|  |  |
| --- | --- |
| Клинические рекомендации | |
| **Грибовидный микоз** | |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: | **С84.0** |
| Возрастная группа: | Взрослые и дети |
| Год утверждения: |  |
| Разработчик клинической рекомендации: | |
| * Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» * Региональная общественная организация «Общество онкогематологов» | |

Оглавление

[Оглавление 2](#_Toc67238404)

[Список сокращений 4](#_Toc67238405)

[Термины и определения 5](#_Toc67238406)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6](#_Toc67238407)

[1.1 Определениезаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc67238408)

[1.2 Этиология и патогенеззаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc67238409)

[1.3 Эпидемиологиязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc67238410)

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 7](#_Toc67238411)

[1.5 Классификациязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc67238412)

[1.6 Клиническая картиназаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc67238413)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 10](#_Toc67238414)

[2.1 Жалобы и анамнез 11](#_Toc67238415)

[2.2 Физикальное обследование 11](#_Toc67238416)

[2.3 Лабораторные диагностические исследования 12](#_Toc67238417)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования 13](#_Toc67238418)

[2.5 Иные диагностические исследования 14](#_Toc67238419)

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 20](#_Toc67238420)

[3.1Консервативное лечение 20](#_Toc67238421)

[3.2 Хирургическое лечение 26](#_Toc67238422)

[3.3 Иное лечение 27](#_Toc67238423)

[4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 27](#_Toc67238424)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 27](#_Toc67238425)

[6. Организация медицинской помощи 28](#_Toc67238426)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 29](#_Toc67238427)

[7.1 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений 29](#_Toc67238428)

[7.2 Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями 52](#_Toc67238429)

[7.3 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами 55](#_Toc67238430)

[7.4 Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями 81](#_Toc67238431)

[7.5 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений 87](#_Toc67238432)

[7.6 Диагностика и лечение неврологических проявлений при гематологических заболеваниях 101](#_Toc67238433)

[7.7 Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями 116](#_Toc67238434)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 128](#_Toc67238435)

[Список литературы 129](#_Toc67238436)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 138](#_Toc67238437)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 142](#_Toc67238438)

[Приложение А3.1 Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга 144](#_Toc67238439)

[Приложение А3.2 Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток 154](#_Toc67238440)

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача 274](#_Toc67238441)

[Приложение В. Информация для пациента 275](#_Toc67238442)

[Приложение Г1. Алгоритм диагностики ранних форм грибовидного микоза 276](#_Toc67238443)

[Приложение Г2. Стадирование грибовидного микоза согласно рекомендациям ISLE-EORTC 277](#_Toc67238444)

[Приложение Г3. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT 278](#_Toc67238445)

[Приложение Г4. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI 279](#_Toc67238446)

Список сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛК – лимфомы кожи

ПУВА (Psoralen + UltraViolet A) – псорален-ультрафиолет А

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОД – суммарная очаговая доза

ТКР – T-клеточный рецептор

ТОК – тотальное облучение кожи

УЗИ – ультразвуковое исследование

Термины и определения

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи (ЛК), характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами.

ISLE-Международного общества по лимфомам кожи

EORTC - Европейской организации по изучению и лечению рака

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

## 1.1 Определениезаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи (ЛК), характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами.

## 1.2 Этиология и патогенеззаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология заболевания неизвестна. Cчитается, что лимфомы кожи возникают вследствие хронической антигенной стимуляции, что ведет к неконтролируемой клональной пролиферации и накоплению неопластических Т-клеток в коже. Предполагают роль золотистого стафилококка в возникновении лимфом кожи. Некоторые исследователи сообщают о значении вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса в этиологии заболевания. Есть данные о развитии лимфом кожи у людей, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов и у ВИЧ-инфицированных.

