаба 2 мг/кг 1 раз в 3 недели или ниволумаба 40 мг 1 раз в 14 дней [63,64].

3.4 Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ПТКЛ, после 3 циклов химиотерапии и после завершения всей программы лечения, **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом (см. раздел 7.5 данных рекомендаций) [1,65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.5 Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Пациентам с ПТКЛ с массивным опухолевым поражением **рекомендуется** профилактика и лечение синдрома массивного лизиса опухоли: аллопуринол** 10 мг/кг/сут и инфузационная терапия 3 л/м²/сут с защелачиванием раствора натрия гидрокарбоната** 40–80 ммоль/л под контролем диуреза и плановым назначением фуросемида**, лабораторным контролем кислотно-основного состояния [66,67].

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

- Пациентам с ПТКЛ на фоне приема глюкокортикоидов **рекомендуется** проведение профилактики язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: язва желудка или двенадцатиперстной кишки является одним из серьёзных побочных эффектов терапии ГКС (включены в профилактику осложнений АТГ**). Механизмульцерогенного действия ГКС заключается в повышении секреции соляной кислоты в желудке, изменении качественного состава слизи, торможении регенерации поверхностного эпителия. В связи сульцерогенностью, при использовании ГКС необходимо проводить антисекреторную терапию с целью профилактики стероидных язв

По результатам мета-анализа 300 работ [69], язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцаются практически во всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса (ИПН). Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПН или блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую рН-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуodenальных язв.

В настоящее время с антисекреторной целью для профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне терапии глюкокортикоидами, применяются два класса препаратов: ингибиторы протонной помпы и блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов [70,71].

- Пациентам с ПТКЛ, получающим противоопухолевую химио- или лучевую терапию, **рекомендована** для профилактики тошноты и рвоты применение противорвотных препаратов (блокаторы 5-НТ3 серотониновых рецепторов, антагонистами NK-1 рецепторов), дексаметазона, стимуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (метоклопрамид), анксиолитиков, антипсихотических препаратов, ингибиторов протонной помпы, блокаторов Н2 гистаминовых рецепторов [72–74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: выбор метода профилактики тошноты и рвоты определяется эметогенностью режима терапии, индивидуальным порогом тошноты и рвоты, сопутствующими заболеваниями.

- Пациентам с ПТКЛ при проведении курсов химиоиммунотерапии с высоким риском фебрильной нейтропении, превышающем 20%, или с промежуточным риском ФН 10-20% с наличием факторов риска (возраст > 65 лет; тяжелые сопутствующие заболевания; почечная, печеночная недостаточность; гемоглобин менее 12 г/дл; недостаточное питание; длительная нейтропения или ФН в анамнезе; отсутствие антимикробной профилактики; ECOG ≥2; открытые раны или раневая инфекция; недавние обширные хирургические вмешательства; женский пол; химиолучевая терапия; цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга; ВИЧ инфекция) **рекомендована** первичная профилактика фебрильной нейтропении препаратами Г-КСФ группы L03AA по ATX классификации [75]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): филграстим 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24-72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей.

- Пациентам с ПТКЛ после зафиксированного ранее эпизода ФН, дозолимитирующей афебрильной нейтропении (после единственного эпизода удлинения интервалов между курсами и/или редукции дозы) **рекомендована** вторичная профилактика фебрильной нейтропении препаратами Г-КСФ группы L03AA по ATX классификации [75]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): филграстим 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24-72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления

нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей.

- Пациентам с ПТКЛ на фоне проведения химиотерапии и в межкурсовых интервалах **рекомендуется** проведение профилактики пневмоцистной пневмонии [76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: препаратом выбора для профилактики пневмоцистной пневмонии является ко-трамоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм]**, назначают по 480 мг ежедневно. Использование ко-трамоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм]** 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.

- Пациентам с ПТКЛ с планируемыми интенсивными режимами химиотерапии **рекомендуется** устанавливать центральный венозный катетер для проведения ХТ и сопроводительной терапии (см. раздел 7.11) [77].

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

- Пациентам с ПТКЛ и факторами риска тромботических осложнений с целью профилактики венозных тромбоэмбологических осложнений **рекомендуется** применение антикоагулянтов (B01 по ATX классификации), методов физического воздействия (компрессионный трикотаж, пневмомассаж конечностей) [78,79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ПТКЛ при проведении цитотоксической химиотерапии для профилактики водно-электролитных нарушений **рекомендуется** нутритивная поддержка комплексами микроэлементов для парентерального введения, растворами кристаллических аминокислот, растворами углеводов, жировыми

эмulsionями, готовыми сбалансированными смесями для перорального приёма (полимерные, олигомерные) в зависимости от вида нарушения питания [80,81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Для пациентов с ПТКЛ детородного возраста **рекомендуется** обсуждать вопрос о возможности криоконсервации спермы или ооцитов/эмбрионов перед началом терапии [82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Для пациенток с ПТКЛ – девочек и молодых женщин, у которых планируется лучевая терапия на подвздошную область, **рекомендуется** рассмотрение вопроса о необходимости гомолатеральной овариопексии для защиты яичников [83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

При проведении овариопексии нить должна быть обязательно помечена клипсой. Процедура выполняется хирургом после консультации врача-радиолога до начала лучевой терапии на поддиафрагмальную область.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Пациентам с ПТКЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: Специальных методов реабилитации при ПТКЛ не существует. Реабилитация пациентов с ПТКЛ должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические

асpekты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, физикальное обследование, прицельную рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях или КТ органов грудной полости, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов. Для пациентов, получавших антрациклины и блеомицин в сочетании с облучением средостения – исследование функции сердца (ЭКГ и ЭхоКГ) и легких (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков).

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ПТКЛ с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога/врача-детского онколога или врача-гематолога по графику, представленному в табл. 5.1, 5.2 и 5.3 [1,85,86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий:

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

Обследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
Клинический осмотр	4-8x	4-8x	4x	2x	2x	
Общий (клинический) анализ крови	4x	4x	2x	2x	2x	
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1x					Индивидуально
Ультразвуковое исследование периферических л/у, брюшной полости и малого таза	4x	4x	2x	2x	2x	
Компьютерная томография органов грудной полости и зоны исходного поражения	2x	2-1x	1x	1x	1x	
Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	1x	1x	1x	1x	1x	
Электрокардиография, эхо-кардиография		1x			1x	

Таблица 5.2. Скрининг поздних эффектов противолимфомной терапии

1 год от окончания терапии (каждые 3 мес.)	<ul style="list-style-type: none"> осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) ежемесячное самообследование молочных желез общий анализ крови + скорость оседания эритроцитов Рентгенография органов грудной клетки/компьютерная томография шеи/грудной клетки для I-II + компьютерная томография живота/таза для III-IV стадий Электрокардиография/эхо-кардиография/холтеровское мониторирование сердечного ритма, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрогены/тестостерон, гормоны щит. железы
2 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> осмотр, анализы и компьютерная томография каждые 6 мес. ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса

3 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> осмотр, анализы и компьютерная томография каждые 12 мес. ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
4 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> осмотр, анализы и компьютерная томография каждые 12 мес. ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катамнестическую службу

Таблица 5.3. Скрининг по кардиотоксическим эффектам

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

6. Организация оказания медицинской помощи

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

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

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

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

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

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

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в

медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

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

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

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

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

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

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

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

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

Показания для плановой госпитализации:

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

Показания для экстренной госпитализации:

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

Показания к выписке пациента из стационара:

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

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

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

7.1 Общие требования к морфологической диагностики лимфом

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

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

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

1. Макроскопическое описание материала, присланного для исследования; при исследовании готовых блоков и микропрепараторов в протоколе должны быть указаны количество и идентификационные номера всех присланных объектов.
2. Гистологическое описание лимфомы с указанием типа роста (диффузный, нодулярный и т. п.), характеристики клеточного состава (мелкие, крупные клетки, полиморфный состав, анапластическая, бластная/blastoidная морфология, наличие многоядерных форм, характеристика ядер), наличия реактивных и резидуальных компонентов.
3. Результаты иммуногистохимического исследования с указанием использованных антител и подробностей окрашивания, указывающих на специфический характер реакции (например, окрашивание ядер в реакциях с антителами к TdT, BCL-6, Cyclin D1; цитоплазмы – в реакциях на CD79a; гранулярная цитоплазматическая реакция - цитотоксические молекулы; окрашивание цитоплазмы или мембранны - в реакциях с антителами к CD3, тяжелым или легким цепям иммуноглобулинов; мембранны – в реакциях на CD20, CD10), интенсивность, особенности иммуногистоархитектоники. Представление результатов иммуногистохимических тестов только в виде «крестов» («плюсов») и перечня антител недопустимо.
4. Патоморфологическое заключение, сформулированное в соответствии с действующей редакцией классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2017 г.).

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

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

При наличии в общем анализе крови или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях необходимо выполнить иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики

обследования пациента. Материалом для анализа методом проточной цитометрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т. д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции лимфатических узлов.

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

При рецидиве или прогрессировании заболевания обязательно выполнение повторной биопсии и патолого-анатомического исследования пораженных лимфатических узлов или экстранодальных очагов. Повторная биопсия также показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии. Проведение повторной биопсии патологического очага является обязательным при первично-резистентном течении или рецидиве заболевания в целях подтверждения диагноза или верификации опухолевой трансформации, а также исключения второй опухоли, инфекционного процесса.

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

7.2 Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ПТКЛ

Лимфома из [с иммунофенотипом] периферических Т-лимфоцитов, неуточненная

Лимфома из периферических Т-лимфоцитов, неуточненная (ПТКЛн) представляет собой группу неходжкинских лимфом различного гистологического строения, не обладающих специфическими признаками, которые позволили бы отнести эти опухоли к любой иной из форм Т-клеточных лимфом, перечисленных в классификации ВОЗ 2017 г. Эпитет «неуточненная» подчеркивает отсутствие специфических гистологических и иммунофенотипических характеристик. Гистологическое строение ПТКЛн и клеточный состав довольно разнообразны. В опухолевом пролиферате чаще всего преобладают клетки среднего и крупного размера с ядрами неправильной формы, хроматин бывает мелкодисперсным или

гиперхромным, в крупных клетках заметны ядрышки. В части наблюдений основную массу составляют лимфоидные клетки мелкого размера. Гетерогенность пролиферата обусловлена, как правило, выраженным реактивным микроокружением (в том или ином количестве присутствуют эозинофильные гранулоциты, плазматические клетки, эпителиоидные гистиоциты).

В подавляющем большинстве случаев ПТКЛн имеет иммунофенотип CD4+/CD8-, варианты с CD4-/CD8+, CD4+/CD8+, CD4-/CD8- встречаются реже. Часто отмечается aberrантная потеря одного или нескольких пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5, CD7). Может встречаться цитотоксический фенотип (TIA-1, перфорин, гранзим B). Обычно экспрессирован β -рецептор Т-лимфоцитов (β F1) в отличие от $\gamma\delta$ Т-клеточных лимфом и NK-клеточных лимфом. В некоторых случаях часть опухолевых лимфоцитов экспрессирует CD30 (<80%), исключительно редко в сопровождении CD15+, что может создать трудности дифференциальной диагностики с классической лимфомой Ходжкина, или анапластической крупноклеточной лимфомой, ALK+ или ALK- с коэкспрессией CD15 и CD30.

С учетом особенностей гистоархитектоники, клеточного состава и иммунофенотипа опухолевых клеток выделяют варианты:

1. лимфоэпителиоидную лимфому (лимфома Леннерта) – в опухолевом пролиферате присутствуют многочисленные эпителиоидные гистиоциты, образующие кластеры, опухолевые Т-клетки обычно CD8+.
2. Первичную EBV+ нодальную Т- или NK-клеточную лимфому

В большинстве случаев гены Т-клеточных рецепторов клонально перестроены.

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома и другие лимфомы с фенотипом фолликулярных Т-хелперов

Неопухолевым аналогом ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (АИТЛ) считается субпопуляция Т-лимфоцитов с фенотипом Т-хелперов фолликулярного центра (T_{FH}). Наряду с Т-клеточными антигенами они экспрессируют маркеры, характерные для В-лимфоцитов из центра размножения фолликулов — BCL6 и CD10. Биологическая роль T_{FH} заключается в выработке хемокинов/рецепторов (CXCL13 и CXCR5), индуцирующих пролиферацию фолликулярных дендритических клеток и миграцию В-лимфоцитов в лимфатический узел за счет усиления их адгезии к эндотелию венул, что облегчает прохождение В-лимфоцитов через сосудистую стенку.

АИТЛ характеризуется полным или частичным стиранием рисунка строения лимфатического узла. Гистологическое строение АИТЛ представлено тремя морфологическими вариантами. В первом варианте (ранняя стадия АИТЛ) опухолевые клетки окружают гиперплазированные фолликулы с хорошо сформированными центрами размножения, но часто без различимой зоны мантии. Во втором варианте (интерфолликулярный рост) сохраняются заметные остатки фолликулов с проявлениями регрессии, опухолевые клетки занимают паракортикальную зону, что приводит к ее расширению. Полное или почти полное стирание рисунка строения лимфатического узла в результате вытеснения опухолевым пролифератом фолликулов характерно для третьего (диффузного) варианта гистологического строения АИТЛ.

Опухолевый пролиферат имеет полиморфный характер и состоит из Т-клеток мелкого и среднего размера, обычно имеющих светлоокрашенную или оптически пустую цитоплазму с четкими границами. Опухолевые лимфоидные клетки малочисленны (<10%) по сравнению с реактивным микроокружением: Т-клетками, эозинофильными гранулоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, характерна пролиферация фолликулярных дендритических клеток (хорошо визуализируется с помощью антитела к CD21, иногда следует дополнительно использовать антитела к CD23 или CD35), встречаются малочисленные иммунобласты. Типичным гистологическим признаком является пролиферация посткапиллярных венул, которые образуют древовидную сеть.

Опухолевые клетки экспрессируют CD3, CD4, а также CD10, BCL-6, CD279 (PD-1), CXCL13, CD278 (ICOS), т. е. имеют иммунофенотип, характерный для Т_{FH} (необходима экспрессия минимум двух из пяти перечисленных маркеров Т_{FH}). Крупные активированные клетки с морфологией центробластов/иммунобластов, входящие в состав реактивного микроокружения опухоли, имеют В-клеточный фенотип и могут содержать вирус Эпштейна-Барр. В редких случаях эти клетки становятся источником трансформации в EBV-позитивную В-клеточную крупноклеточную лимфому.

Фолликулярная Т-клеточная лимфома характеризуется нодулярным/фолликулярным типом роста довольно однообразного пролиферата из лимфоидных клеток средних размеров, чем создает большое сходство с фолликулярными В-клеточными лимфомами. Другой вариант строения фолликулярной Т-клеточной лимфомы имеет сходство с прогрессивно

трансформированными фолликулами в лимфатическом узле. Фенотип опухолевых лимфоцитов соответствует Т_{FH}: CD3, CD4, CD10, BCL-6, CD279 (PD-1), CXCL13, CD278 (ICOS). От АИТЛ отличается отсутствием как пролиферирующих венул с высоким эндотелием, так и развитой сети фолликулярных дендритических клеток за пределами фолликулов. Есть описания случаев с несколькими биопсиями, выполненными в разное время, где строение опухоли за время наблюдения меняется с фолликулярной Т-клеточной лимфомы на типичную АИТЛ и наоборот.

Часть лимфом, которые ранее считались лимфомами с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненными, имеют фенотип Т_{FH} и некоторые черты строения АИТЛ. В первую очередь это относится к росту опухолевого пролиферата в Т-зоне (морфологический эквивалент лимфомы Т-зоны), но без значительного неопухолевого реактивного компонента, разветвленных посткапиллярных венул и развитой сети фолликулярных дендритических клеток. Эти опухоли получили название лимфом с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов и в классификации ВОЗ 2017 г. определены как самостоятельная клинико-морфологическая (нозологическая) форма.

Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), ALK-позитивная чаще всего образована крупными атипичными лимфоидными клетками с хорошо развитой цитоплазмой с перинуклеарным эозинофильным включением (в зоне Гольджи) и полиморфными ядрами, среди которых можно обнаружить бобовидные и подковообразные формы. Кроме «тиpичного» варианта АККЛ, ALK+ из крупных клеток, встречаются лимфо-гистиоцитарный, мелкоклеточный, ходжкиноподобный (напоминающий лимфому Ходжкина с нодулярным склерозом), гипоклеточный варианты. На ранних стадиях заболевания опухоль поражает лимфатический узел частично, нередко отмечается рост опухолевых клеток в краевом и промежуточных синусах.

Важнейшим критерием диагностики АККЛ, ALK+ является интенсивная экспрессия CD30 на мембране и в зоне Гольджи крупных опухолевых клеток. Мелкие опухолевые клетки могут экспрессировать CD30 слабее или даже быть негативными. В опухолевых клетках выявляется один или более Т-клеточных антигенов – CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, хотя возможна потеря экспрессии части или даже всех этих антигенов. До 30-50% опухолей по данным иммуногистохимического исследования

имеет «нулевой» фенотип. В клетках большинства АККЛ, ALK+ обнаруживается экспрессия EMA, CD25, CD43, цитотоксических молекул TIA-1, гранзима В и перфорина.

Экспрессия ALK происходит чаще всего в результате синтеза химерного белка ALK-NPM — продукта химерного гена, который образуется в результате транслокации участков хромосом 2 и 5. Локус p23 на хромосоме 2 кодирует киназу анапластической лимфомы (ALK), а локус q35 5-й хромосомы содержит ген нуклеофосмина (NPM1), кодирующий кислый фосфопротеин, который локализуется в ядре и в зоне расположения ядрышковых организаторов. Транслокация t(2;5) чаще всего сопровождается экспрессией ALK-протеина в ядре и цитоплазме крупных опухолевых клеток и ядрах мелких клеток. При других вариантах транслокации, когда партнером ALK при образовании химерного гена становятся другие гены, а не NPM1, в иммуногистохимических реакциях чаще всего окрашивается только цитоплазма или реже — цитоплазматическая мембрана.

Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная

Этот клинико-морфологический вариант Т-клеточной CD30-позитивной лимфомы отличается от АККЛ, ALK+ генетическими аномалиями, которые не затрагивают ген ALK, и отсутствием по этой причине экспрессии химерного ALK-протеина. Морфологическое строение и иммунофенотипические характеристики АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK- практически одинаковы. В классификации ВОЗ 2017 г. их считают самостоятельными нозологическими формами на основании существенных клинических отличий (медиана возраста пациентов с АККЛ, ALK- больше, клиническое течение более агрессивное). Некоторые генетические аномалии, встречающиеся в значительной части случаев АККЛ, ALK- (например, перестройки DUSP22 или TP63), никогда не обнаруживались при АККЛ, ALK+, хотя отмечены в некоторых случаях лимфомы из периферических Т-лимфоцитов, неуточненной. АККЛ, ALK- с перестройкой TP63 имеют плохой прогноз, в случаях с перестройкой DUSP22 прогноз хороший, а при отсутствии этих перестроек прогноз промежуточный.

Экстранодальная NK/T-клеточная лимфома, назальный тип

NK/T-клеточная лимфома, назальный тип – опухоль, аналогом которой считают активированные NK-клетки или цитотоксические Т-лимфоциты. Название

«назальный тип» обусловлено частой первичной локализацией опухоли в срединных структурах лицевого черепа. Опухоль также часто поражает кожу, легкие, тонкую кишку, почки. Лимфома характеризуется диффузным ростом, нередко в сочетании с ангиоцентрическим (инфилтрация сосудистой стенки) и ангиодеструктивным (разрушение сосудов) компонентами. Поражение кровеносных сосудов приводит к массивным ишемическим некрозам ткани опухоли. Эти морфологические особенности могут привести к ошибочной диагностике грануллематоза с полиангиитом. Опухоль характеризуется экспрессией CD2, CD3 (клон ε, цитоплазматическая), CD56+/-, TIA-1+, гранзим B+, перфорин+; отсутствует экспрессия CD4, CD5, CD8, CD16, CD57. Для опухоли типична ассоциация с вирусом Эпштейна-Барр. Обнаружение вируса методом гибридизации *in situ* (CISH EBER) в большинстве опухолевых клеток необходимо для диагноза этой лимфомы. Иммуногистохимическое исследование экспрессии антигена латентного мембранныго протеина вируса Эпштейна-Барр LMP-1 недостаточно, поскольку в клетках NK/T-клеточных лимфом назального типа этот белок обычно отсутствует.

Т-клеточные лимфомы с преимущественным поражением кишечника

Категоризация Т-клеточных лимфом с преимущественным поражением тонкой кишки претерпела изменения в классификации ВОЗ 2017 г. Как самостоятельные нозологические формы в ней рассматриваются Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (ЭАТЛ), и мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома (МЭИТЛ). Последняя ранее обозначалась как ЭАТЛ 2-го типа.

ЭАТЛ — опухоль из интрапителиальных Т-лимфоцитов с преимущественным поражением тонкой кишки. Она встречается у пациентов с целиакией, отличается агрессивным течением и плохим прогнозом. При макроскопическом исследовании обычно обнаружаются многочисленные изъязвленные узлы и бляшки на слизистой оболочке кишки, структуры и реже — объемные экзофитные образования. Часто поражены брыжейка и лимфатические узлы в ней.

Гистологически ЭАТЛ представляет собой полиморфный пролиферат с большим количеством крупных клеток с округлыми или неправильной формы ядрами, часто везикулярного типа, и хорошо выраженным ядрышками. Цитоплазма опухолевых клеток довольно широкая, бледно окрашенная. Характерны ангиоцентрический и ангиоинвазивный рост и, как следствие, возникновение

распространенных зон некроза, обнаруживается значительная примесь клеток реактивного происхождения (T-клеток, гистиоцитов, эозинофильных лейкоцитов). Опухолевые лимфоидные клетки обычно CD3+, CD5-, CD7+, CD4-, CD8-/, CD56- и CD103+, экспрессируют цитотоксические молекулы (TIA-1, гранзим В, перфорин). Варианты крупноклеточного строения почти всегда CD30+.

МЭИТЛ не имеет определённой связи с целиакией. Эта лимфома чаще поражает тощую кишку, чем подвздошную, может распространяться на желудок (5% случаев). Опухоль представляет собой мономорфный пролиферат из клеток мелких и средних размеров, с округлыми ядрами, содержащими конденсированный хроматин и незаметные ядрышки. Цитоплазма умеренно широкая, светлая. Фенотип характеризуется экспрессией CD3, CD8, CD56 и отсутствием CD5. Из цитотоксических молекул обнаруживается TIA-1, а гранзим В и перфорин выявляются непостоянно. Чувствительным и специфичным маркером с ядерной экспрессией в клетках МЭИТЛ является MATK.

Т-клеточные лимфомы желудочно-кишечного тракта, диагностические характеристики которых не соответствуют ЭАТЛ или МЭИТЛ, получили название «Т-клеточная интестинальная лимфома, неуточненная», с оговоркой, что это не определенная нозологическая форма, а диагностическое определение. Его применение может быть оправдано в некоторых ситуациях, например, когда биопсийный материал неадекватный или данные иммуногистохимического исследования неполные.

Индолентное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание желудочно-кишечного тракта — результат клональной пролиферации лимфоидных Т-клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, преимущественно - тонкой или толстой кишки (чаще). Лимфоидные клетки занимают собственную пластинку слизистой оболочки и подслизистую основу, но в эпителий не проникают. Лимфоидный инфильтрат чаще характеризуется иммунофенотипом: CD3+, CD8+, TIA+, гранзим В-, перфорин-. Течение процесса индолентное, но без ответа на цитостатическую терапию.

7.3 Стадирование нодальных ПТКЛ

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

Таблица 7.3.1. Стадирование лимфом по Ann Arbor (модификация Лугано, 2014) [9]:

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

Комментарии: миндалины, кольцо Вальдебера, селезенка относятся к нодальным образованиям

7.4 Определение групп риска ПТКЛ

Для анализа индивидуального риска раннего прогрессирования используются международный прогностический индекс IPI и скорректированный по возрасту aaIPI (табл. 7.4.1) [87], которые не потеряли своего значения в условиях современных программ лечения. Также могут применяться предиктивные модели, разработанные для периферических Т-клеточных лимфом и демонстрирующих зависимость прогноза от других факторов: вовлечения костного мозга (индекс PIT) [88], индекса пролиферативной активности опухоли - Ki-67 (индекс mPIT) [89].

Таблица 7.4.1.

Прогностические индексы, применяемые у пациентов с ПТКЛ

Прогностический индекс	Факторы риска	Категория риска
IPI	- Возраст > 60 лет	Низкий (0-1 фактор)

	<ul style="list-style-type: none"> - $ECOG \geq 2$ - <i>Повышение ЛДГ</i> - <i>Стадия III-IV</i> - <i>>1 экстраподальной зоны поражения</i> 	<table border="1"> <tr> <td>Низкий промежуточный (2 фактора)</td></tr> <tr> <td>Высокий промежуточный (3 фактора)</td></tr> <tr> <td>Высокий (4-5 факторов)</td></tr> </table>	Низкий промежуточный (2 фактора)	Высокий промежуточный (3 фактора)	Высокий (4-5 факторов)
Низкий промежуточный (2 фактора)					
Высокий промежуточный (3 фактора)					
Высокий (4-5 факторов)					
aaIPI (для пациентов моложе 60 лет)	<ul style="list-style-type: none"> - $ECOG \geq 2$ - <i>Повышение ЛДГ</i> - <i>Стадия III-IV</i> 	Низкий (0 факторов)			
		Низкий промежуточный (1 фактор)			
		Высокий промежуточный (2 фактора)			
		Высокий (3 фактора)			
PIT (для ПТКЛн)	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Возраст > 60 лет</i> - $ECOG \geq 2$ - <i>Повышение ЛДГ</i> - <i>Вовлечение костного мозга</i> 	Низкий (0 факторов)			
		Низкий промежуточный (1 фактор)			
		Высокий промежуточный (2 фактора)			
		Высокий (3-4 фактора)			
mPIT	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Возраст > 60 лет</i> - $ECOG \geq 2$ - <i>Повышение ЛДГ</i> - $Ki67 \geq 80\%$ 	Низкий (0 факторов)			
		Низкий промежуточный (1 фактор)			
		Высокий промежуточный (2 фактора)			
		Высокий (3-4 фактора)			

7.5. Оценка ответа на лечение при лимфомах

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 году [65].

Полная ремиссия (ПР):

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

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

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

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.
2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.

Частичная ремиссия (ЧР):

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.

2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.
3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация

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

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

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

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

Костная система.

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

Спинной мозг.

У детей до шести лет ЦНС проходит процесс созревания и поэтому она особенно радиочувствительна. Максимальная доза на шейный отдел спинного мозга

не должна превышать 20 Гр. Следует избегать доз больше 30 Гр на спинной мозг, и индивидуальное планирование должно быть направлено на минимизацию дозы на спинной мозг без влияния на запланированную дозу в мишени.

Легкие.

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

Сердце.

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

Молочные железы.

Поздних неблагоприятных детерминированных эффектов на полностью развитые молочные железы не следует ожидать. В то же время, неразвитые ювенильные молочные железы обладают высокой радиочувствительностью. После облучения неразвитой молочной железы в дозе от 5 до 10 Гр, может возникнуть гипоплазия или аплазия всей молочной железы или ее части в подростковом возрасте.

Почки.

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

Печень.

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

Щитовидная железа.

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

Яички.

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

Яичники.

После накопленной дозы 5-10 Гр в яичниках индуцируется гибель клеток ооцитов, что приводит к бесплодию. Эндокринная недостаточность возникает после достижения более высоких доз (около 10-15 Гр). В таких случаях может потребоваться заместительная гормональная терапия в зависимости от гормонального статуса в пубертатный период. Чтобы избежать нарушения функции яичников, по крайней мере один яичник должен быть защищен от действия в том числе и рассеянного излучения. Рекомендуется рассмотреть оперативное выведение яичников из полей предполагаемого облучения (овариопексия).

Вторичные опухоли

Лучевая терапия в детском возрасте увеличивает риск развития широкого спектра вторичных опухолей. Наиболее часто встречается рак молочной железы у женщин, которым в детском возрасте проводилась лучевая терапия на область средостения и подмышечные области. В связи с этим рекомендуется регулярное обследование молочных желез на выявление рака у женщин старше 25 лет или через

8 лет после проведения ЛТ. После облучения шейных лимфоузлов повышается риск развития опухолей, в т. ч. злокачественных, щитовидной железы.

7.7. Инфузионная терапия у пациентов с агрессивными лимфомами

Виды инфузионных растворов

Кристаллоиды и коллоиды – два основных типа растворов, которые используются для ИТ в медицине. Кристаллоиды (ATX B05BB – растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) – это растворы солей и глюкозы, которые могут легко премещаться за пределы сосудистого русла посредством диффузии в отличие от коллоидов, представляющие собой растворы крупных молекул (гидроксиэтилкрахмала** (ГЭК), альбумина человека**), благодаря которым после инфузии преимущественно остаются в русле и увеличивают коллоидно-осмотическое давление, тем самым удерживая жидкость в просвете сосуда. Однако коллоидные растворы (ATX B05AA – кровезаменители и препараты плазмы крови, в частности растворы ГЭК** первого и второго поколения) обладают более широким спектром побочных эффектов: нефротоксичность, способность вызывать гипокоагуляцию. Поэтому высокая способность удерживать жидкость в сосудистом русле в сочетании с потенциальной опасностью у коллоидов против низкой коллоидно-осмотической способности и относительной безопасности кристаллоидов являются предметом спора в выборе наилучшего типа раствора для инфузии. Но коллоиды и кристаллоиды не являются взаимоисключающими растворами, а используются в различных клинических ситуациях. Преимущественно для поддерживающей ИТ и при коррекции дегидратации в результате потери жидкости с перспирацией, лихорадкой, диареей, когда обезвоживаются все жидкостные пространства организма (сосудистое русло, интерстиций, внутриклеточная жидкость) используют сбалансированные кристаллоидные растворы. В экстренных ситуациях, например при массивном кровотечении (гиповолемия), когда требуется быстрое восполнение объема циркулирующей крови для поддержания гемодинамики и, соответственно, доставки кислорода тканям, используют комбинацию коллоидных и кристаллоидных растворов.

Изотонический 0,9% раствор натрия хлорида** (0,9% NaCl), который исторически принято было называть физиологическим, таковым не является. Это связано с его высокой концентрацией ионов натрия 154 ммоль/л и хлорида 154 ммоль/л, что выше, чем в плазме здорового человека (см. таб. 1), и с отсутствием

буфера. Поэтому инфузия изотонического раствора хлорида натрия может привести к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу с развитием хлорид-индуцированного спазма почечных капилляров с последующей острой почечной недостаточностью [90,91].

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

Сбалансированные кристаллоидные растворы (ATX B05BB – Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (таб.1)) обладают меньшим количеством побочных эффектов за счет снижения концентрации ионов натрия и добавления буфера в раствор, что частично решает проблемы периферических отеков: низкая концентрация ионов натрия в растворе не создает градиент для диффузии воды из внутриклеточного пространства, как это происходит при использовании 0,9% натрия хлорида, а находящийся в растворе буфер предотвращает развитие ацидоза. Однако натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид+Натрия лактат] является гипоосмолярным – 256 ммоль/л, что делает его непригодным для использования у пациентов с отеком головного мозга. В настоящее время натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид+Натрия лактат] успешно применяется для коррекции гипернатриемии, инфузационной терапии во время лечения сепсиса, панкреатита и др.

Следует помнить, что у пациентов с циркуляторным шоком (тканевой гипоксией) и с заболеваниями печени лактат из раствора не будет метаболизироваться в анаэробных условиях до бикарбоната, что может приводить к гиперлактатемии. Следует ограничивать проведение ИТ натрия лактата раствором сложным [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид+Натрия лактат] у пациентов с циркуляторным шоком. Необходимо с осторожностью использовать натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид+Натрия лактат] для разведения эритроцитарной массы, так как находящийся в растворе кальций может связать цитрат (антикоагулянт для компонентов крови) и вызвать образование сгустков крови в пакете с компонентами крови.

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

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

Растворы декстрозы** в настоящее время для инфузационной терапии практически не применяются. Это связано как с побочными эффектами – гипергликемия и повышение концентрации лактата крови, так и с низкой волемической активностью 5% раствора декстрозы**: при инфузии 1000 мл 5% раствора глюкозы только 100 мл остается в сосудистом русле, объем жидкости в интерстициальном пространстве увеличивается на 250 мл, 650 мл раствора перемещается во внутреклеточное пространство.

Таблица 7.7.1. Кристаллоидные растворы (ATX B05BB – Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс)

Компоненты	Плазма	0,9% NaCl**	Натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия	Калия хлорид+Магния хлорид+Натрия ацетат+Натрия глюконат+Натрия хлорид
------------	--------	-------------	--	--

			хлорид+Натрия лактат]	
Натрий (ммоль/л)	135-145	154	130	140
Хлорид (ммоль/л)	98-106	154	109	98
Калий (ммоль/л)	3,5-5,0	-	4	5
Кальций (мг/дл)	3,0-4,5	-	4	-
Магний (ммоль/л)	0,7-1,2	-	-	3
Буфер (ммоль/л)	HCO-3 (22-28)	-	Лактат (28)	Ацетат (27) Глюконат (23)
Оsmолярность (мOsm/л)	290	308	273	295

Показания к проведению инфузионной терапии

Основные показания для инфузионной терапии у пациентов с агрессивными лимфомами:

- Дегидратация, причинами которой могут быть диарея, перспирация (вследствие лихорадки), рвота, алиментарная недостаточность.
- Гиповолемия или дефицит объема циркулирующей крови (например, при кровотечении у гематологических пациентов).
- Проведение форсированного диуреза для профилактики синдрома лизиса опухоли.
- Проведение терапевтической гемоделюции (для лечения ишемических и тромботических осложнений).
- Коррекция электролитных нарушений.
- Дезинтоксикационная терапия.

Выбор инфузионных растворов [92]

Сбалансированные полиелектролитные растворы применяются для коррекции дегидратации, форсированного диуреза, терапевтической гемоделюции.

Коллоидные растворы (ATX B05AA – кровезаменители и препараты плазмы крови), используются в сочетании с кристаллоидными для коррекции гиповолемии. Допустимо использовать только кристаллоидные растворы для коррекции гиповолемии легкой степени.

Для разведения лекарственных препаратов используется 0,9% раствор натрия хлорида**, что исключает выпадения солей кальция в приготовленном растворе.

Объем инфузионной терапии определяется клиническими показаниями.

Алгоритм действия врача

- Определение показаний для инфузионной терапии.
- Выбор инфузионного раствора в зависимости от показаний.
- Оценка волемического статуса пациента (оценка частоты сердечных сокращений, артериального давления, тургора кожи, влажности слизистых, темпа диуреза и др.). Центральное венозное давление (ЦВД) не является единственным показателем волемического статуса больного и часто может не отражать истинное состояние. Так, у больного с легочной гипертензией и гиповолемией ЦВД может превышать нормальные значения.
- Обеспечение сосудистого доступа. Проведение инфузионной терапии и оценка ее эффекта (частота сердечных сокращений, артериальное давление, тургор кожи, влажность слизистых, темп диуреза и др.).

7.8. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у гематологических пациентов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов гематологическим пациентам проводят с целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежезамороженная плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, факторы свертывания крови (B02BD по ATX классификации),

ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза (B02A по АТХ классификации). 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 эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭСК)

Необходимые исследования до трансфузии

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

- определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор);
- определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy;
- определение содержания аллоиммунных антител к антигенам гранулоцитов с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов.

При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов Сс, Е, Kell, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов Сс, Е, Kell 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, CW.

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентом, имеющим:

- посттрансфузионные осложнения в анамнезе
- беременность
- рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе
- 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:

Перед трансфузией клеточных компонентов донорской крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов) - общий (клинический) анализ крови

Перед трансфузией СЗП, криопреципитата и криосупернатантной плазмы - коагулограмма (ориентировочное исследования системы гемостаза).

Показания к переливанию ЭСК

Пациентам с хронической анемией переливание показано при уровне гемоглобина < 60 г/л. В данном случае переливание донорских эритроцитов проводится только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии.