## 1.3 Эпидемиологиязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Грибовидный микоз является наиболее часто встречающейся формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжкинских лимфом, 50% первичных лимфом кожи и 65% кожных Т-клеточных лимфом. Заболеваемость грибовидным микозом в мире равна 6–7 случаев/106 в год с регулярным повышением в последние десятилетия. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах: в США заболеваемость грибовидными микозом составляет 0,46 случаев на 100 000 человек, в странах Европы этот показатель колеблется от 0,26 до 1,0 на 100 000 человек в год (55% мужчин и 45% женщин). Более 75% случаев грибовидного микоза наблюдается у пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55–60 лет. Грибовидный микоз может также поражать детей и подростков (1% случаев). Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2,0:1,0 с преобладанием пациентов с темным цветом кожи (1,7:1) [1,2].

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

C84.0 – Грибовидный микоз.

## 1.5 Классификациязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1. Грибовидный микоз (классический трехстадийный вариант)
2. Другие формы грибовидного микоза:
3. входят в ВОЗ-классификацию опухолей кожи:

* фолликулотропный грибовидный микоз;
* педжетоидныйретикулез;
* синдром гранулематозной вялой кожи.

1. редко встречающиеся варианты:

* эритродермический;
* фолликулярный;
* сиринготропный;
* буллезный/везикулезный;
* гранулематозный;
* пойкилодермический;
* гиперпигментный;
* гипопигментный;
* одноочаговый;
* ладонно-подошвенный;
* гиперкератотический/веррукозный;
* вегетирующий/папилломатозный;
* ихтиозиформный;
* пигментно-пурпурозный;
* пустулезный.

## 1.6 Клиническая картиназаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

При классическом варианте грибовидного микоза заболевание протекает стадийно с нарастанием распространенности процесса и делится на 3 клинических стадии: пятнистая (эритематозная), бляшечная и опухолевая.

Заболевание начинается с пятен разных размеров, с четкими краями, которые расположены несимметрично и чаще локализуются на ягодицах и участках кожи, защищенных от солнечного облучения – молочных железах, нижних отделов живота, в подмышечных и паховых складках, на внутренней поверхности бедер и плеч. Цвет пятен варьирует от розовато-красного до желтовато-оранжевого и коричневого оттенков. Поверхность пятен может быть морщинистой (псевдоатрофичной) и слегка лихенифицированной, в случае появления телеангиоэктазий и участков пигментации развивается пойкилодемия. В эритематозной стадии болезнь может проявляться разнообразными и нехарактерными эритемами, уртикароподобными, псориазо- и парапсориазоподобными, экземоподобными высыпаниями.

Для бляшечной стадии характерно образование инфильтрированных бляшек различной величины, желтовато-красной или синюшной окраски. Поверхность их может быть гладкой, слегка шелушащейся или лихенифицированной. Образование бляшек протекает бессимптомно или сопровождается очень сильным зудом, иногда их рост идет неравномерно за счет периферической части, в результате чего образуются дугообразные очаги. Разрешаются бляшки медленно и неравномерно, при разрешении в центре они приобретают кольцевидную форму.

Клиническими симптомами, характерными для ранних стадий грибовидного микоза, являются:

* вариабельность формы, размеров и цвета высыпаний;
* феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний;
* пойкилодермия (пятнистая пигментация, телеангиоэктазии, атрофия кожи);
* множественные высыпания, несколько зон вовлечения;
* характерная локализация высыпаний на участках кожи, не подвергающихся солнечному облучению;
* зуд, сопровождающий высыпания [3–5]**.**

В опухолевой стадии у пациента обычно обнаруживается сочетание пятен, бляшек и узлов. Узлы могут формироваться как в области существующих бляшек, так и на непораженной ранее коже. Их локализация и количество могут варьировать от единичных до множественных. В опухолевой стадии могут поражаться лимфатические узлы и внутренние органы [3,4].