Пациентам с сепсисом, ишемической болезнью сердца (в том числе, инфарктом миокарда, стенокардией напряжения), миокардитом и другими кардиопатиями трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина < 100 г/л.

Пациентам старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л.

Беременным пациенткам с заболеваниями системы крови рекомендовано обеспечивать уровень гемоглобина в крови не менее 80 г/л.

Кровопотеря, составляющая 15—30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваний.

Уровень гемоглобина ниже 70—90 г/л при активном кровотечении.

Уровень гемоглобина < 100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов.

Рекомендуется соблюдение формулы 1:1:1, обозначающей должное соотношение эритроцитов, СЗП и тромбоцитов.

Трансфузии концентрата тромбоцитов

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет $10 \times 10^9/\text{л}$ при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например установка центрального венозного катетера (ЦВК), являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови $20-30 \times 10^9/\text{л}$ и ниже, а перед лумбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до $50 \times 10^9/\text{л}$.

При некоторых гематологических заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском геморрагических осложнений, пороговый уровень тромбоцитов должен быть увеличен. У беременных пациенток с опухолевыми гематологическими заболеваниями пороговый уровень тромбоцитов составляет $30 \times 10^9/\text{л}$.

Переливание тромбоцитов не показано при тромбоцитопении иммунного генеза, за исключением случаев, когда оно необходимо по жизненным показаниям при

развившемся кровотечении. При тромбоцитопатиях трансфузия тромбоцитов также рутинно не показана, и осуществляется только в неотложных ситуациях: при массивных кровотечениях, операциях, родах.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с профилактической целью приведены в табл. 7.8.1.

Таблица 7.8.1. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза	Менее $20 \times 10^9/\text{л}$	При синдроме повышенного потребления тромбоцитов* данный порог необходимо повысить
Установка ЦВК	Менее $30 \times 10^9/\text{л}$	-
Люмбальная пункция	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	-
Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется массой тела пациента, а количество трансфузий — объемом операции
Беременные	Менее $30 \times 10^9/\text{л}$	-
Пациенты с ОПЛ	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	-
ДВС-синдром	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Как часть основной терапии ДВС- синдрома

* Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. 7.8.2).

Таблица 7.8.2. Шкала кровотечений по ВОЗ

1 степень (не требует трансфузии)
Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта Петехии менее 2 мм Пурпуре менее 2,54 см в диаметре Экхимозы (очаги менее 10 см в диаметре) Ротоглоточные кровотечения Кровоизлияния в конъюнктиву Носовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательства Аномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки)
2 степень (в основном не требуют трансфузии)
Экхимозы (более 10 см в диаметре) Гематомы Носовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампонады Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения Аномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки) Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровью Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния
3 степень (требуют трансфузии)
Мелена Рвота с кровью Кровохарканье Гематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания Аномальные маточные кровотечения Стул с кровью Носовое кровотечение Ротоглоточное кровотечение

Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани
4 степень (требуют трансфузии)
Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зрения
Нефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикой
Фатальные кровотечения вне зависимости от источника

Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета $50-70 \times 10^9$ тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или $200-250 \times 10^9$ тромбоцитов на 1 м² поверхности тела реципиента.

Оптимальная доза для лечебных трансфузий — спорный вопрос; на основании общего консенсуса, терапевтические трансфузии должны увеличить количество тромбоцитов до уровня, обеспечивающего адекватный гемостаз.

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов

Клиническими критериями эффективности трансфузии концентрата тромбоцитов являются прекращение или уменьшение выраженности спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых.

Лабораторными критериями эффективности переливания тромбоцитов являются увеличение количества циркулирующих тромбоцитов — абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ) или скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ) через 1 час и 18-24 ч после окончания трансфузии, а также показатели максимальной амплитуды на тромбоэластограмме.

Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил $10 \times 10^9/\text{л}$ от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ): СПТ = (АПТ × площадь поверхности тела, м²) / количество перелитых тромбоцитов × 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.

Трансфузии СЗП

Показания к переливанию СЗП:

- Экстренная реверсия действия антагонистов витамина К (группа В01АА по АТХ классификации); переливают СЗП из расчета 5-8 мл/кг.
- Коррекция геморрагического синдрома при увеличении (> 1,5 раз по сравнению с нормой) протромбинового времени или АЧТВ.
- Возмещение объема при проведении плазмафереза.
- Показания к переливанию криопреципитата
- Гипофибриногенемия (< 1 г/л).
- Периоперационный период или массивные кровотечения при уровне фибриногена < 1,5 г/л.

Расчетная доза криопреципитата составляет 1 ед на 5 кг массы тела пациента или 15—20 ед при массе тела 70 кг. В 1 единице содержится: фибриногена не менее 140 мг, FVIII — не менее 70 МЕ.

Качество компонентов крови, применяемых при сопроводительной терапии гематологических пациентов

При гематологических заболеваниях с известными показаниями к неоднократным трансфузиям компонентов крови (лейкозы, лимфомы, миелодиспластические синдромы, апластическая анемия и др), с целью профилактики нежелательных реакций и осложнений, связанных с трансфузиями, рекомендуется использование компонентов крови со следующими характеристиками:

- лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до 1×10^6 клеток;
- облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25-50 Гр);
- ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов;
- после исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.

С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:

- инактивация патогенов в концентрате тромбоцитов;

- применение добавочных растворов для замещения донорской плазмы в концентрате тромбоцитов;
- расширение спектра тестируемых маркеров вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус гепатита В, Т-лимфотропный вирус человека и другие).

Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией приведены в табл. 7.8.3.

Таблица 7.8.3. 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 <i>transfusion associated circulatory overload</i>)	Перегрузка объемом	Симптоматическая терапия отека легких	
Острое обусловленное трансфузией повреждение легких (синдром TRALI, от <i>transfusion-related acute lung injury</i>)	Наличие донорских антилейкоцитарных антител в крови реципиента	Глюкокортикоиды Симптоматическая терапия отека легких	Обязательные: прицельная рентгенография органов грудной клетки Дополнительные: определение содержания антилейкоцитарных антител, определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови
Одышка, связанная с трансфузией	Острый респираторный дистресс-синдром,	Симптоматическая терапия	

(синдром TAD, от transfusion-associated dyspnea)	развивающийся в течение 24 часов после трансфузии		
Аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок и др.)	Крапивница: наличие антител к белкам плазмы	Антигистаминные средства системного действия (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 кардиотонических препаратов (исключая сердечные гликозиды)	
Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (FNHTR, от febrile non-hemolytic transfusion reaction)	Секреция цитокинов иммунокомпетентными клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38°C	Антигистаминные средства системного действия (клемастин 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием) Наркотические анальгетики Глюкокортикоиды	Обязательные: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность; Дополнительные: определение содержания антилейкоцитарных антител, определение содержания антитромбоцитарных антител, определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови
Острый гемолиз (AHTR, от acute hemolytic	Иммунная реакция: наличие у реципиента антител	Глюкокортикоиды Форсированный диурез проводится	Обязательные: исследование уровня свободного

transfusion reaction)	к аллоантителам эритроцитов донора (ABO, резус-фактор и другая несовместимость)	до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	гемоглобина в плазме крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, обнаружение гемоглобина в моче, определение гемосидерина в моче Дополнительные: прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
	Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами		Обязательные: исследование уровня свободного гемоглобина в плазме крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, обнаружение гемоглобина в моче, определение гемосидерина в моче
Отсроченный гемолиз (DHTR, от delayed hemolytic transfusion reaction)	Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантителам эритроцитов донора Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии	Глюокортикоиды Форсированный диурез; проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Обязательные: исследование уровня свободного гемоглобина в плазме крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, обнаружение гемоглобина в моче, определение гемосидерина в моче; прямой

			антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
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: прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
Посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (TA-GVHD, от transfusion-associated graft-versus-host-disease)	<p>Введение иммунокомпетентных клеток донора (Т-лимфоцитов) иммунокомпрометированному реципиенту приводит к их пролиферации и дифференцировке в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены I и II классов (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг)</p> <p>Характерны кожная эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией</p> <p>Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии</p>	Глюкокортикоиды	<p>Обязательные:</p> <p>общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, свободный и связанный билирубин), коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи (при наличии кожной эритемы)</p> <p>Дополнительные:</p> <p>молекулярно-генетическое исследование химеризма кроветворения после неродственной трансплантации</p>

			костного мозга, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)
Посттрансфузионная пурпур (PTP, от post-transfusion purpura)	Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-НРА) через 5—12 дней после трансфузии, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом	Глюокортикоиды	Обязательные: общий (клинический) анализ крови, определение содержания антилейкоцитарных антител Дополнительные: определение содержания антитромбоцитарных антител
Другие	Септический шок при переливании инфицированного компонента крови	Антибактериальная терапия широкого спектра действия, противошоковая терапия	Обязательные: Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность
	Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов	Железосвязывающие препараты (деферазирокс**, 15—20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием)	Обязательные: исследование уровня ферритина в крови 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 реакций и осложнений можно определить по шкале, приведенной в табл. 7.8.4.

Таблица 7.8.4. Шкала степени тяжести реакции или осложнения

Категория	Определение
0	Реакции и осложнений нет

1	Легкой степени: температура < 38С, 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. 7.8.5.

Таблица 7.8.5. 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 [93]
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 [93]

В. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов с реакциями или осложнениями на в анамнезе		
Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести		
Аллергические реакции легкой степени	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
Аллергические реакции средней тяжести (протекающие без нарушений гемодинамических и вентиляционных показателей)	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
Тяжелые аллергические реакции (протекающие с нарушением гемодинамических и вентиляционных показателей)	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина 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 глюкокортикоидов следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу). Уменьшение скорости трансфузии.
Однократная гипертермическая фебрильная негемолитическая реакция (ФНР) в анамнезе		
Одночная ФНР в анамнезе	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% #кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно [94]
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 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 [94]. При сохраняющихся ФНР, несмотря на добавление антигистаминных средств системного действия препаратов, дополнительно за 60 минут до трансфузии ввести 250-650 мг #парацетамола в 250 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно [94] (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 [94]
Протекающие с потрясающим ознобом	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% #кальция глюконата** и 2 мл #клемастина 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 [94]. В случае сохранения тяжелых реакций возможно дополнительное введение 0,5-1 мл 2% тримеперицина** в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (до или параллельно с трансфузией). Возможно разовое применение глюокортикоидов** (следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу). Уменьшение скорости трансфузии.
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% #кальция глюконата** и 2 мл #клемастина 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 [94]
Отсроченная серологическая трансфузационная 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 трансфузционная реакция	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% #кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно [94].
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 [94]
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 [94]. При высоком риске дальнейшего усиления иммунного гемолиза следует индивидуально рассмотреть возможность введения глюокортикоидов.

	Концентрат тромбоцитов, свежезамороженная плазма, криопреципитат, криосупернатант	10 мл 10% #кальция глюконата** в 500 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно [94]
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 [94]
Посттрансфузионная пурпурा: наличие антилейкоцитарных и (или) специфических антитромбоцитарных антител, рефрактерность к трансфузиям тромбоцитсодержащих сред		
Посттрансфузионная пурпурा	Индивидуально подобранный концентрат тромбоцитов методом адгезии на твердой фазе / в лимфоцитотоксическом teste	10 мл 10% #кальция глюконата** и 2 мл #клемастина 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 [94]
	Концентрат тромбоцитов с невозможностью проведения индивидуального подбора	10 мл 10% #кальция глюконата** и 2 мл #клемастина 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 [94]. Индивидуально рассмотреть возможность разового введения глюкокортикоидов с целью снижения дальнейшей аллоиммунизации и уменьшения выраженности возможной посттрансфузионной реакции или осложнений на данную трансфузию (следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу).
	Другие компоненты донорской крови	10 мл 10% #кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно [94]

* Предшествующие реакции и осложнения, связанные с трансфузией донорской крови и (или) ее компонентов, не влияющие на объем последующей премедикации при проведении трансфузионной терапии:

- иммунные:
 - обусловленное трансфузией острое повреждение легких
 - обусловленная трансфузией одышка
- неиммунные:

- обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка
- посттрансфузионная гипертензия
- острый неиммунный гемолиз
- септический шок
- хроническая перегрузка железом

Решение вопроса о введении глюкокортикоидов 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. Глюкокортикоиды 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 (ПА). 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 человека** и раствором натрия хлорида** 0,9%.

Соотношение раствора 5% альбумина человека** и раствора натрия хлорида** 0,9% 1:1 при уровне общего белка \geq 65г/л:

- альбумин человека** 5% – (500мл-1000мл) в среднем 800 мл;
- раствор натрия хлорида** 0,9% в среднем 800 мл (500-1000 мл).

Методические аспекты проведения ПА при тромбоцитопении, рефрактерной к трансфузиям концентрата тромбоцитов:

При наличии глубокой тромбоцитопении ($\leq 20 \times 10^9/\text{л}$) перед началом проведения процедуры ПА необходимо провести трансфузию 4-6 доз тромбоцитов, заказать концентрат тромбоцитов для трансфузии после окончания процедуры ПА.

После проведённой процедуры ПА уровень общего белка плазмы должен быть $\geq 50 \text{ г/л}$; если уровень общего белка плазмы будет меньше, то требуется дополнительное введение альбумина.

После каждого 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 + раствором 5% альбумина человека** и раствором натрия хлорида** 0,9%.

Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина человека** и раствора натрия хлорида** 0,9% 1:1 при уровне общего белка $\geq 65 \text{ г/л}$:

- СЗП – в среднем 500 мл (500-1000 мл);
- Альбумин человека** 5% 200-300мл (10-15 г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500-1000 мл).

Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида** 0,9% составляет 2:1 при уровне общего белка $\leq 55 \text{ г/л}$:

- СЗП – в среднем 800 мл (500-1000 мл);
- Альбумин человека** 5% 200-300 мл (10-15 г);
- Раствор натрия хлорида** 0,9% – в среднем 500мл (500-1000мл).

7.9. Протоколы выполнения аспирационного и биopsийного 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 чреспошной 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 стерелизируемой 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 [95]:

- дифференциальная диагностика онкогематологических заболеваний
- оценка состояния миелопоэза при цитопении (одно-, двухростковой или панцитопении) невыясненной этиологии

- оценка состояния миелопоэза при наличии незрелых клеток в периферической крови, особенно бластов;
- дифференциальная диагностика при лихорадке неясного генеза в сочетании с увеличением размеров селезенки и/или лимфоузлов или без их увеличения;
- мониторинг эффективности лечения заболеваний системы крови;
- оценка восстановления гемопоэза после трансплантации гемопоietических стволовых клеток (ТГСК);

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 биopsийного исследования костного мозга (трепанобиопсии) [95]:

- диагностика и определение распространенности (стадии) при первичной диагностике и/или при рецидиве заболевания, а также оценка эффективности терапии при различных онкогематологических заболеваниях;
- мониторинг эффективности лечения или оценки прогрессирования заболеваний системы крови;
- оценка миелопоэза до и после выполнения трансплантации костного мозга / гемопоietических стволовых клеток (ТКМ / ТГСК);
- Оценка состояния миелопоэза при цитопении, тромбоцитозе, лейкоцитозе, анемии, изменениях состава лейкоцитов (лейкоцитарная формула), и для диагностики перегрузки железом.

Противопоказания для выполнения биopsийного исследования костного мозга [95]

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 [95]

- 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 [95]

- Кровотечение (раннее и/или отсроченное), особенно при тромбоцитопении и/или наличии нарушений свертывания крови.
- Инфекция, особенно в условиях иммунодефицита и нейтропении.
- Длительный болевой синдром и дискомфорт в месте биопсии.
- Переломы кости.
- Поломка инструмента.
- Сквозное ранение органов средостения при выполнении 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 врачом-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 aplастической анемии и миелодиспластических синдромов [96].

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 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, выполнившего процедуру с указанием даты, времени, вида и локуса биопсийного исследования и возникших осложнений процедуры.

Техника выполнения пункции (аспирации) костного мозга из грудины (стернальной пункции) [95]

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.

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.

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.

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.

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 прокaina** (анестетик выбирается с учетом аллергологического анамнеза) 1,0—2,0 мл. Использование 10% лидокаина** недопустимо для местной анестезии ввиду возможности некротизации тканей.

Пункция костного мозга выполняется иглой Кассирского или иглой сходной с ней конструкции.

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.

Игла направляется перпендикулярно поверхности кости и вкалывается быстрым и четким движением на уровне одного из межреберий (I—III). Это момент ощущается врачом как «провал».

Игла должна быть неподвижно фиксирована в груди.

После извлечения мандрена к игле присоединяют шприц и производят аспирацию костного мозга.

Из полученного пунктата готовят мазки и направляют материал на различные исследования.

Первые 0,5 мл костномозговой взвеси используют для приготовления мазков, которые направляются на:

- цитологическое исследование;
- цитохимическое исследование.

При необходимости остальную костномозговую взвесь помещают:

- в пробирки с консервантом ЭДТА для проведения исследований:
 - иммунофенотипическое исследование;
 - молекулярное исследование (методом ПЦР).
- в пробирки с литиевой солью гепарина для цитогенетического (кариологического) исследования.

После окончания процедуры аспирации иглу извлекают из грудины и на место пункции накладывают асептическую повязку.

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 [95]

Во время проведения процедуры врач должен комментировать все свои действия и предупреждать пациента обо всех ощущениях, которые могут ее сопровождать.

Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых препаратов (антитромботические средства и антиагреганты, кроме гепарина), наличие сопутствующих заболеваний, остеопороза. При невозможности выполнения местной анестезии трепанобиопсия может быть выполнена под общей анестезией.

При наличии тромбоцитопении, коагулологических нарушений и геморрагического синдрома перед началом процедуры необходимо выполнить трансфузии тромбоконцентратов и скорректировать коагулологические нарушения трансфузиями СЗП и/или криопреципитата.

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-обтулятор, имеющий срез, плоскость которого совпадает со срезом иглы Jamshidi.

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.

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.

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.

Пальпацией гребня задней верхней ости подвздошной кости и крестцово-подвздошного сочленения выполняется выбор места трепанобиопсии.

Обработка кожи растворами антисептиков, как для оперативного вмешательства.