Фолликулотропный грибовидный микоз является самостоятельным вариантом грибовидного микоза, характеризующимся наличием фолликулотропных инфильтратов, часто с сохранением межфолликулярного эпидермиса и преимущественным поражением головы и шеи. Фолликулотропный грибовидный микоз развивается главным образом у взрослых, но описан также у детей и подростков. Мужчины болеют чаще, чем женщины. Поражение кожи располагается преимущественно на лице и шее, где оно наиболее выражено Заболевание может проявляться сгруппированными фолликулярными папулами, пятнами, ассоциированными с фолликулами, плотными бляшками или опухолями.Другими клиническими проявлениями являются акнеформные высыпания (комедоны, кисты) и высыпания, напоминающие волосяной кератоз, которые локализуются главным образом на туловище и конечностях. Поражение кожи при фолликулотропном грибовидном микозе часто ассоциировано с алопецией. У детей заболевание чаще всего проявляется гипопигментированными, приуроченными к волосяным фолликулам пятнами, и ассоциированной алопецией. Частым и очень характерным признаком болезни являются инфильтрированные бляшки в области бровей, сопровождающиеся выпадением волос. Зуд зачастую очень интенсивный. Часто наблюдаются вторичные бактериальные инфекции. В редких случаях фолликулотропный грибовидный микоз может проявляться солитарными очагами поражения (солитарный или одноочаговый фолликулотропный грибовидный микоз) или эритродермией [5].

Сиринготропный грибовидный микоз представляет собой редкий вариант заболевания, имеющим много общего с фолликулотропным грибовидным микозом. Он характеризуется выраженным поражением эккринных желез, часто ассоциируясь с пилотропизмом. Поражения кожи могут быть солитарными или, чаще, генерализованными [4].

Педжетоидный ретикулез представляет собой редкий вариант грибовидного микоза, характеризующийся локализованными пятнами или бляшками с интраэпидермальной пролиферацией неопластических Т-лимфоцитов. Термин педжетоидный ретикулез следует использовать только для локализованного типа болезни (тип Ворингера-Колоппа), но не для диссеминированного типа (тип Кетрона-Гудмана), так как в настоящее время у большинства пациентов с генерализованными высыпаниями заболевание рассматривают как первичную кожную CD8+ агрессивную эпидермотропную цитотоксическую лимфому, первичную кожную γ/δ Т-клеточную лимфому или опухолевую стадию грибовидного микоза [5]. Поражение кожи у пациентов обычно представлено солитарными, медленно прогрессирующими псориазиформными или гиперкератотическими бляшками, которые обычно локализуются на конечностях, чаще всего на кистях и стопах [5].

Синдром гранулематозной вялой кожи – это крайне редкий вариант грибовидного микоза, характеризующийся медленным формированием складок вялой кожи и гранулематозным инфильтратом с клональными Т-лимфоцитами. Первоначальным проявлением поражения кожи при синдроме гранулематозной вялой кожи, как и при классическом грибовидном микозе, являются пятна и бляшки, которые трансформируются в крупные, висящие складки атрофичной кожи в области сгибов (подмышки и пах), напоминающие синдром вялой кожи — cutislaxa. Внекожная диссеминация патологического процесса развивается крайне редко, и у большинства пациентов заболевание имеет индолентноетечение [5].

Гипопигментный грибовидный микоз часто обнаруживается у людей с темной кожей и часто встречается у детей и подростков. У пациентов с белой кожей гипопигментированные очаги поражения обычно сосуществуют вместе с эритематозными высыпаниями, типичными для классического грибовидного микоза. Заболевание проявляется гипопигментированными пятнами, которые локализуются преимущественно на туловище и конечностях и не сопровождаются субъективными ощущениями [5].

Помимо вариантов, подробно рассмотренных выше, описано еще несколько клинических вариантов грибовидного микоза. Варианты, подобно гиперпигментному, буллезному/везикулезному, пойкилодермическому, пигментному пурпуроподобному, пустулезному, ихтиозиформному, ладонно-подошвенному грибовидному микозу были названы согласно их характерным клиническим проявлениям. Тем не менее, обычно они характеризуются теми же гистологическими признаками и таким же течением, что и классический грибовидный микоз, и поэтому не включены в последнюю классификацию лимфом кожи как самостоятельные заболевания [5].

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

Диагностика грибовидного микоза    базируется на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала кожи, в том числе с применением иммуногистохимических методов, определения перестройки гена Т-клеточного рецептора, согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака для грибовидного микоза и синдрома Сезари (Приложение Г1) [3,6,7].

**Согласно** рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака выделяют 4 стадии грибовидного микоза – I стадию, выделяя стадии IA и IB, а также II, III и IV стадии.