Обезболивание кожи («лимонная корочка») и далее послойная анестезия тканей вплоть до надкостницы и поднадкостнично — 2% раствор лидокаина** или 0,25—0,5% раствор прокaina** (выбранным с учетом аллергологического анамнеза) 4,0—6,0 мл. Использование 10% лидокаина** недопустимо для местной анестезии ввиду возможности некротирования тканей.

Аnestезия наступает не ранее через 1 мин после инфильтрации надкостницы раствором анестетика.

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-обтурапором без выполнения кожного разреза.

Через кожный разрез / прокол вводят иглу Jamshidi со стилетом-обтурапором, 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.

После того как кортикальная пластина пройдена, вынимается из иглы Jamshidi стилет-обтурапор 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.

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.

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.

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 игрой 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.

В случае невозможности получения аспирата костного мозга выполняют отпечатки трепанобиоптата методом «прокатывания» столбика между двумя предметными стеклами.

Столбик трепанобиоптата помещают в емкость с физиологическим раствором или 10% раствором формалина и направляют в лабораторию на гистологическое и, при необходимости, имmunогистохимическое исследования.

По окончании манипуляции на кожу накладывают асептическую повязку (наклейку), рекомендуется приложить хладоэлемент на 10-15мин во избежание образования гематомы.

Пациент должен провести под наблюдением медицинского персонала 2—3 часа после процедуры.

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.

На следующий день после выполнения манипуляции медицинскому персоналу необходимо проконтролировать состояние пациента (при выполнении манипуляции в амбулаторных условиях - возможно по телефону).

7.10. Обеспечение сосудистого доступа

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

Выделяют следующие особенности сосудистого доступа в гематологии: необходимость только внутривенного введения многих лекарственных препаратов, массивность инфузационных 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 [77], 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 [97]. Помимо этого, у многих больных вследствие проведимой ранее химиотерапии нередко отсутствуют доступные периферические вены.

Показания к катетеризации центральных вен.

- ограниченный доступ к периферическим венам,

- необходимость проведения химиотерапии или парентерального питания, массивная инфузационная 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, гипофibrиногенемии, наследственных или приобретенных коагулопатий).

Тромбоцитопения – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более $20 \times 10^9/\text{л}$, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не 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 $20 \times 10^9/\text{л}$.

Плазменная концентрация фибриногена ассоциируется с геморрагическими осложнениями при установке ЦВК: она значимо ниже у больных с геморрагическими осложнениями, чем без осложнений [98].

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 чреспокожной пункции вены (внутренней ярмной, 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 идерживаются на месте фиксирующим швом или при помощи устройства бесшовной фиксации на коже у места пункции [99]. 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 [100].

Туннелируемый тип катетера предпочтительнее нетуннелируемого, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии в течение более 3 недель, особенно у онкогематологических пациентов [101].

Порт-системы

Полностью имплантируемые венозные устройства доступа используются для обеспечения долгосрочного центрального венозного доступа при проведении химиотерапии, парентерального питания, обеспечения возможности профилактического введения фактора свертывания 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 [102].

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 [103,104]. 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 лейкоцитрафереза, 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% [105,106]. Факторы, предрасполагающие к развитию КАТ, разделяют на три группы:

- связанные с пациентом (пол, возраст, наличие опухолевого заболевания, тромбофилии);
- связанные с катетером (большой диаметр, материал катетера, т.е. «жесткий» катетер);
- 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 [107]. 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 [108]. 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 [109]. 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 [110]. В дополнение к травме происходит воспаление интимы как ответ на повреждение, которое приводит к гиперплазии интимы или развитию тромбоза. Пункция левой внутренней яремной вены по сравнению с пункцией правой яремной вены более сложная, так как у 34% пациентов внутренняя яремная вена слева меньше чем правая [111], что особенно важно при диагностике катетерассоциированного стеноза (КАС).

Катетер-ассоциированный стеноз (КАС) – стойкое сужение просвета сосуда, вплоть до полной облитерации, выявляемое при УЗИ в покое и при выполнении функциональных проб, возникшее после катетеризации, связанное или не связанное с КАТ. У онкогематологических пациентов, наряду с вышеуказанными причинами, значительное место в формировании КАТ и КАС занимает проведение химиотерапии [112].

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 [113].

При применении туннелируемых катетеров могут возникать следующие виды инфицирования:

- Туннельная инфекция – местное воспаление по ходу сформированного туннеля от места выходного отверстия катетера до манжеты или с локализацией только в области фиксации манжеты.
- Инфекция выходного отверстия – местное воспаление, с локализацией только в месте выхода катетера на поверхность кожи.
- Инфекция подкожного кармана – местное воспаление, локализующееся в месте установки камеры порт-системы.

Способы контроля дистального конца ЦВК

Электрокардиографический метод

Для контроля положения ЦВК, снабженных штатным электродом, используют эндовенозную электрокардиографию (ЭКГ). Она позволяет позиционировать дистальный конец ЦВК, не увеличивая время установки, по изменениям Р-зубца ЭКГ.

Рентгенологический метод

При установке туннелируемых ЦВК, ПИЦВК, порт-систем, а также в случаях мерцательной аритмии или ритма, навязанного кардиостимулятором, положение дистального конца ЦВК подтверждают рентгенологически:

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками;
- также ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК является правый трахебронхиальный угол, который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла;
- рентгенологическим ориентиром впадения верхней полой вены 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
- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), при необходимости – исследование агрегации тромбоцитов
- определение активности факторов VIII, IX в сыворотке крови – по показаниям
- определение основных групп по системе АВ0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) – если не выполнялось ранее

Инструментальная диагностика

Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:

- прицельная рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной полости (КТ), с внутривенным болясным контрастированием (по показаниям)
- ультразвуковая допплерография сосудов
- ЭКГ

Ультразвуковое сопровождение в реальном времени обеспечивает возможность выбора направления иглы при пункции внутренней яремной, аксилярной, подмышечной или бедренной вены, позволяя тем самым избежать случайного ранение артерии [114].

Использование ультразвукового сопровождения даже при установке ЦВК при тромбоцитопении менее $20 \times 10^9/\text{л}$ позволяет избежать серьезных геморрагических осложнений.

В настоящее время УЗИ считается «золотым стандартом» при установке центрального венозного катетера с использованием яремного доступа, так как верхняя яремная вена близко прилежит к поверхности кожи, нет мышц, которые бы могли затруднить визуализацию [115]. Помимо этого, правая верхняя яремная вена образует практически прямую линию, что уменьшает травму сосуда и риск возникновения катетер-ассоциированного тромбоза 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 болясным контрастным усилением для оценки проходимости крупных венозных сосудов, диагностики тромботических осложнений.

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 $20 \times 10^9/\text{л}$ из расчета 1 ед. или $0,6 \times 10^{11}$ клеток на 10 кг массы тела либо 1 терапевтическая доза (2×10^{11} клеток) на 1 м^2 поверхности тела.

- Трансфузии криопреципитата выполняют при снижении концентрации фибриногена плазмы <1,5 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%.

Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более $20 \times 10^9/\text{л}$, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены проводится только под контролем ультразвука.

Методы профилактики поздних осложнений

После окончания использования все катетеры должны быть промыты соответствующим объемом 0,9% раствора NaCl** (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 натрия** в 0,9% растворе NaCl** в концентрации 100 Ед/мл), при закрытии катетера на длительный срок.

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 (табл.7.10.1). Предпочтительно использовать прозрачные повязки для возможности ежедневной оценки кожи в месте установки катетера на наличие воспалительных изменений.

Таблица 7.10.1. 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 0,9% раствора NaCl** для всех внутривенных катетеров (за исключением периферических катетеров, где достаточно 5 мл).
	Парентеральное питание, компоненты крови	После введения в катетер компонентов крови или парентерально питания использовать 20 мл (10 мл x 2) для промывания катетера. Промывать необходимо чередуя импульсный режим и струйное болюсное введение.
Закрытие катетера	Объем	1 мл для периферических катетеров 1,5 мл для катетеров типа MidLine, ПИЦВК, нетуннелируемых ЦВК и туннелируемых ЦВК с небольшим (≤ 1 мм) внутренним диаметром 2,0-2,5 мл для туннелируемых ЦВК с большим (≥ 1 мм) внутренним диаметром (в каждый ход), порт систем
	Режимы	Каждые 8-24 ч для кратковременных ЦВК Еженедельно – для туннелируемых ЦВК и ПИЦВК Каждые 6-8 недель для порт-систем

Алгоритм действий врача

Манипуляция проводится только при наличии информированного согласия на проведение катетеризации.

1. Физикальный осмотр
2. Выбор типа ЦВК после физикального осмотра, сбора анамнеза, ознакомления с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.
3. Дуплексное сканирование вен в месте планируемой установки ЦВК (определяется диаметр вены, наличие сдавления вен в месте пункции и по ходу установленного ЦВК, 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 верхней полой вены и кава-атриального соединения или ниже устья почечных вен при катетеризации нижней половой вены.
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)

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.

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.

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.

Замена прозрачных полиуретановых повязок на ЦВК производится каждые 5-7 сут (при условии, что фиксация не нарушена, нет выделений, сохранен обзор).

Визуальный осмотр места установки сосудистого катетера проводить не реже 1 раза в сутки

7.11. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии

У пациентов с гематологическими заболеваниями на этапах диагностики, лечения, наблюдения могут развиваться различные критические состояния вследствие разнообразных причин. Одна из наиболее частых причин, приводящих к этому – цитопения, которая возникает в результате опухолевой инфильтрации костного мозга или по причине проводимой химиотерапии, и может осложниться тяжелой инфекцией (пневмония, сепсис и др.) или жизнеугрожающими кровотечениями. Также при лечении впервые диагностированного онкогематологического заболевания может развиться синдром массивного лизиса опухоли, сопровождающейся острой почечной недостаточностью (ОПН), метаболическими нарушениями, острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Для лечения этих критических состояний и поддержания жизнеобеспечения требуется перевод пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Интенсивная терапия критических состояний, возникших у пациентов с онкогематологическими заболеваниями во время химиотерапии (ХТ), – это нередко единственный путь к их излечению, в ней нуждается почти четверть больных с гемобластозами, без нее невозможно полноценно реализовать индукционную химиотерапию у больных с жизнеугрожающими состояниями.

Необходимость создания специализированных ОРИТ для гематологических пациентов обусловлена как высокой частотой развития критических осложнений во время индукционных курсов ХТ, так и успешным лечением этих осложнений и последующей благоприятной долгосрочной перспективой при достижении ремиссии заболевания. От 15% до 47% больных онкогематологическими заболеваниями нуждаются в переводе в ОРИТ во время лечения. Наличие критических синдромов и жизнеугрожающих состояний не является противопоказанием для проведения ХТ.

В ряде исследований (табл. 7.11.1) определены основные жизнеугрожающие синдромы, при которых требуется перевод больных АА в ОРИТ: ОДН в 30-51% случаев, сепсис и СШ в 8-42%, острые патологии ЦНС - в 7-17%, кровотечения - в 1-22%, ОПН – в 3,2-5%. Медиана пребывания в ОРИТ обычно составляет от 3 до 13 суток (0-97). Жизнеугрожающие состояния у этих больных развиваются преимущественно в начале лечения, а стоимость лечения от 2 до 20 раз выше по сравнению со стоимостью лечения пациентов в ОРИТ без онкогематологических заболеваний.

Таблица 7.11.1. Причины перевода в ОРИТ пациентов с гемобластозами

Источник	Причины перевода в ОРИТ						
	ОДН, %	Сепсис, СШ, %	Острая патология ЦНС, %	Нарушение ритма сердца, %	ОПН, %	Кровотечения, %	Прочее, %
Воробьев А.И. и соавт., 1993 [116]	43	16	н/д*	н/д	5	16	20
Галстян Г.М. и соавт., 2011 [117]	30	22	7	11	н/д	н/д	30
Lamia E. и соавт., 2006 [118]	51	36	13	н/д	н/д	н/д	н/д
Evison K. и соавт., 2001 [119]	31	19	8	10	н/д	1	31
Silfvast D. и соавт., 2003 [120]	50	23	10	10	н/д	н/д	7
Benoit F. и соавт., 2003 [121]	39, 5	18,5	17	13	н/д	2	10
Schellongowski P. и соавт., 2011 [122]	50	8	н/д	3,2	3,2	22	н/д
Grgić M. и соавт., 2014 [123]	45	37	5	н/д	н/д	н/д	13
Jackson K. и соавт., 2014 [124]	47	42	н/д	н/д	н/д	7,2	н/д
Ahmed T. и соавт., 2017 [125]	88	17	н/д	18	8,5	2,1	н/д

* н/д – нет данных.

Нередки иные причины перевода в ОРИТ гематологических пациентов – внезапно резвившиеся судороги в результате острой надпочечниковой недостаточности и гипонатриемии, отек головного мозга, судорожный синдром в результате инфекции центральной нервной системы (ЦНС), удлинение электрической

истолы сердца и развитие желудочковой тахикардии по типу «torsades-de-puantes» и др.

Для лечения жизнеугрожающих осложнений у гематологических пациентов в ОРИТ чаще всего используют следующие методы поддержания жизнеобеспечения: ИВЛ у 50-66% больных; вазопрессорная терапия у 8-75,6% больных, заместительная почечная терапия у 3,2-61% больных.

В то же время, именно проведение интенсивной терапии в сочетании с программным лечением (в том числе, химиотерапией), несмотря на критические синдромы, в дальнейшем дает возможность достичь ремиссии гематологического заболевания, а не просто пережить критическое состояние.

Показания к переводу в ОРИТ у гематологических пациентов [116,117]

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.

Задачи врача – реаниматолога

При поступлении в ОРИТ гематологического пациента врач-анестезиолог–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, инфузционную, гемостатическую терапию, нутритивную поддержку и др.
- контроль лабораторных и витальных показателей пациента;
- организация консультаций специалистов при необходимости; выполнение диагностических и лечебных манипуляций и исследований (проведение спинномозговой/люмбальной пункции, наложение дилатационной трахеостомы и/или гастростомы).

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Пациенту с подозрением на ПТКЛ или с выявленной ПТКЛ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, или при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровней общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), с исследованием уровня ретикулоцитов в крови, а также с исследованием скорости оседания эритроцитов	C	5
2.	Пациенту с подозрением на ПТКЛ или с выявленной ПТКЛ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, или при подозрении на рецидив заболевания выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с определениями активностей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной	C	5

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	фосфатазы в крови, исследованиями уровней мочевины, креатинина, альбумина, общего белка, общего билирубина, калия, натрия, общего кальция, хлоридов в крови, исследованием уровня бета-2-микроглобулина в крови		
3.	Пациенту с подозрением на ПТКЛ или с выявленной ПТКЛ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, или при подозрении на рецидив заболевания выполнено исследование свертывающей системы крови (коагулограмма) с включением следующих параметров: протромбин, МНО, АЧТВ, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген, D-димер	C	5
4.	Пациенту с верифицированной экстранодальной Т/NK-клеточной лимфомой перед началом и после завершения специфической терапии выполнено молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus)	C	5
5.	Пациенту при установлении диагноза ПТКЛ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнено КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) либо (при противопоказаниях против КТ или невозможности его выполнения) выполнены рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов.	C	5
6.	Пациенту с подозрением на ПТКЛ, с подозрением на рецидив ПТКЛ, а также при неоднозначности трактовки противоопухолевого ответа после завершения лечения выполнена биопсия (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением	C	5

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	имmunогистохимических методов для верификации диагноза		
7.	Пациенту при подозрении или наличии подтвержденного диагноза ПТКЛ первично, после завершения терапии, при подозрении на рецидив заболевания выполнены получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а также получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.	B	3

Список литературы

1. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 9–27.
2. Тумян Г.С. et al. Нодальные Т-клеточные лимфомы // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 98–105.
3. Dupuis J. et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified: A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) study // Blood. 2006. Vol. 108, № 13. P. 4163–4169.
4. Gonçalves D.U. et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases // Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology, 2010. Vol. 23, № 3. P. 577–589.
5. Nijland M.L. et al. Clinicopathological characteristics of T-cell non-Hodgkin lymphoma arising in patients with immunodeficiencies: A single-center case series of 25 patients and a review of the literature // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 3. P. 486–496.
6. Armitage J.O. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma // Blood. 1997. Vol. 89, № 11. P. 3909–3918.

7. Vose J.M., Neumann M., Harris M.E. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes international T-cell lymphoma project // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, № 25. P. 4124–4130.
8. 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.
9. Cheson B.D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 27. P. 3059–3067.
10. Gutiérrez-García G. et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22, № 2. P. 397–404.
11. Dogan A., Attygalle A.D., Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma // *British Journal of Haematology*. 2003. Vol. 121, № 5. P. 681–691.
12. Savage K.J. et al. ALK - anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK + ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 12. P. 5496–5504.
13. Miranda R.N. et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: Long-term follow-up of 60 patients // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 2. P. 114–120.
14. Kuderer N.M. et al. A Validated Risk Score for Venous Thromboembolism Is Predictive of Cancer Progression and Mortality // *Oncologist*. Alphamed Press, 2016. Vol. 21, № 7. P. 861–867.
15. Santi R.M. et al. PO-03 - Khorana score and histotype predict the incidence of early venous thromboembolism (VTE) in Non Hodgkin Lymphoma (NHL). A pooled data analysis of twelve clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL) // *Thromb. Res.* Elsevier BV, 2016. Vol. 140. P. S177.
16. Srivastava S., Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis // *Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London*. 2016.
17. Cottereau A.S. et al. Predictive value of PET response combined with baseline metabolic tumor volume in peripheral T-Cell lymphoma patients // *J. Nucl. Med.* Society of Nuclear Medicine Inc., 2018. Vol. 59, № 4. P. 589–595.