План обследования варьирует в зависимости от стадии грибовидного микоза:

- при Ia и Ib стадиях необходимо проведение физикального осмотра с картированием кожи, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ периферических лимфатических узлов [3,7].

- Пациенты с II, III и IV стадиями должны быть обследованы в соответствии со стандартами обследования пациентов с нодальными лимфомами. Кроме того, при наличии пятен/бляшек необходимо определение площади поражения кожного покрова, при наличии узлов – определение их общего количества, размеров наибольшего узла и вовлеченных областей кожи.

Установление стадии заболевания является важным фактором при планировании лечения и определения прогноза течения заболевания. У большинства пациентов с ранними стадиями средняя выживаемость равна 12 лет. В поздних стадиях у пациентов с узлами, эритродермией, вовлечением л/у и крови, но без поражения внутренних органов средняя выживаемость равна 5 годам. Пациенты с узлами (Т3) имеют более плохой прогноз, чем с эритродермией (Т4). Внутренние органы вовлекаются редко, средняя выживаемость при этом меньше 2,5 лет. Пациенты со стадиями IB/IIA, имеющие фолликулярную форму грибовидного микоза или пациенты с очень «толстыми» бляшками имеют более плохой прогноз из-за сниженной чувствительности к наружным видам терапии, что необходимо учитывать при назначении лечения. В поздних стадиях наличие множественных узлов, крупноклеточной трансформации и снижения количества CD8+Т-клеток в дермальном инфильтрате и/или крови также ассоциировано со снижением выживаемости.

## 2.1 Жалобы и анамнез

Для грибовидного микоза характерно постепенное начало заболевания и медленное развитие. Высыпания часто спонтанно бесследно разрешаются. Пациенты предъявляют жалобы на высыпания на коже, которые часто сопровождаются чувством зуда [3–5].

## 2.2 Физикальное обследование

Клиническое обследование пациента остается основополагающим методом в диагностике начинающегося грибовидного микоза, так как дает возможность не только заподозрить грибовидный микоз, но и определить разновидность и стадию этого заболевания, а также определить оптимальное место для получения биоптата кожи. При клиническом обследовании необходимо оценить вид кожных высыпаний (пятна, бляшки, узлы или их сочетание) и площадь поражения кожных покровов. Критерии клинической диагностики ранних стадий грибовидного микоза приведены в разделе 1.6 «Клиническая картиназаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)»

Для установления стадии заболевания согласно рекомендациям ISLE-EORTC при наличии пятен/бляшек необходимо определение площади поражения кожного покрова, при наличии узлов – определение их общего количества, размеров наибольшего узла и вовлеченных областей кожи. Необходима также пальпация лимфатических узлов и оценка их размеров, консистенции, подвижности, спаянности с окружающими тканями, болезненности [6].

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

**Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование перестройки гена Т-клеточного рецептора (по генам бэта, гамма и дельта цепей T-клеточного рецептора) [3,4,8–14].

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

**Комментарии:** Исследование методом ПЦР для определения реарранжировки гена Т-клеточного рецептора (ТКР) является вспомогательным методом, так как моноклональность инфильтрата обнаруживается в 90% случаев бляшечной и опухолевой стадий грибовидного микоза и лишь в 50–60% – в пятнистой стадии. Результаты молекулярно-генетического исследования необходимо оценивать в комплексе с другими диагностическими методами, так как доминантный клон Т-лимфоцитов может обнаруживаться в группе так называемых «клональных» дерматозов [3,8–14]***.***

**Рекомендуется** общий (клинический) анализ крови развернутый для выявления возможных отклонений [6] и состояний, являющихся противопоказаниями к назначению системной терапии грибовидного микоза и для контроля безопасности проводимой системной терапии или фототерапии [15–17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** *лекарственные препараты, используемые для системной терапии грибовидного микоза, обладают нежелательными явлениями, отражающиеся в изменениях показателей крови, выявление которых требует проведения общего (клинического) анализа крови* [15]*. На фоне системной терапии может наблюдаться развитие тромбоцитопении, анемии, нейтропении и других показателей* [18–20]*.*

**Рекомендуется** проведение общетерапевтического биохимического анализа крови с включением показателей лактатдегидрогеназы и мочевой кислоты [3,4], а также для выявления возможных отклонений [6] и состояний, являющихся противопоказаниями к назначению системной терапии грибовидного микоза и для контроля безопасности проводимой системной терапии или фототерапии [15–17].