18. Pellegrini C. et al. Prognostic Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma // Oncologist. Alphamed Press, 2014. Vol. 19, № 7. P. 746–750.
19. Tomita N. et al. Post-therapy 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting outcome in patients with peripheral T cell lymphoma // Ann. Hematol. Springer Verlag, 2015. Vol. 94, № 3. P. 431–436.
20. Fekri M.S., Zade M.K., Fatehi S. The association of deep vein thrombosis with cancer treatment modality: Chemotherapy or surgery? // Iran. Red Crescent Med. J. Kowsar Medical Publishing Company, 2014. Vol. 16, № 9.
21. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006.
22. Hapgood G. et al. Flow Cytometric Characterization of 129 Cases of Peripheral T Cell Lymphoma Not Otherwise Specified (PTCL NOS) and Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma (AITL) // Blood. American Society of Hematology, 2015. Vol. 126, № 23. P. 2667–2667.
23. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО). // Флебология. 2015. Vol. 4, № 2. P. 3–52.
24. Кириенко А.И., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 268–278.
25. Santi R.M. et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in Non-Hodgkin lymphomas: A Pooled-Data analysis of 12 clinical trials of fondazione italiana linfomi (FIL) // Thromb. Haemost. Schattauer GmbH, 2017. Vol. 117, № 8. P. 1615–1621.
26. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Лимфомы и беременность // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 143–150.
27. Horwitz S. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised,

- phase 3 trial // Lancet (London, England). Lancet, 2019. Vol. 393, № 10168. P. 229–240.
- 28. Schmitz N. et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: An analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group // Blood. American Society of Hematology, 2010. Vol. 116, № 18. P. 3418–3425.
 - 29. Cederleuf H. et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 178, № 5. P. 739–746.
 - 30. Maeda Y. et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: A multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707 // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2017. Vol. 102, № 12. P. 2097–2103.
 - 31. AbouYabis A.N. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma // ISRN Hematol. Hindawi Limited, 2011. Vol. 2011. P. 1–14.
 - 32. Yamaguchi M., Suzuki R., Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type // Blood. American Society of Hematology, 2018. Vol. 131, № 23. P. 2528–2540.
 - 33. Yamaguchi M. et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan clinical oncology group study JCOG0211 // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 33. P. 5594–5600.
 - 34. Oh D. et al. Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy for Localized Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Elsevier Inc., 2015. Vol. 93, № 3. P. 677–683.
 - 35. Kim S.M. et al. Extra-nodal natural killer/T cell lymphoma in elderly patients: the impact of aging on clinical outcomes and treatment tolerability // Ann. Hematol. Springer Verlag, 2016. Vol. 95, № 4. P. 581–591.
 - 36. Giulia P., Corradini P. Autologous Stem Cell Transplantation for T-Cell Lymphomas // Semin. Hematol. 2014. Vol. 51, № 1. P. 59–66.
 - 37. Illidge T. et al. Modern radiation therapy for nodal non-hodgkin lymphoma - Target definition and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Elsevier Inc., 2014. Vol. 89, № 1. P. 49–58.

38. Horwitz S.M. et al. T-Cell Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2.2019. 2019.
39. Clemens M.W., Jacobsen E.D., Horwitz S.M. 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) // Aesthetic Surg. J. 2019. Vol. 39, № Supplement_1. P. S3–S13.
40. Wrobel G. et al. Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: Report of the ALCL99 randomised trial // Pediatr. Blood Cancer. 2011. Vol. 56, № 7. P. 1071–1077.
41. Abla O. et al. Primary CNS lymphoma in children and adolescents: A descriptive analysis from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG) // Clin. Cancer Res. 2011. Vol. 17, № 2. P. 346–352.
42. Pro B. et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma // Blood. American Society of Hematology, 2017. Vol. 130, № 25. P. 2709–2717.
43. Heidegger S. et al. Combination therapy with brentuximab vedotin and cisplatin/cytarabine in a patient with primarily refractory anaplastic lymphoma kinase positive anaplastic large cell lymphoma // Onco. Targets. Dove Medical Press Ltd., 2014. Vol. 7. P. 1123–1127.
44. Brugières L. et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: A report from the french society of pediatric oncology // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 30. P. 5056–5061.
45. Rodríguez J. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: The GEL-TAMO experience // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14, № 12. P. 1768–1775.
46. Song K.W. et al. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: Variable outcome according to pathological subtype // Br. J. Haematol. 2003. Vol. 120, № 6. P. 978–985.
47. Kewalramani T. et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma // British Journal of Haematology. 2006. Vol. 134, № 2. P. 202–207.
48. Chen A.I. et al. Long-Term Results Of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation For Peripheral T Cell Lymphoma: The Stanford Experience // Biol. Blood Marrow Transplant. 2008. Vol. 14, № 7. P. 741–747.

49. Corradini P. et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22, № 11. P. 2172–2176.
50. Le Gouill S. et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: A study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26, № 14. P. 2264–2271.
51. Kyriakou C. et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: A retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 24. P. 3951–3958.
52. Dodero A. et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: Long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect // Leukemia. 2012. Vol. 26, № 3. P. 520–526.
53. Velasquez W.S. et al. Effective salvagae therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose ara-C and dexamethasone (DHAP) // Blood. 1988. Vol. 71, № 1. P. 117–122.
54. Velasquez W.S. et al. ESHAP - An effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: A 4-year follow-up study // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 1994. Vol. 12, № 6. P. 1169–1176.
55. Park B.B. et al. Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial // Ann. Hematol. Springer Verlag, 2015. Vol. 94, № 11. P. 1845–1851.
56. Hertzberg M.S. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease // Ann. Oncol. Oxford University Press (OUP), 2003. Vol. 14, № 90001. P. 11i – 16.
57. Passerini C.G. et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients // J. Natl. Cancer Inst. Oxford University Press, 2014. Vol. 106, № 2.
58. Morschhauser F. et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects

- with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial // Eur. J. Cancer. Eur J Cancer, 2013. Vol. 49, № 13. P. 2869–2876.
59. Toumishey E. et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma // Cancer. Cancer, 2015. Vol. 121, № 5. P. 716–723.
60. Горенкова Л.Г. et al. Результаты применения леналидомида в протоколах лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы // Гематология и трансфузиология. 2020. Vol. 65, № S1. P. 67.
61. Jaccard A. et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study // Blood. 2011. Vol. 117, № 6. P. 1834–1839.
62. Kwong Y.L. et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: Analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group // Blood. 2012. Vol. 120, № 15. P. 2973–2980.
63. Kwong Y.L. et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase // Blood. Blood, 2017. Vol. 129, № 17. P. 2437–2442.
64. Chan T.S.Y. et al. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety // Ann. Hematol. Ann Hematol, 2018. Vol. 97, № 1. P. 193–196.
65. Cheson B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // Journal of Clinical Oncology. 2007. Vol. 25, № 5. P. 579–586.
66. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251–253.
67. 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.
68. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2014. Vol. 4, № 5. P. e004587.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Владимирова Л.Ю. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018. P. 502–511.
73. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial // J. Support. Oncol. J Support Oncol, 2011. Vol. 9, № 5. P. 188–195.
74. Navari R.M., Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2016. Vol. 374, № 14. P. 1356–1367.
75. Roy V. et al. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Guidelines. Ver 1.2022. 2022.
76. 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.
77. 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.
78. Сомонова О.В. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмбологических осложнений у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021. Vol.

- 11, № 3S2. P. 47.
79. Lyman G.H. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer // Blood Adv. Blood Adv, 2021. Vol. 5, № 4. P. 927–974.
80. 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.
81. de van der Schueren M.A.E. et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. Ann Oncol, 2018. Vol. 29, № 5. P. 1141–1153.
82. Oktay K. et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 2018. Vol. 36, № 19. P. 1994–2001.
83. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // Hum. Reprod. Update. 2001. Vol. 7, № 6. P. 535–543.
84. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
85. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Практическое руководство по детским болезням. Том 4. Гематология и онкология детского возраста / ed. Коколина В.Ф., Румянцев А.Г. Медпрактика-М., 2004. 792 р.
86. Демина Е.А. et al. Лимфома Ходжкина // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 28–43.
87. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329, № 14. P. 987–994.
88. Gallamini A. et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): A new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study // Blood. 2004. Vol. 103, № 7. P. 2474–2479.
89. Went P. et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: A proposed clinical-pathologic prognostic score // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24, № 16. P. 2472–2479.
90. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome advances in diagnosis and treatment // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2018. Vol. 319, № 7. P. 698–710.

91. Young P. et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial // JAMA - J. Am. Med. Assoc. American Medical Association, 2015. Vol. 314, № 16. P. 1701–1710.
92. Hoorn E.J. Intravenous fluids: balancing solutions // Journal of Nephrology. Springer New York LLC, 2017. Vol. 30, № 4. P. 485–492.
93. Шихмирзаев Т.А. et al. Фармакопрофилактика трансфузионных реакций // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2018. Vol. 13, № 2. P. 95–99.
94. Аксельрод Б.А. et al. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови // Гематология и трансфузиология. 2018. Vol. 63, № 4. P. 372–435.
95. Криволапов Ю.А. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга. Клиническая онкогематология 2014; 7:290—295 // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7. P. 290–295.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Zerati A.E. et al. Totally implantable venous catheters: history , implantation technique and complications. // J Vasc Bras. 2017. Vol. 16, № 2. P. 128–139.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Hamilton H. Central Venous Catheters / ed. Bodenham A.R. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
 104. Biffi R. Introduction and Overview of PICC History // Peripherally Inserted Central Venous Catheters. Milano: Springer Milan, 2014. P. 1–6.
 105. Linenberger M.L. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2006. Vol. 4, № 9. P. 889–901.
 106. 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.
 107. Цепенщикова Л., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литературы. // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7, № 2. P. 220–228.
 108. 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.
 109. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // Ann. Surg. Vol. 225, № 2. P. 165–171.
 110. 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.
 111. 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.
 112. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. 2008.
 113. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // Злокачественные опухоли. 2014. № 3. P. 164–171.
 114. 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.
 115. 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.
 116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Evison J.M. et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. 2001.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Pfreundschuh M. et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: Results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL // Blood. 2004. Vol. 104, № 3. P. 626–633.
127. Protocol ALCL-99 [Electronic resource]. URL:

<https://www.skion.nl/workspace/uploads/alcl-99.pdf>.

128. Krause D.S. et al. CD34: Structure, biology, and clinical utility // Blood. American Society of Hematology, 1996. Vol. 87, № 1. P. 1–13.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Варламова Е.Ю., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Гречов 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. Р. 55–56.
134. 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.
135. Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet, 2011. Vol. 50, № 5. P. 295–306.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. Афанасьева О.И., Воинов В.А. Г.Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. Р. 7–15.
142. 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.
143. 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.
144. Singer S. et al. BEAM versus BUCYVP16 Conditioning before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Hodgkin Lymphoma // Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Inc., 2019. Vol. 25, № 6. P. 1107–1115.
145. Reece D.E. et al. Regimen-related toxicity and non-relapse mortality with high-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU) and etoposide (VP16-213) (CBV) and CBV plus cisplatin (CBVP) followed by autologous stem cell transplantation in patients with Hodgkin's disease // Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group, 1999. Vol. 23, № 11. P. 1131–1138.
146. 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.
147. 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.
148. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. // Lancet (London, England). Lancet, 2017. Vol. 390, № 10094. P. 613–624.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. Клясова Г.А. et al. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования // Терапевтический архив. 1998. Vol. 70, № 7. P. 15–21.
154. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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. III.А.И. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии. 2014.
159. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.

160. 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.
161. Baiu I., Spain D.A. Parenteral Nutrition // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2019. Vol. 321, № 21. P. 2142.
162. 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.
163. Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma // Leukemia and Lymphoma. 2009. Vol. 50, № 8. P. 1257–1260.
164. Khorana A. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy- associated thrombosis // Blood. 2008. Vol. 111, № 10. P. 4902–4907.

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

1. **Тумян Гаяне Сергеевна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
2. **Османов Евгений Александрович** – д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
3. **Горенкова Лилия Гамилевна** – к.м.н., научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
4. **Кравченко Сергей Кириллович** – к.м.н., доцент, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества

5. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
6. **Степанов Дмитрий Николаевич** – научный сотрудник, зав. научно-организационным отделом, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов
7. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
8. **Михайлова Наталья Борисовна** – д.м.н., руководитель отдела клинической онкологии (химиотерапии) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, член Российского общества онкогематологов.
9. **Мякова Наталья Валерьевна** – д.м.н., профессор, Заместитель главного врача по лечебной работе, зав. отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального общества детских гематологов и онкологов
10. **Румянцев Александр Григорьевич** – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов
11. **Масchan Алексей Александрович** – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Национального общества детских гематологов и онкологов
12. **Птушкин Вадим Вадимович** – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов.
13. **Байков Вадим Валентинович** – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-

Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.

14. **Ковригина Алла Михайловна** – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
15. **Криволапов Юрий Александрович** – д.м.н., профессор, зав. патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, член президиума Российского общества патологоанатомов
16. **Коновалов Дмитрий Михайлович** – к.м.н., зав. патологанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов
17. **Трофимова Оксана Петровна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
18. **Сотников Владимир Михайлович** – д.м.н., руководитель лаборатории лучевой терапии ФГБУ «РНИЦРР» Минздрава России.
19. **Ильин Николай Васильевич** – д.м.н., профессор, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.
20. **Виноградова Юлия Николаевна** – д.м.н., руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.

21. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
22. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
23. **Хайлова Жанна Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
24. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Врачи-детские гематологи-онкологи.
4. Врачи-радиологи.
5. Студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором >0.3;
- поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств.

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 4, 5).

В настоящих клинических рекомендациях в скобках приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

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

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

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

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа.
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа.
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль».
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

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

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества, все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

Методология валидизации рекомендаций

Методы валидизации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидизации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017–2018 гг., на

Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

Окончательная редакция. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

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

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ЛХ

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

3.1.1 Схемы 1 линии терапии нодальных Т-клеточных лимфом

СНОР [126]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Доксорубицин**	50 мг/м ²	в/в капельно	1
#Циклофосфамид**	750 мг/м ²	в/в капельно	1
Винкристин**	2 мг	в/в	1
#Преднизолон**	100 мг	Внутрь	1-5
Лечение возобновляется на 22 день			

СНОЕР [126]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Доксорубицин**	50 мг/м ²	в/в капельно	1
#Циклофосфамид**	750 мг/м ²	в/в капельно	1
#Этопозид	100 мг/м ²	в/в капельно	1-3
Винкристин**	2 мг	в/в	1
#Преднизолон**	100 мг	Внутрь	1-5
Лечение возобновляется на 22 день (СНОЕР-21) или на 15 день (СНОЕР-14)			

ДА-ЕРОСН [30]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Доксорубицин**	10 мг/м ² /сут	в/в капельно, непрерывная 96- часовая инфузия	1-4
Этопозид**	50 мг/м ² /сут	в/в капельно, непрерывная 96- часовая инфузия	1-4
#Винкристин**	0,4 мг/м ² /сут	в/в капельно, непрерывная 96- часовая инфузия	1-4
#Циклофосфамид**	750 мг/м ²	в/в капельно	5
#Преднизолон**	60 мг/м ²	2 раза в день внутрь	1-5

Лечение возобновляется на 22 день.

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

- нейтрофилы выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – увеличение доз на 25%
- нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1-2 измерениях, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – сохранение доз предыдущего цикла
- нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ – редукция доз на 25%

3.1.2 Схемы терапии рецидивов нодальных Т-клеточных лимфом

Монотерапия брентуксимабом ведотином [42]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,8 мг/кг	в/в в течение 30 минут	1

Введения повторяются каждые 3 недели.

Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

У больных, не кандидатов на ВХТ с аутоТГСК, при достижении стабилизации или при положительной динамике заболевания лечение продолжают до 16, но не менее 8 циклов, при отсутствии прогрессирования и с оценкой чувствительности каждые 4 введения. Полная длительность лечения составляет приблизительно 1 год.

DHAP [53]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Дексаметазон**	40 мг	в/в или внутрь	1-4
#Цисплатин**	100 мг/м ²	в/в кап. 24-часовая инфузия	1
Цитарabin**	2 г/м ²	в/в кап. 2 раза в день	2

Лечение возобновляется на 22 или 29 день

DHAP + брентуксимаб ведотин [43]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,2 мг/кг	в/в в течение 30 минут	0
Дексаметазон**	40 мг	в/в	2-5
#Цисплатин**	70 мг/м ²	в/в кап. 22-часовая инфузия	1
Цитарбин**	2 г/м ²	в/в кап. 2 раза в день	2

Лечение возобновляется на 22 день

ESHAP [54]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Этопозид**	40 мг/м ²	в/в кап.	1-4
Метилпреднизолон* *	500 мг	в/в кап	1-5
#Цисплатин**	25 мг/м ² /сут	в/в непрерывная инфузия	1-4
Цитарабин**	2000 мг/м ²	в/в кап.,	5
Лечение возобновляется на 22 или 29 день			

ICE [56]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Этопозид**	100 мг/м ²	в/в кап	1-3
Ифосфамид**	1700 мг/м ²	в/в	1,2
	1600 мг/м ²	в/в	3
#Карбоплатин**	AUC 5	в/в кап.	1
Лечение возобновляется на 22 день			

GDP [55]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Цисплатин**	70 мг/м ²	в/в кап	1
Гемцитабин**	1000 мг/м ²	в/в кап	1, 8
Дексаметазон**	40 мг	внутрь	1-4
Лечение возобновляется на 22 день			

3.1.3 Схемы терапии NK/Т-клеточных лимфом**DeVic [33]**

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Карбоплатин**	200 мг/м ²	в/в	1
Этопозид**	67 мг/м ²	в/в	1-3
#Ифосфамид**	1 г/м ²	в/в	1-3
Дексаметазон	40 мг	в/в	1-3
Лечение возобновляется на 22 день			

VIPD [34]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Цисплатин**	33 мг/м ²	в/в	1-3
#Этопозид**	100 мг/м ²	в/в	1-3
#Ифосфамид**	1,2 г/м ²	в/в	1-3
Дексаметазон	40 мг	в/в	1-4
Лечение возобновляется на 22 день			

SMILE [62]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Метотрексат**	2 г/м ²	в/в капельно в течение 6 часов	1
#Ифосфамид**	1,5 г/м ²	в/в капельно	2-4
Этопозид**	100 мг/м ²	в/в капельно	2-4
Аспарагиназа**	6 000 МЕ/м ²	в/в капельно	8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
Дексаметазон**	40 мг	в/в или внутрь	2-4
Лечение возобновляется после восстановления уровня нейтрофилов			

AspMetDex [61]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Аспарагиназа**	6 000 МЕ/м ²	в/м	2, 4, 6, 8
#Метотрексат**	3 г/м ²	в/в капельно в течение 6 часов	1
Дексаметазон**	40 мг	в/в или внутрь	1-4
Лечение возобновляется на 21 день			

3.1.4 Схема терапии АККЛ у пациентов до 18 лет

Протокол лечения ALCL 99 [40,127]:

Предфаза (соответствует циторедуктивной фазе протокола для лечения В-НХЛ) начинать, как только подтвержден диагноз.

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Дексаметазон**	5 мг/м ² /сут в 1 прием	в/в или внутрь	1, 2
	10 мг/м ² /сут за 2 приема	в/в или внутрь	3-5
#Циклофосфамид**	200 мг/м ²	в/в в течение 60 минут	1, 2
Инфузия	3000 мл/м ² /сут	в/в	
Аллопуринол**	300 мг/м ²	Внутрь	Ежедневно, начиная с -1 дня, до завершения всего протокола лечения
Не менее одного раза в день оценивать б/х крови (электролиты, кальций, фосфор, мочевина), в зависимости от размеров опухоли.			
Определение ответа опухоли на 5-й день терапии основано на клинической оценке; рентгенологическое и ультразвуковое обследование – по показаниям			
Интратекальное введение метотрексата**, цитарабина** и преднизолона** (в дозировках по возрасту – см. таблицу ниже) – день 1, через полчаса после начала инфузии метотрексата**			

Блок А или АМ

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения

Дексаметазон**	10 мг/м ² за 2 приема	в/в или внутрь	1-5
#Метотрексат**	1 г/м ² или 3 г/м ²	в/в в течение 24 часов (10% дозы от общей дозы за 30 минут, затем 90% инфузией за 23,5 часа)	1
Кальция фолинат**	15 мг/м ²	в/в	При назначении метотрексата** 1 г/м ² - на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата** При назначении метотрексата** 3 г/м ² - начинать через 24 часа от начала инфузии метотрексата**, далее – каждые 6 часов, суммарно 12 доз (или по требованию в зависимости от уровня метотрексата**)
Ифосфамид**	800 мг/м ²	в/в за 1 час	1-5 (в день 1 вводить за 6 часов до начала инфузии метотрексата**)
Месна**	330 мг/м ²	в/в струйно	0, 4 и 8 час после инфузии ифосфамида**
Цитарабин**	150 мг/м ² каждые 12 часов (суммарно 300 мг/м ² /сут)	в/в за 1 час	4, 5
#Этопозид**	100 мг/м ²	в/в за 2 часа (разведение 0,4 мг/мл)	4, 5 (после инфузии цитарабина**)
Инфузия	Защелачивание в течение 48 часов после инфузии метотрексата** В/в или оральная гидратация в объеме 3000 мл/м ² /день должна быть продолжена в течение 12 часов после введения последней дозы ифосфамида.		
	Пациентам, получающим метотрексат в дозе 1 г/м ² - интрапекальное введение метотрексата**, цитарабина** и преднизолона** (в дозировках по возрасту – см. таблицу ниже) – день 1, через полчаса после начала инфузии метотрексата**		
	Курс А1 начинается на 6-й день терапии. Последующие курсы начинать по восстановлению показателей периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x 10 ⁹ /л, тромбоциты > 50 x 10 ⁹ /л, при удовлетворительном общем состоянии пациента и отсутствии лихорадки в течение более 3 дней (по данным группы BFM, в среднем, этот период занимает ~21 день).		

Блок В или ВМ

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Дексаметазон**	10 мг/м ² за 2 приема	в/в или внутрь	1-5
#Метотрексат**	1 г/м ² или 3 г/м ²	в/в в течение 24 часов (10% дозы от общей дозы за 30 минут, затем 90% инфузией за 23,5 часа)	1
Кальция фолинат**	15 мг/м ²	в/в	При назначении метотрексата** 1 г/м ² - на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата** При назначении метотрексата** 3 г/м ² - начинать через 24 часа от начала инфузии метотрексата**, далее – каждые 6 часов, суммарно 12 доз (или по требованию в зависимости от уровня метотрексата**)
#Циклофосфамид**	200 мг/м ²	в/в в течение 60 минут	1-5 (в день 1 назначить за 6 часов до начала инфузии метотрексата**)
#Доксорубицин**	25 мг/м ²	в/в в течение 60 минут	4, 5
Инфузия	Защелачивание в течение 48 часов после инфузии метотрексата** Пациентам, получающим метотрексат в дозе 1 г/м ² - интракальвное введение метотрексата**, цитаребина** и преднизолона** (в дозировках по возрасту – см. таблицу ниже) – день 1, через полчаса после начала инфузии метотрексата В/в или оральная гидратация в объеме 3000 мл/м ² /день должна быть продолжена в течение 12 часов после введения последней дозы ифосфамида.		
	Курс В1 начинать по восстановлению показателей периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x 10 ⁹ /л, тромбоциты > 50 x 10 ⁹ /л, при удовлетворительном состоянии пациента и отсутствием лихорадки в течение более 3 дней (по данным группы BFM, в среднем, этот период занимает ~21 день).		

Интракальвное введение препаратов (в рамках предфазы и у пациентов, получающих метотрексат в дозе 1 г/м²)**

Возраст	Дозировка препарата
---------	---------------------

	#Метотрексат**	#Цитарабин**	Преднизолон**
<1 года	6 мг	16 мг	4 мг
1-2 года	8 мг	20 мг	6 мг
2-3 года	10 мг	26 мг	8 мг
>3 лет	12 мг	30 мг	10 мг

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

Лечение следует проводить в полных дозах в соответствии со схемой, если в день введения химиопрепаратов уровень нейтрофилов $>1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $>100 \times 10^9$, но только в том случае, если пик падения уже пройден.

Если необходимый уровень нейтрофилов не достигается к плановому дню введения химиопрепаратов, введение колониестимулирующих факторов продолжается в прежних дозах до достижения уровня нейтрофилов $>1 \times 10^9$ при ежедневном контроле анализов крови, далее исследование крови повторяется через день. Лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров.

В том случае, если показатели крови восстанавливаются в течение последующих 14 дней, следующий цикл проводится в полных дозах.

В случае, если показатели крови не восстанавливаются дольше дополнительных 14 дней, а также в случае повторной отсрочки курса вследствие миелотоксичности более 10 дней, проводится снижение доз препаратов до 75% от исходной дозы (кроме доз винкристина**, блеомицина** и преднизолона**).

Если к плановому дню введения химиопрепаратов необходимый уровень тромбоцитов не достигается, в дальнейшем исследование крови повторяется на 3, 7, 10 и 14 дни; лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров. Если показатели крови восстанавливаются в течение дополнительных 14 дней, цикл проводится в полных дозах. В случае, если показатели крови не восстанавливаются дольше дополнительных 14 дней, в следующем цикле производится редукция доз по той же схеме, как и при длительной нейтропении.

Приложение А3.3. Трансплантація аутологичных гемопоєтических стволовых клеток

Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови

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

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

Алгоритм принятия решения перед мобилизацией ГСК:

1. оценка статуса больного (наличие показаний для трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (авто-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)
2. оценка статуса болезни - глубина противоопухолевого ответа, наличие ремиссии, сроки ее достижения;
3. 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 [128,129]. Неоднократно предпринимались попытки установить количество CD34+ клеток, необходимое для быстрого и успешного восстановления гемопоэза после трансплантации[129–132].

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

Однако тщательно спланированных проспективных рандомизированных исследований не проводилось, поэтому определить влияние высоких доз CD34+ клеток на кинетику приживления не представляется возможным [129].

Факторы риска неэффективной мобилизации ГСК

Несмотря на совершенствование методик и появление новых препаратов, неудача мобилизации ГСК остается проблемой для пациентов с онкогематологическими заболеваниями [133]. Группа итальянских исследователей GITIMO определила критерии доказанного и вероятного риска неудачи мобилизации ГСК у больных ММ и НХЛ.

К факторам доказанного риска неудачи относятся два параметра: если показатели циркулирующих в крови CD34+ не достигают 20 клеток в 1 мкл. на 4-6-й дни после старта Г-КСФ или же заготовлено менее 2×10^6 CD34+ клеток/кг за 3 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 [134].

В случае недостаточного количества заготовленных ГСК обсуждается вопрос об эскалации дозы ростового фактора, проведении повторной мобилизации по другой схеме, эксфузии костного мозга. В настоящее время трансплантация ГСК, полученных из периферической крови, вытесняет трансплантацию костного мозга. Это связано с тем, что методы сбора клеток из периферической крови менее инвазивны, а восстановление гемопоэза после трансплантации ГСК происходит быстрее, чем после трансплантации костного мозга.

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

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

Препараты, используемые для мобилизации ГСК.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Г-КСФ – гликопротеин, ускоряющий пролиферацию гранулоцитарных клеток-предшественников нейтрофильного ростка костного мозга, дифференцировку в направлении зрелых нейтрофилов и их выход из костного мозга в периферическую кровь. Применение Г-КСФ как после курса химиотерапии (ХТ), так и независимо от

нее, приводит к мобилизации в периферическую кровь клеток-предшественниц гемопоэза.

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

Изучение фармакокинетики Г-КСФ показало, что препарат быстро выводится из организма, что требует применения многократных инъекций. С целью пролонгации действия разработана иммобилизованная на полиэтиленгликоле (ПЭГ) форма Г-КСФ. В иммобилизованном препарате ПЭГ присоединяется ковалентной связью к N-концевому пептиду молекулы, увеличивая ее размер, что приводит к замедлению почечного клиренса. Время циркуляции в крови пегилированной формы увеличивается с 3,5 ч. до 42ч. После одной инъекции препарата высокий уровень нейтрофилов поддерживается в крови в течение 9 дней [135].

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 [136].

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

Эффективность и безопасность Г-КСФ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или печени не изучена, поэтому при использовании препарата у данной категории больных нужно соблюдать осторожность [137].

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 [138].

Оссалгии связаны с изменением метаболизма костной ткани под действием Г-КСФ. Боли могут быть интенсивными, пульсирующего характера, чаще локализованы

в позвоночнике, костях таза. Выраженный болевой синдром в костях во время мобилизации ГСК требует адекватной аналгезии.

Плериксафор

Клетки стромы костного мозга секретируют стромальный фактор роста-1 α (SDF-1 α , CXCL12). Рецептором SDF-1 α является CXCR4, который присутствует на поверхности ГСК. Взаимодействие между SDF-1 α и его рецептором CXCR4 является необходимым для «удержания» стволовой клетки в костном мозге.

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

Считается, что индуцированный плериксафором лейкоцитоз и увеличение количества циркулирующих гемопоэтических прогениторных клеток является результатом нарушения связи между CXCR4 и его лигандом, которое приводит к появлению в системном кровотоке как зрелых, так и полипotentных клеток. CD34+ клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению, с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [139].

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

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.

Наиболее частые осложнения плериксафора: 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:

- Г-КСФ в монорежиме
- Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии (ХТ + Г-КСФ)
- Г-КСФ в сочетании с плериксафром

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 пациентов с онкогематологическими заболеваниями;
- 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 А3.3.1).

Таблица А3.3.1. 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 А3.3.1 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.

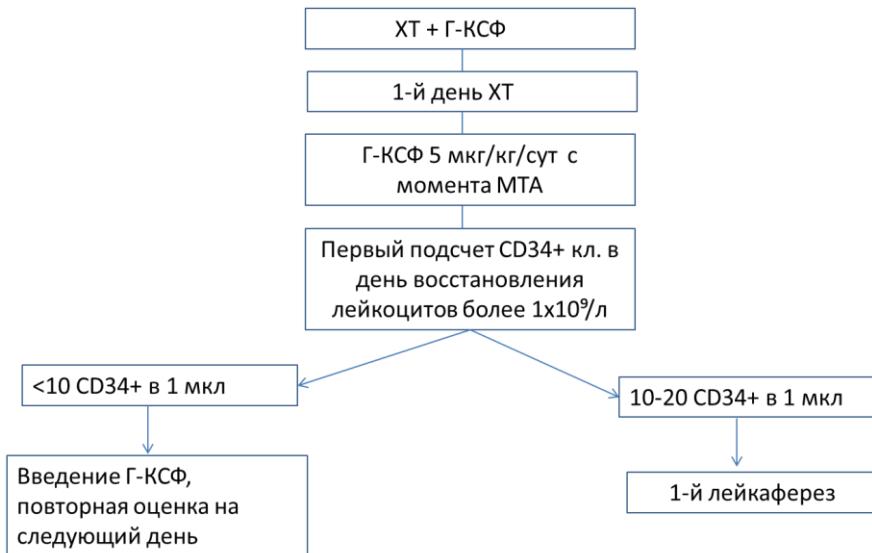


Рисунок А3.3.1. Алгоритм определения показаний к проведению первого лейкафереза при мобилизации ГСК в режиме «ХТ+ Г-КСФ». *ХТ – химиотерапия, МТА – миелотоксический агранулоцитоз*

Выбор химиотерапевтических препаратов зависит от конкретной нозологии и протокола терапии. При агрессивных лимфопролиферативных заболеваниях мобилизация клеток осуществляется после блоков.

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.

Циклофосфамид применяется как в качестве противоопухолевого средства, так и для усиления эффекта мобилизации ГСК. Применяются высокие дозы циклофосфана ($6\text{-}7 \text{ г}/\text{м}^2$), промежуточные ($3\text{-}4 \text{ г}/\text{м}^2$), и низкие ($1,2\text{-}2 \text{ г}/\text{м}^2$). По данным ретроспективного исследования, сравнивающего эффективность и переносимость высоких и промежуточных доз циклофосфана, оказалось, что доза $4 \text{ г}/\text{м}^2$ является оптимальной. При использовании данной дозы удавалось собрать необходимое для двух трансплантаций количество CD34+ клеток, при этом тромбоцитопения была кратковременной, что способствовало меньшей потребности в заместительно й трансфузационной терапии, по сравнению с применением высоких доз циклофосфана [140].

Стандартная схема мобилизации ГСК, применяемая в настоящее время: циклофосфамид $4 \text{ г}/\text{м}^2 + \Gamma\text{-КСФ}$ в дозе $5 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{сут}$ (табл. А3.3.2).

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

Таблица А3.3.2. Высокодозный циклофосфамид $4 \text{ г}/\text{м}^2 + \Gamma\text{-КСФ} 5 \text{ мкг}/\text{кг}$ с сопроводительной терапией.

Препарат	Дозировка, путь введения	День введения
Внутривенные инфузии:		
Циклофосфамид	$4 \text{ г}/\text{м}^2$ в/в капельно 5 раз в сутки (по $0,8 \text{ г}/\text{м}^2$)	+1
Уромитексан	$2,4 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в через инфузомат на 24 часа	+1
Солевые растворы	$3\text{l}/\text{м}^2$ в/в капельно 4 раза в сутки*	+1 - +5 (далее по показаниям)
Противорвотные средства:	8 мг в/в капельно 3 раза в сутки	-1 - +2 (далее по показаниям)

ондансетрон		
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 $1 \times 10^9/\text{л}$.

Примечание:

* с +3 дня терапии объем вводимых растворов уменьшается в 2 раза.

** при отсутствии снижения числа лейкоцитов возможно увеличение дозы Г-КСФ до 10 мкг/кг/сут.

Г-КСФ в сочетании с плериксафором

Показания

Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК схемами, включающими миелосупрессивные препараты в сочетании с Г-КСФ или применения Г-КСФ в монорежиме у пациентов с лимфомами;

Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации у пациентов с лимфомами.

Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации:

- 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 tandemной аутотрансплантации);
- 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 А3.3.3). Возможно применение нескольких введений плериксафора.

Таблица А3.3.3. 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 А3.3.4). Так, при использовании Г-КСФ в монорежиме уменьшаются сроки госпитализации, не наблюдаются осложнения, характерные для периода МТА, нет потребности в трансфузационной терапии.

Применение этого режима является относительно безопасным у больных с диализ-зависимой почечной недостаточностью, пациентов с кардиальной патологией.

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

Таблица А3.3.4. 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/м², гипоурикемической терапией аллопуринолом 400-600 мг/сут. (за исключением схем, содержащих метотрексат), диуретической терапией (фуросемид 20 мг болюсно 3 р/сут)
- При наличии в схеме ХТ ifосфамида, циклофосфамида для защиты слизистой мочевого пузыря и мочевыводящих путей назначается уромитексан в дозе 2,4 г/м² круглосуточно в день введения цитостатика;
- При наличии в схеме ХТ метотрексата через 12 ч. после окончания его введения назначается лейковорин в дозе 25 мг внутрь и внутривенно 6 раз в сутки 4 дня или до достижения концентрации метотрексата в крови менее 0,1 мкмоль/л.

- Противосудорожная профилактика, если применяется бусульфан, циклофосфан (карбамазепин 200 мг + диазepam 10 мг);
- Противорвотная терапия по стандартным схемам (ондансетрон 8 мг, метоклопрамид 10 мг и тд.);
- Противоязвенная терапия по стандартным схемам (омепразол 20 мг или ранитидин 150 мг)
- Овариопротекция проводится женщинам фертильного возраста по показаниям

Лейкаферез и криоконсервирование

Лейкаферез

Лейкаферез – полуселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов [141].

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 [142].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Процедура сбора ГСК длится около 3-4 часов. Во время проведения лейкафереза при развитии гипокальциемии (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) [143].

Таким образом, для успешного сбора ГСК важны своевременное начало первой процедуры лейкафереза и отложенная 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 центрифugирование (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

- Развёрнутый анализ крови.
- Биохимический анализ крови с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
- Общий анализ мочи.

- Глюкоза крови.
- Определение скорости клубочковой фильтрации.
- Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген).
- Пункция костного мозга с подсчетом миелограммы.
- Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга для оценки состояния кроветворения.
- Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки состояния кроветворения и инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.
- Иммунофенотипическое исследование костного мозга методом проточной цитометрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.
- Определение группы крови (АВО, Резус, фенотип по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k, а также определение антиэритроцитарных антител).
- Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ, RW.
- Электрокардиограмма.
- Эхокардиография.
- Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.
- УЗИ брюшной полости (комплексное).
- Ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости.
- Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе.
- МРТ головного мозга.
- КТ органов грудной полости.
- Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.
- Осмотр гинеколога и УЗИ органов малого таза - для женщин.

- Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.
- Исследование клональности (В/Т в зависимости от варианта заболевания) в периферической крови, костном мозге методом полимеразной цепной реакции.
- Определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (А, G, M).
- КТ органов грудной полости с контрастированием при первичном вовлечении средостения.
- УЗИ периферических лимфоузлов.
- Активность лактатдегидрогеназы.
- КТ грудной полости/ брюшной полости/ таза – для оценки противоопухолевого ответа при отсутствии возможности выполнить ПЭТ/КТ или наличии противопоказаний.

Пациентам с ПЛЦНС необходимо дополнительно выполнить:

- Электроэнцефалограмма.
- МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
- Консультация невролога.
- Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.

Противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

Абсолютные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- прогрессия/рецидив основного заболевания;
- инфекционные заболевания в стадии обострения;
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии обострения и сопровождающиеся стойким расстройством функций;
- наличие «вторых» злокачественных новообразований вне ремиссии;
- терапия иммуносупрессивными или иными лекарственными препаратами, которые могут повлиять на способность к самоподдержанию собственной популяции и полипотентность гемопоэтических стволовых клеток;
- психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих;

- психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ;
- кахексия;
- беременность;
- ранний послеоперационный период с наличием потенциальных рисков инфицирования послеоперационных ран в период миелотоксического агранулоцитоза.
- отсутствие подписанного информированного согласия на выполнение трансплантации.

Относительные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- инфекционные заболевания вне обострения (очаги инфекций, требующие санации);
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии компенсации;
- возраст старше 65 лет.
- наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;

Обследование пациентов перед ауто-ТГСК

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

Общие методы обследования

- Развёрнутый анализ крови.
- Биохимический анализ крови с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
- Общий анализ мочи.
- Глюкоза крови.

- Определение скорости клубочковой фильтрации.
- Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген).
- Пункция костного мозга с подсчетом миелограммы.
- Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга для оценки кроветворения.
- Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки состояния кроветворения и инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.
- Иммунофенотипическое исследование костного мозга методом проточной цитометрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.
- Определение группы крови (АВО, Резус, фенотип по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k, а также определение антиэритроцитарных антител).
- Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ, RW, ЦМВ, ЭБВ, при возможности токсоплазмы.
- Электрокардиограмма.
- Эхокардиография.
- Функция внешнего дыхания.
- Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.
- УЗИ брюшной полости (комплексное).
- Ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости.
- Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе.
- МРТ головного мозга, придаточных пазух носа с целью выявления скрытых очагов инфекций.
- КТ органов грудной полости.
- Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора

при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.

- Осмотр стоматолога.
- Осмотр гинеколога и УЗИ органов малого таза - для женщин.
- Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.
- Исследование клональности (В/Т в зависимости от варианта заболевания) в периферической крови, костном мозге методом полимеразной цепной реакции.
- Определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (А, G, M).
- КТ органов грудной полости с контрастированием при первичном вовлечении средостения.
- УЗИ периферических лимфоузлов.
- Активность лактатдегидрогеназы.
- КТ грудной полости/ брюшной полости/ таза – для оценки противоопухолевого ответа при отсутствии возможности выполнить ПЭТ/КТ или наличии противопоказаний.

Пациентам с ПЛЦНС необходимо дополнительно выполнить:

- Электроэнцефалограмма
- МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
- Консультация невролога
- Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.

Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК

Цель высокодозной химиотерапии - устранение оставшихся после противоопухолевой терапии опухолевых клеток с минимальным токсическим воздействием на системы органов.

Для предтрансплантационной подготовки используют режимы кондиционирования BEAM, CBV.

#BEAM [144]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Карmustин**	300 мг/м ²	в/в кап.	-6
Цитарабин**	100 мг/м ² каждые 12 часов	в/в кап.	-5 - -2
Этопозид**	100 мг/м ²	в/в кап.	-5 - -2

Мелфалан**	140 мг/м ²	в/в кап.	-1
------------	-----------------------	----------	----

#CBV [145]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Карmustин**	600 мг/м ²	в/в кап.	-3
Этопозид**	400 мг/м ²	в/в кап.	-7 - -5
Циклофосфамид**	1800 мг/м ²	в/в кап.	-7 - -4

Инфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

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

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

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

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

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

В ряде случаев перед введением лейкоконцентратата 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.

Все инфузии проводятся в центральный венозный катетер.

На этапе предтрансплантационного кондиционирования объем инфузионной терапии составляет 2-3 литра в сутки, после трансплантации объем инфузий должен составлять не менее 1,5 литров в сутки, водная нагрузка распределяется равномерно в течение суток. Чаще всего применяются кристаллоидные растворы: изотонический раствор хлорида натрия**, раствор 5% декстрозы**, раствор Рингера, калия и магния аспарагинат. Для коррекции ацидоза используют 5% раствор натрия гидрокарбоната. В случае выраженной гипоальбуминемии, отечного синдрома белкового генеза применяются коллоидные растворы (5-20% растворы альбумина человеческого).

В состав солевого раствора, как правило, входят раствор 5% декстрозы** и 4% хлорида калия (KCl). На этапе предтрансплантационного кондиционирования суточное количество 4% KCl составляет 120-150 мл, в дальнейшем доза титруется в зависимости от концентрации калия в крови. При значительной гипокалиемии, которая может быть обусловлена выраженной диареей, рвотой, применяется круглосуточное введение 4% раствора KCl, скорость инфузии корректируется с учетом данных биохимического анализа крови.

У пациентов на гемодиализе объем солевых растворов не должен превышать 1 литр в сутки, при этом хлорид калия назначается только при развитии гипокалиемии.

Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки следует ежедневно взвешивать пациента, контролировать центральное венозное давление, артериальное давление, диурез и баланс жидкости.

При развитии фебрильной лихорадки объем инфузионной терапии должен быть увеличен до 3-4 литров в сутки под контролем водного баланса.

Регулярный контроль электролитов (калия, натрия, кальция, хлора, магния) необходим для коррекции инфузионной терапии, при выраженной гипокальциемии, гипомагниемии назначается внутривенное введение препаратов кальция, магния.

Во время предтрансплантиационного кондиционирования проводится гипоурикемическая терапия аллопуринолом в суточной дозе 200 мг/м².

Во время предтрансплантиационного кондиционирования рекомендуется назначение мочегонных средств для форсированного диуреза (фurosемид 20-60 мг/сут).

Антисекреторная терапия

В настоящее время с антисекреторной целью применяются два класса препаратов: ингибиторы протонной помпы и блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов [68,146].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Ингибиторы протоновой помпы (ингибиторы протонового насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы Н+/К+-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие Н+/К+-АТФазу обкладочных (pariетальных) 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 рН, ингибиторы протонного насоса активируются. В этой форме ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистeinовых 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[70].

Пациентам во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, рекомендован прием ИПП в указанных в таблице А3.3.8 дозах.

Таблица А3.3.8. Режим дозирования ИПП с профилактической целью

Препарат	Суточная доза, мг	Режим дозирования
Омепразол	20	Внутрь, 1 раз в сутки;
	40	в/в, 1 раз в сутки
Лансопразол	30	Внутрь, 1 раз в сутки
Пантопразол	40	Внутрь, 1 раз в сутки
Рабепразол	20	Внутрь, 1 раз в сутки
Эзомепразол	20	Внутрь или в/в, 1 раз в сутки

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

В 1990 г. Burget и соавторы опубликовали результаты мета-анализа 300 работ, установившего, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцаются практически во всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов [69]. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, H2-блокаторы и ИПП. Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПП или H2-блокаторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения, по сравнению с плацебо [71]. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую рН-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуodenальных язв.

В настоящее время ИПП являются средством базисной терапии. Результаты рандомизированных сравнительных исследований свидетельствуют о высокой эффективности ИПП по сравнению с H2-блокаторами [147]. ИПП практически в 1,5 раза эффективнее H2-блокаторов в отношении эпителилизации язвенного дефекта[71].

Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов

Препараты, блокирующие гистаминовые H₂-рецепторы – лекарственные средства, устраняющие физиологические эффекты гистамина, блокируя рецепторы чувствительных к нему клеток.

Популяция гистаминорецепторов состоит из 2-х подтипов, названных H (H1- и H2-гистаминорецепторы). Секреторные реакции желудка при действии экзогенного или эндогенного гистамина реализуются через H2-гистаминорецепторы. Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Наиболее выраженный эффект ассоциирован с влиянием на секрецию желез слизистой оболочки желудка. Препараты воздействуют на гистаминовые H₂-рецепторы париетальных клеток и значительно уменьшают вызванную различными раздражителями секрецию соляной кислоты.

Пациентам во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, с профилактической целью рекомендован прием блокаторов H2-гистаминовых рецепторов в указанных в таблице А3.3.9 дозах.

Таблица А3.3.9. Режим дозирования блокаторов H2-гистаминовых рецепторов

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

H₂-блокаторы гистамина подавляют секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с H₂-рецепторами париетальных клеток. Препараты этой группы поддерживают показатели внутрижелудочного рН > 3 на протяжении суток. Проведенные исследования показали, что применение H₂-блокаторов в течение 1-1,5 месяца приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70–80 % пациентов с дуоденальными язвами и у 55–60 % пациентов с язвами желудка [148]. H₂-блокаторы значительно эффективнее плацебо в достижении рубцевания язвенного дефекта [71]. Тем не менее, после внедрения ИПП в клиническую практику в качестве базисной антисекреторной терапии, H₂-блокаторы применяются реже, главным образом при невозможности применения ИПП.

Антимикробная терапия

Применение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови по данным различных авторов приводит к развитию инфекционных осложнений более чем у 90 % больных [76,149–152].

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 ЦВК.

Наиболее высокая частота инфекционных осложнений наблюдается у больных с длительностью нейтропении от 10 дней и более [152].

Клинические проявления инфекционного процесса у этой категории пациентов, особенно в период нейтропении, крайне скучные. Ранее лихорадка неясной этиологии (повышение температуры тела без каких-либо других проявлений инфекции) являлась наиболее частым проявлением фебрильной нейтропении ($\approx 50\%$ случаев) [153].

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 для идентификации микроорганизмов.

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

поскольку выбор антимикробных препаратов определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей и их антибиотикочувствительностью.

Диагностические исследования, проводимые при лихорадке у больных гемобластозами [154]

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 глюокортикоиды, 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 А3.3.10. Алгоритм диагностики инфекционных осложнений у больных гемобластозами в период ауто-ТГСК.

Показания	Исследование
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, впервые возникшая	Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена).
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 5 дней и нейтропения	Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю. Микробиологическое исследование мочи. КТ легких. Мазок со слизистой оболочки кишечника.
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, длительная, сохраняется после выхода из нейтропении	УЗИ брюшной полости. Определение антигена <i>Candida</i> (маннан) и антител <i>Candida</i> (антиманнан) в крови.

Катетер-ассоциированная инфекция	Взятие одновременно гемокультуры из вены и ЦВК. При подтверждении необходимо удалить ЦВК .
Нейтропения более 10 дней	Исследование крови на антиген Aspergillus 2 раза в неделю.
Стоматит	Мазок со слизистой ротоглотки.
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее 50 x 109/л). Исследование – соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия.
Некроз слизистой оболочки носового хода	Мазок со слизистой оболочки носа
Гайморит	Исследование содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции.
Симптомы инфекции мочевыводящих путей Лейкоцитурия	Микробиологическое исследование мочи.
Пневмония	КТ легких. БАЛ после КТ легких. Полное исследование жидкости БАЛ. Исследование крови на антиген Aspergillus. Исследование крови на антитела к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (IgM, IgG). Исследование крови на антитела к <i>Chlamydia pneumoniae</i> (IgM, IgG).
Симптомы менингита. Мозговая симптоматика на фоне фебрильной нейтропении. Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция. Полное исследование СМЖ.
Диарея	Исследование кала на токсин <i>Clostridium difficile</i> .

Парапроктит Трещина в области прямой кишки	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки.
Инфильтраты на коже	Биопсия. 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 псевдомемброзного колита — это появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки).

Микробиологическое исследование крови

Показания: температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или наличие септикопиемических очагов на коже.

Кровь из вены берут до введения антибиотиков в два флакона (аэробы/анаэробы или аэробы/аэробы) одновременно из вены и из ЦВК или из разных вен; при перitonите или абдоминальной операции в два разных флакона (для аэробов

и для анаэробов); при бактериальном эндокардите — 3 раза с интервалом 1—2 часа; при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию — одновременно из вены и из ЦВК во флаконы для автоматического бактериологического анализатора гемокультур (Bactek или другие автоматические анализаторы). На основании разницы во времени (2 часа и более) появления роста микроорганизмов можно предположить инфицирование венозного катетера. При катетер-ассоциированной инфекции положительная гемокультура из ЦВК опережает на 2 часа и более положительную гемокультуру из вены.

Взятие крови для микробиологического исследования следует проводить в период повышения температуры ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации культуральной среды микробами с кожи. Медсестра должна проводить взятие крови в перчатках и в маске; кожа больного в месте 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.

Выделение коагулазанегативных стафилококков (основную долю которых составляет *Staphylococcus epidermidis*) должно быть подтверждено двумя гемокультурами, поскольку высока вероятность контаминации этими микроорганизмами исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора). Это относится и к *Corynebacterium spp*. Повторное исследование проводится максимально близко по времени к первому исследованию.

Микробиологическое исследование крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера, при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию

Показания:

- Гиперемия (инфильтрат) в месте установки катетера.

- Повышение температуры сопряжено с инфузиями в катетер.
- Плохая проходимость катетера (проблемы при промывании или заборе крови из катетера).
- Возникновение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9 / \text{л}$).
- Возникновение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ вне нейтропении (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9 / \text{л}$) и наличие центрального венозного катетера, давность установки которого ≥ 7 дней.

Чаще всего катетер-ассоциированная инфекция развивается вне периода нейтропении или в период восстановления числа нейтрофилов.

При сохраняющейся температуре ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) посевы крови проводят каждые 4—5 дней.

Микробиологическое исследование центрального внутривенного катетера

Катетер удаляют и направляют на исследование в бактериологическую лабораторию.

Показания:

- Подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию.
- Выделение дрожжевых или мицелиальных грибов из крови.
- Перевод больного из другого стационара с ЦВК.
- Восстановление числа гранулоцитов у больных сепсисом, обусловленным грамотрицательными бактериями.

Если больной переведен из другого стационара с ЦВК, то катетер удаляют в день поступления в другую клинику.

Для бактериологического исследования используется асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5—6 см. Удаленный отрезок катетера кладут в чашку Петри или другую стерильную емкость и сразу же доставляют в лабораторию для исследования. Хранение и последующее исследование удаленного катетера недопустимо.

Исследование проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым (подтверждает инфицирование катетера) при полуколичественном исследовании является выделение микроорганизмов в количестве ≥ 15 КОЕ, при количественном — $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Для постановки диагноза катетер-ассоциированной инфекции, кроме выделения

микроорганизмов в диагностически значимых количествах при исследовании удаленного катетера, необходимо выделение того же микроорганизма из крови.

При появлении признаков воспаления и отделяемого в месте установки венозного катетера необходимо провести микробиологическое исследование отделяемого, а если эти изменения сохраняются или приобретают хронический характер, выполнить исследование на наличие нетуберкулезных микобактерий.

Не проводят рутинное исследование всех удаленных катетеров.

Микробиологическое исследование мочи

Показания:

- Симптомы инфекции мочевыводящих путей.
- Лейкоцитурия.
- Длительная лихорадка неясной этиологии.

Для исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи; доставку мочи в лабораторию проводят немедленно, максимально допустимое время с момента забора до доставки в лабораторию — 2 часа.

Микробиологическое исследование мочи, взятой из катетера Фоли, мочесборных мешков, не проводят из-за контаминации пластика. Исследование мочи в этих случаях проводят в день постановки мочевого катетера. Микробиологическое исследование удаленного катетера Фоли также не проводят.

Бактериурия является диагностически значимой, если выделен один микроорганизм в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Если выделены два микроорганизма в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл, то микробиологическое исследование мочи повторяют на следующий день. Повторное выделение тех же микроорганизмов (за исключением бактерий, указанных в примечании) подтверждает инфекцию мочевыводящих путей.

Любое количество бактерий в моче, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря, является значимой бактериуроией.

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.

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 коагулазанегативных 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 meningitidis*, стрептококки группы В - *Streptococcus agalactiae*). У больных, имеющих очаги в головном мозге и выраженный иммунодефицит (при длительной нейтропении), следует определять СМЖ ДНК *Toxoplasma gondii* (ПЦР).

Микробиологическое исследование кала

Показание — 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, аденоны). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida* spp. При количественном исследовании кала следует обращать внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), производящих БЛРС или карбапенемазы. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отсутствием положительной гемокультуры эти микроорганизмы могут быть причиной инфекции.

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 ротовоглотки

Показание — наличие признаков стоматита.

При нейтропении обращают внимание на выделение *Candida* spp., грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa* или *Stenotrophomonas maltophilia*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), производящих БЛРС или карбапенемазы.

Следует помнить, что такие бактерии, как *Enterococcus* spp. и стрептококки группы *viridans*, являются нормальными представителями микрофлоры ротовоглотки. На основании выделения этих бактерий не следует добавлять ванкомицин при фебрильной нейтропении в отсутствие признаков мукозита.

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 $50 \times 10^9 / \text{л}$).

Проводится соскоб со слизистой пищевода (браш-методом при нейтропении) или биопсия (вне нейтропении).

Исследуют образцы в микробиологической (бактерии, грибы), вирусологической (ДНК вируса простого герпеса, ЦМВ) и гистологической лаборатории.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки прямой кишки

Показания:

- Воспаление или повреждение слизистой (трещина, парапроктит и др.) прямой кишки.
- У больных с фебрильной нейтропенией более 3-4 дней.

На основании выделенных микроорганизмов может быть проведена коррекция антимикробной терапии при сохраняющейся фебрильной нейтропении в случаях отсутствия диагностически значимых результатов исследований из клинически значимых образцов.

Обращают внимание, прежде всего на выделение полирезистентных грамотрицательных бактерий - *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС или карбапенемаз.

Микробиологическое исследование со слизистой оболочки носовых ходов

Показания — наличие некроза слизистой оболочки носового хода.

Исследование проводят только на плесневые (мицелиальные) грибы.

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 (инфилтраты 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.