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

**Комментарии:** *повышение уровня лактатдегидрогеназы и мочевой кислоты в крови указывает на прогрессирование и агрессивное течение грибовидного микоза* [3,7]*. Лекарственные препараты, используемые для системной терапии грибовидного микоза, обладают нежелательными явлениями, отражающиеся в изменениях биохимических показателей крови, выявление которых требует проведения биохимического анализа крови* [15]*. На фоне системной терапии может наблюдаться увеличение показателей креатинина, триглицеридов, повышения печеночных трансаминаз.*

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

**Рекомендуется** всем пациентам с грибовидным микозом проведение ультразвукового исследования периферических лимфатических узлов для определения степени их вовлеченности в патологический процесс и стадии заболевания [3,6,7].

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

**Комментарии:** *данный метод исследования применяется с целью подтверждения или выявления лимфаденопатии и/или мониторинга состояния у пациентов с ранними стадиями грибовидного микоза (*T1N0B0, T2N0B0). *Выявление изменений лимфатических узлов, обусловленных патологической пролиферацией Т-лимфоцитов, свидетельствует о прогрессировании грибовидного микоза и необходимости проведения дополнительных исследований* [6]*.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с грибовидным микозом проведение рентгенографии органов грудной клетки пациентам с грибовидным микозом [3,6,7].

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

**Комментарии:** *данный метод исследования применяется с целью подтверждения отсутствия или наличия лимфаденопатии и/или мониторинга состояния у пациентов с ранними стадиями грибовидного микоза (*T1N0B0, T2N0B0). *Выявление изменений лимфатических узлов, обусловленных патологической пролиферацией Т-лимфоцитов, свидетельствует о прогрессировании грибовидного микоза и необходимости проведения дополнительных исследований* [6]*.*

**Рекомендуется** проведение магнитно-резонансной томографии или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), органов грудной полости, брюшной полости и малого таза для выявления потенциальной вовлеченности в патологический процесслимфатических узлов и внутренних органов у пациентов с грибовидным микозом на поздних стадиях и/или обнаружении измененных периферических лимфатических узлов при обследовании [3,6,7].

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

**Комментарии:** *выявление изменений лимфатических узловили внутренних органов, обусловленных патологической пролиферацией Т-лимфоцитов, свидетельствует о развитии поздних стадийгрибовидного микоза.*

## 2.5 Иные диагностические исследования

* **Рекомендуется всем пациентам с подозрением на грибовидный микоз проведение** патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала кожи **из очага поражения для верификации диагноза [6,21–24]**.

При проведении патолого-анатомического исследования необходимо учитывать клеточный состав дермального инфильтрата и его расположение. Основными диагностическими критериями являются **[6,21–24]**:

* наличие в инфильтрате плеоморфных («церебриформных») лимфоидных клеток малых и средних размеров;
* наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном ряду эпидермиса (3 и более);
* наличие интраэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком;
* повышенное количество интраэпидермальных лимфоцитов при отсутствии спонгиоза («диспропорциональный эпидермотропизм»);
* размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных;
* внутриэпидермальные скопления лимфоцитов (микроабсцессы Потрие);
* фиброз и/или отек сосочковой части дермы.

Морфологические особенности, характерные для разных стадий и форм грибовидного микоза, подробно приведены в комментариях

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

**Комментарии:** для повышения достоверности патолого-анатомического исследования необходимо отмена лечения любыми наружными препаратами, особенно содержащими кортикостероиды, а также системными кортикостероидами и иммуносупрессантами за 2 недели до проведения биопсии, в неясных случаях рекомендуется проведение нескольких биопсий из разных очагов и повторных биопсий через 2–4 недели (без назначения наружной терапии) [3,4].