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 pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* в жидкости БАЛ.
- Определение ДНК вирусов (ЦМВ, вирусов гриппа, парагриппа, респираторного синцитиального вируса, короновирусов, метапневмовируса человека, герпесвируса человека 6 типа) в жидкости БАЛ (ПЦР).
- Определение антигенов грибов
- Антиген *Aspergillus* (галактоманнан)
- Обнаружение антигена *Aspergillus* включено в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза.

Образцы для исследования:

- кровь;
- жидкость БАЛ;
- СМЖ.

Результат определения антигена *Aspergillus* считают положительным в крови при индексе оптической плотности $\geq 0,5$, в жидкости БАЛ $\geq 1,0$, в СМЖ $\geq 0,5$.

Проводят определение антигена *Aspergillus* у больных с клиническими признаками (или факторами риска) возможного инвазивного микоза.

Определение антигена Aspergillus

Определение антигена *Aspergillus* (галактоманнана) показано 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.

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)*

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.

Чувствительность и специфичность исследования составляют около 50—60%.

Интерпретация результатов должна быть осторожной, поскольку высока частота ложно положительных 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.

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.

При положительных результатах определения IgG и наличии лихорадки исследование повторяют через 10—14 дней.

MРТ 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 лumbальной пункции с последующими цитологическим и микробиологическими исследованиями.

Ультразвуковое исследование или компьютерная томография органов брюшной полости

Показания — сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°C) при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9 / \text{л}$).

УЗИ и КТ при гепатолиенальном кандидозе не являются взаимоисключающими диагностическими процедурами. У части больных очаги в

печени и/или селезенке могут быть обнаружены только при УЗИ, у других — только при КТ. Наибольшее диагностическое значение имеет МРТ печени и селезенки.

При диагностике гепатолиенального кандидоза контрольное исследование проводят не ранее чем через 3—4 недели терапии системными противогрибковыми препаратами ввиду крайне медленной регрессии очагов.

Оценивать состояние очагов (размеры, плотность) в печени и селезенке необходимо всегда при числе гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9 / \text{л}$. 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 antimикробных 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 antimикробного препарата.

Профилактика инфекционных осложнений

Противогрибковая профилактика [154]

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 [155]

Показана пациентам, имеющим отягощенный анамнез (частые, рецидивирующие эпизоды герпетических инфекций).

Проводится пероральная профилактика валацикловиром в дозе 500 мг 2 раза в сутки или ацикловиром 250 мг/м² x 2 раза в сутки с момента начала предтранспланационного кондиционирования.

Профилактика пневмоцистной пневмонии [154,156]

Показания:

- Терапия глюкокортикоидами.
- Лечение препаратами, приводящими к снижению числа лимфоцитов CD4.
- Пациенты, имеющие в анамнезе пневмоцистную пневмонию.

Назначают один из следующих препаратов:

- Триметопrim/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 триметопrima/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).

Лабораторный и инструментальный мониторинг в раннем посттранспланационном периоде

Всем пациентам в раннем посттранспланационном 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 [80,157].

По данным ESPEN от 46 до 88% больных онкологического профиля в процессе противоопухолевого лечения требуют дополнительной нутритивной поддержки [157,158].

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 [80,159].

Цели нутритивной поддержки [80,157]:

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

Показания к нутритивной поддержке

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

- индекс массы тела $< 20 \text{ кг}/\text{м}^2$;
- темп потери массы тела;
- гипопротеинемия $< 60 \text{ г}/\text{л}$ или гипоальбуминемия $< 30 \text{ г}/\text{л}$;

- 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 [80,157,158].

В том случае, если проведение энтерального питания невозможно или неэффективно, необходимо назначать парентеральное питание [160]. 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 [80,157].

Виды нутритивной поддержки [80,157,159]

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 [80]

- полимерные: состоят из неизмененных белков, жиров и углеводов;
- олигомерные (полуэлементные): состоят из расщепленных белков и простых углеводов и содержат масла средненецепочечных 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 [80,158]

- механическая кишечная непроходимость;
- выраженная тошнота и рвота, не купирующаяся антиэметической терапией;
- гипоксия (paO_2 70 мм рт. ст.).

Показанием к парентеральному питанию является невозможность адекватного энтерального питания более 3 суток [157]. 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 [80,161].

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 [157].

Системы парентерального питания [80,159]

- «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 [80,159]

- возможность энтерального питания;
- невозможность обеспечения адекватного сосудистого доступа;
- отсутствие признаков белково-энергетической недостаточности;
- гипоксия (paO_2 70 мм рт. ст., сывороточный лактат > 3 ммоль/л);
- анурия или гипергидратация без диализа.

Смешанное питание [80,158]

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

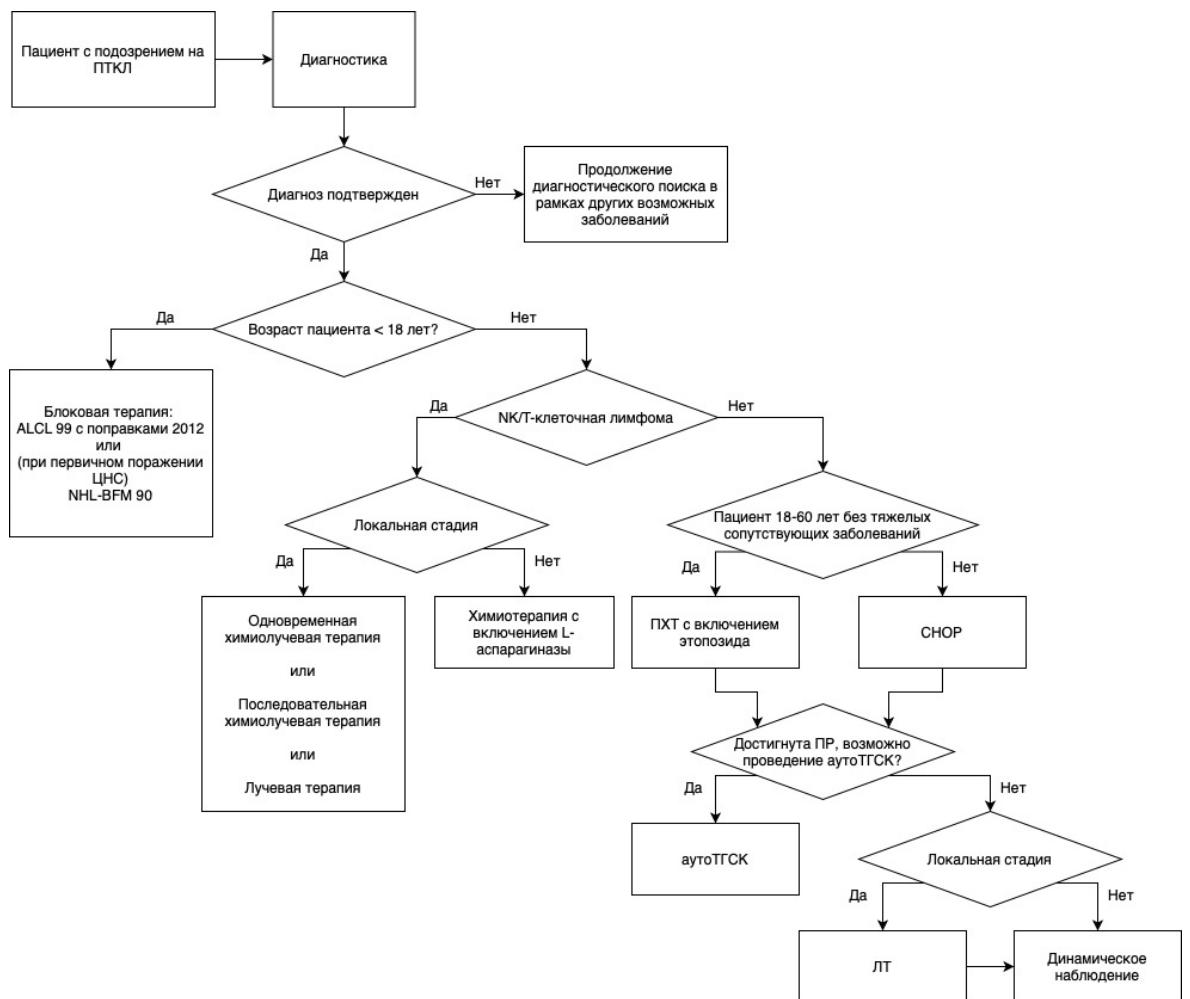
Мониторинг эффективности нутритивной поддержки

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

- Общий белок сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней.
- Альбумин сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней.
- Гемоглобин 1 раз в 5–7 дней.
- Лимфоциты периферической крови 1 раз в 5–7 дней.

Масса тела и ИМТ тела 1 раз в 7–10 дней.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Лимфомы – это опухоли из лимфоидных клеток. Лимфома – не одна болезнь, это большая группа, включающая более 30 разных заболеваний, которые отличаются друг от друга по своим проявлениям, по течению, по ответу на лечение. Лимфомы ведут себя и лечатся совершенно по-разному. Поэтому просто слово «лимфома» ни о чем не говорит – чтобы понимать, как лечить, надо знать конкретный вариант лимфомы.

Периферическая Т-клеточная лимфома относится к группе заболеваний, которые составляют 10-15% всех лимфом человека. Название показывает, что опухоль состоит из Т-клеток. Т-лимфоциты – это самые грозные бойцы иммунитета, так как именно они уничтожают чужеродные бактерии и собственные больные клетки организма. Подобно яблоку на дереве, весь период превращения (созревания) молодой клетки в зрелый Т-лимфоцит проходит несколько этапов. На каждом этапе возможен сбой и образование большой опухолевой группы клеток. При периферической Т-клеточной лимфоме опухоль появляется на последнем этапе созревания, на уровне зрелой Т-клетки. Опухолевые Т-лимфоциты похожи на нормальные, которые находятся в периферической (циркулирующей) крови, отсюда и название – «периферическая».

Некоторые из Т-клеточных периферических лимфом имеют свои особенности, например периферическая Т-клеточная лимфома кожи чаще появляется в коже и подкожной клетчатке. Однако самая частая «периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная» характерных особенностей не имеет и может появляться во всех органах и тканях. Проявления этой болезни совпадают с признаками других лимфом. Пациенты обычно жалуются на боль из-за роста опухоли, которая может появиться в любой точке тела. При этой болезни увеличиваются лимфатические узлы группами на шее, подмышками, в паху и в других местах. Большого могут беспокоить и такие признаки болезни, которые называются «В-симптомы»: у него поднимается температура, он быстро худеет и сильно потеет вечером и ночью. При Т-клеточных периферических лимфомах обыкновенно возникает сыпь и уплотнения в коже.

Чтобы поставить правильный диагноз, обязательно берут кусочек опухоли или увеличенный лимфатический узел для морфологического и иммуногистохимического

исследования. Только такой сложный, комплексный анализ позволяет поставить точный диагноз и провести эффективное лечение.

Чтобы точно узнать, есть ли увеличенные лимфатические узлы и каково их количество в тех частях тела, которые нельзя увидеть при внешнем осмотре, необходимо сделать компьютерную томографию. Стадию болезни устанавливают по системе «Ann-Arbor», которая отражает, какие органы и лимфатические узлы поражены.

Лечить неуточненную Т-клеточную лимфому непросто. Успешно лечится около 40% случаев заболевания. В то же время врачи постоянно продолжают улучшать результаты лечения, используют новые методы и применяют новые лекарства.

Ангиоиммунобластная лимфома относится к группе Т-клеточных лимфом. Т-клетки – это самые грозные бойцы иммунитета, так как именно они уничтожают чужеродные бактерии и собственные больные клетки организма. Это довольно редкое заболевание: оно составляет 2-3% всех лимфом человека. Эта болезнь отличается и тем, что может проявляться сильной слабостью и состоянием, похожим на грипп (гриппоподобным синдромом).

Ангиоиммунобластную лимфому могут вызывать обычные болезни, например, грипп или другие острые вирусные инфекции. Другие появления болезни в целом совпадают с проявлениями иных лимфом: опухают лимфатические узлы группами на шее, подмышками, в паху и в других местах, часто увеличиваются печень и селезенка, появляется жидкость в околосердечной и окололегочной полостях. Пациенты обычно жалуются на боль из-за роста опухоли, которая может появиться в любой точке тела. Больного могут беспокоить и такие признаки болезни, которые называются «В-симптомы»: у него поднимается температура, он быстро худеет и сильно потеет вечером и ночью. Как и при других Т-клеточных лимфомах, бывает разнообразная сыпь и уплотнения в коже. Возможны также аутоиммунные осложнения.

Чтобы поставить правильный диагноз, обязательно берут кусочек опухоли или увеличенный лимфатический узел для морфологического и имmunогистохимического исследования. Только такой сложный, комплексный анализ позволяет поставить верный диагноз и провести эффективное лечение.

Чтобы точно узнать, есть ли увеличенные лимфатические узлы и каково их количество в тех частях тела, которые нельзя увидеть при внешнем осмотре, необходимо сделать компьютерную томографию. Стадию болезни устанавливают по системе «Ann-Arbor», которая отражает, какие органы и лимфатические узлы поражены.

Лечить ангиоиммунобластную лимфому непросто. Успешно лечится около 60% случаев заболевания. В то же время врачи постоянно продолжают улучшать результаты лечения, используют новые методы и применяют новые лекарства.

Анапластическая крупноклеточная лимфома относится к агрессивному классу Т-клеточных лимфом, при котором в основном увеличиваются лимфатические узлы. Название показывает, что опухоль состоит из Т-клеток, а Т-клетки (Т-лимфоциты) – это самые грозные бойцы иммунитета, так как именно они уничтожают чужеродные бактерии и собственные больные клетки организма. Подобно яблоку на дереве, весь период превращения (созревания) молодой клетки в зрелый Т-лимфоцит проходит несколько этапов. На каждом этапе возможен сбой и образование большой опухолевой группы клеток. При анапластической лимфоме опухолевые клетки настолько изменяются, что полностью теряют все признаки созревания и выглядят как молодые клетки. Это обозначается словом «анаплазия». Лимфатические узлы при этой болезни увеличиваются группами на шее, подмышками, в паху и в других местах. Больного могут беспокоить и такие признаки болезни, которые называются «В-симптомы»: у него поднимается температура, он быстро худеет и сильно потеет вечером и ночью. Возможны также аутоиммунные осложнения, т.е. ошибочная реакция иммунитета на органы и ткани собственного организма, когда защитная система начинает работать против здоровых клеток.

Чтобы установить правильный диагноз, обязательно берут кусочек опухоли или увеличенный лимфатический узел для морфологического и иммуногистохимического исследования. Это очень важно для прогноза и выбора лечения. Только такой сложный, комплексный анализ позволяет поставить точный диагноз и провести эффективное лечение.

Чтобы точно узнать, есть ли увеличенные лимфатические узлы и каково их количество в тех частях тела, которые нельзя увидеть при внешнем осмотре, необходимо сделать компьютерную томографию. Стадию болезни устанавливают по

системе «Ann-Arbor», которая отражает, какие органы и лимфатические узлы поражены.

Лечение анапластической крупноклеточной лимфомы зависит от наличия или отсутствия в опухоли фермента под названием «ALK». Выявляют его во время иммуногистохимического исследования лимфатического узла. Если фермент ALK есть, то лимфома называется ALK-позитивной. Такие лимфомы лечатся успешно в 70% случаев. Если более мягкими, относительно небольшими дозами лекарств не удается вылечить больного, то проводят высокодозную химиотерапию с поддержкой собственными клетками. Если фермента ALK нет, то лимфома называется ALK-негативной. Результаты лечения ALK-негативных лимфом несколько хуже, однако постоянно появляются новые препараты, которые помогают улучшить лечение таких больных.

Чтобы точно узнать, есть ли увеличенные лимфатические узлы или отдельные лимфомные опухоли во внутренних органах тех частей тела, которые нельзя увидеть при внешнем осмотре, необходимо сделать компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

По той причине, что болезнь редкая, пока нет надежных цифровых данных об эффективном лечении. Чтобы вылечить пациента с этим заболеванием, врачи используют разнообразные проверенные схемы по лечению других лимфом, а также постоянно пробуют новые способы лечения с использованием новых препаратов.

Больного нередко беспокоят и общие симптомы: у него поднимается температура, он быстро худеет и сильно потеет вечером и ночью, эти проявления были впервые описаны при опухолях из В-клеток, поэтому они и называются «В-симптомы». Возможны также аутоиммунные осложнения, когда иммунитет ошибочно начинает уничтожать здоровые клетки органов и тканей собственного организма.

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

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

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65 [162]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания.
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу).
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования.
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.
5	Смерть пациента

Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных

Оригинальное название: The Deauville five point scale

Источник: Meignan M. et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. Leuk Lymphoma. 2009;50(8):1257-1260 [163]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка результатов ПЭТ/КТ исследования

Содержание и интерпретация: для стандартизации, воспроизводимости и возможности сравнения результатов ПЭТ/КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, при оценке эффективности лечения у больных лимфомами используется визуальный анализ ПЭТ-данных по 5-балльной шкале [163]. При этом интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге сравнивается с интенсивностью накопления препарата в неизмененных отделах средостения или в правой доле печени:

1 балл – характеризуется отсутствием накопления препарата в определяемом ранее патологическом очаге;

2 балла – накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизмененных отделах средостения;

3 балла – накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопление препарата в правой доле печени;

4 балла – накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени;

5 баллов – накопление препарата в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.

Также введено понятие X-баллов, характеризующих наличие очагов накопления ^{18}F -ФДГ неясного, скорее воспалительного генеза, связь которых с основным заболеванием маловероятна.

Интерпретация результатов ПЭТ по шкале Deauville проводится комплексно с учетом клинических и исходных ПЭТ-данных, этапа лечения, а также других показателей ответа на лечение.

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

Оригинальное название:

Источник: Development and Validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902-4907 [164]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ	ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ
Локализация опухоли	2
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии $\geq 350\ 000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии $> 11\ 000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела выше $35\ \text{кг}/\text{м}^2$) и выше	1
	Риск развития ВТЭО за 2–5 мес. (%)
Высокий риск, сумма баллов ≥ 3	6,7–7,1
Средний риск, сумма баллов 1–2	1,8–2
Низкий риск, сумма баллов 0	0,3–0,8