При патолого-анатомическом исследовании для пятнистой (эритематозной) стадии характерны эпидермотропные поверхностные мелкоочаговые периваскулярные инфильтраты, для бляшечной – эпидермотропный плотный полосовидный инфильтрат в верхней части дермы, для опухолевой – плотный очаговый или диффузный инфильтрат, занимающий всю дерму и проникающий в подкожную жировую клетчатку, эпидермотропизм может отсутствовать [3,4,21–28].

*Фолликулотропный грибовидный микоз морфологически характеризуется перифолликулярным или диффузным лимфоцитарным инфильтратом дермы с различной степени выраженности инфильтрацией фолликулярного эпителия мелкими, среднего размера и иногда крупными Т-лимфоцитами с церебриформными и гиперхромными ядрами. Во многих случаях обнаруживается муцинозная дегенерация фолликулярного эпителия (фолликулярный муциноз), которая может быть визуализирована окраской альциановым синим или коллоидным железом, однако были также описаны случаи без фолликулярного муциноза. Инфильтрация фолликулярного эпителия может сопровождаться инфильтрацией эккринных потовых желез (сиринготропизм), комбинацию которых часто называют аднексотропным грибовидным микозом* [29]*. Тем не менее, одновременная инфильтрация интерфолликулярного эпидермиса (эпидермотропизм), характеризующая ранние стадии классического грибовидного микоза, встречается редко. В ранних поражениях, клинически характеризующихся приуроченными к фолликулам пятнами или акнеформными высыпаниями или высыпаниями, подобными волосяному кератозу, перифолликулярный инфильтрат обычно скудный и содержит помимо атипичных Т-лимфоцитов различное количество мелких реактивных Т-лимфоцитов, гистиоцитов и иногда – эозинофилов. При прогрессировании поражения кожи до более инфильтрированных бляшек или опухолей дермальные инфильтраты становятся более диффузными и могут содержать большее количество бластных клеток. Часто наблюдается значительная примесь эозинофилов и особенно в случаях вторичной бактериальной инфекции – плазматических клеток. В некоторых случаях могут присутствовать кластеры мелких В-лимфоцитов. В случаях разрушения эпителия волосяных фолликулов может наблюдаться гранулематозная реакция. В случаях с диффузными дермальными инфильтратами с частичным или даже полным разрушением эпителиальных структур дифференциальная диагностика между фолликулярным грибовидным микозом и другими типами ТКЛК может быть сложной.*

*Крупно-клеточная трансформация, которую определяют по присутствию более 25% бластных клеток или присутствию кластеров бластных клеток, была описана более, чем в 20% случаев фолликулотропного грибовидного микоза, и наблюдается чаще, чем при классическом грибовидном микозе* [5]*.*

*Типичная гистологическая картина представлена гиперплазией эпидермиса с выраженной инфильтрацией мелкими и среднего размера атипичными клетками, расположенными по отдельности или гнездами или кластерами. Атипичные клетки имеют среднего размера или крупные церебриформные ядра и обильную вакуолизированную цитоплазму. В поверхностной дерме может присутствовать инфильтрат, состоящий преимущественно из мелких лимфоцитов, но изредка он содержит неопластические Т-лимфоциты* [5]*.*

*Гистологически синдром гранулематозной вялой кожи характеризуется плотным инфильтратом по всей толщине дермы из мелких и среднего размера клональных Т-лимфоцитов с примесью многочисленных макрофагов и множества рассеянных многоядерных гигантских клеток. Присутствие многоядерных гигантских клеток, содержащих более 10 ядер на клетку, считается характерной особенностью заболевания, но наблюдалось также и в случаях гранулематозного грибовидного микоза. Обычно наблюдаются потеря эластических волокон, эластофагоцитоз и эмпериполез (поглощение лимфоцитов) многоядерными клетками. Эпидермис может быть инфильтрирован мелкими атипичными Т-лимфоцитами с церебриформными ядрами, как и при классическом грибовидном микозе* [5]*.*

*При гипопигментном грибовидном микозе обнаруживаются типичная гистологическом картина ранней пятнистой стадии грибовидного микоза. Такие варианты грибовидного микоза как гиперпигментный, буллезный/везикулезный, пойкилодермический, пигментный пурпуроподобный, пустулезный, ихтиозиформный, ладонно-подошвенный характеризуются теми же гистологическими признаками, что и классический грибовидный микоз* [5]*.*

**Рекомендуется** при наличии признаков лимфопролиферативного заболевания в морфологической картине применение иммуногистохимических методов для определения маркеров CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30,, CD56, TIA1, granzymeB, ßF1, TCR-γ, CD45RO [3–5]***.***

**Иммуногистохимические критерии диагностики грибовидного микоза:**

**- клетки инфильтрата состоят из** α/β Т-хелперов – зрелых клеток памяти, которые имеют иммунофенотип: βF1+ CD2+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7+ CD8- CD45RO+ [3–5];

- Потеря экспрессии лимфоцитами маркера CD7 более чем на 10% [6,16].

- полная или частичная потеря экспрессии пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD5 и CD7 на поздних стадиях [3–5];

- Увеличение соотношения CD4/CD8 (более чем 8/1) [30].

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

**Комментарии:** *приведенные диагностические критерии являются наиболее часто встречающимися при классическом варианте течения грибовидного микоза,* характеризующиеся инфильтратом из зрелых клеток памяти (α/β Т-хелперов)*. Реже встречаются иные фенотипы -*Т-цитотоксический (βF1+ CD3+ CD4- CD5+ CD8+) и γ/δ (βF1- CD3+ CD4- CD5+ CD8+) фенотипы. В этих случаях необходимо клинико-морфологическая корреляция – сопоставление клинических проявлений заболевания и гистологической картины для исключения CD8+ агрессивной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы и γ/δ Т-клеточной лимфомы. В поздних стадиях грибовидного микоаз может наблюдаться полная или частичная потеря экспрессии пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD5 и CD7, появление экспрессии цитотоксических протеинов TIA-1, гранзима В и перфорина, а также аберрантный CD4+/CD8+ или CD4-/CD8- фенотип *Отсутствие экспрессии пан-Т-клеточного антигена CD7 на опухолевых клетках не является информативным, так как может обнаруживаться и при воспалительных дерматозах* [3–5]*. Практически во всех случаях фолликулотропного грибовидного микоза неопластические клетки имеют фенотип CD3+/CD4+/CD8−, как и при классическом грибовидном микозе* [31]*. Примешивающиеся бластные клетки часто экспрессируют CD30.*

*При педжетоидном ретикулезе фенотип непластических Т-лимфоцитов может характеризоваться либо как CD3+/CD4−/CD8+, либо реже как CD3+/CD4+/CD8− или CD3+/CD4−/CD8−. В случаях с фенотипами CD8+ или CD4−/CD8− экспрессируются цитотоксические белки(например, Т-клеточный внутриклеточный антиген (TIA)-1, гранзим A/B и перфорин). Часто экспрессируется CD30* [32]*.*

*В большинстве случае синдрома гранулематозной вялой кожи отмечается фенотип Т-лимфоцитов CD3+/CD4+/CD8–* [5]*.*

**Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование T-клеточной клональности (по генам бэта, гамма и дельта цепей T-клеточного рецептора) [3,8–14].

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

**Рекомендуется** проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала лимфатического узла в случае выявления признаков поражения лимфатических узлов (увеличение размеров > 1,5 см в диаметре и/или с плотной, неравномерной структурой) в результате ультразвукового исследования и/или рентгенографии грудной клетки и/или МРТ и/или позитронно-эмиссионной томографии совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** Для проведения биопсии выбирают лимфатические узлы размером > 1,5 см и более и/или с плотной, неравномерной. Биопсия выполняется врачами-специалистами с хирургической специализацией, в том числе врачом-онкологом/гематологом. *Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфоузла позволяет определить наличие специфического поражения лимфоузлов.* При выявлении специфического поражения лимфатических узлов пациент направляется для дальнейшего ведения и лечения к врачу-гематологу или врачу-онкологу.

**Рекомендуется** проведение ПЦР-исследования лимфатического узла в случае обнаружения опухолевого субстрата при патолого-анатомическом исследовании ткани лимфатического узла [6,33]*.*

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

**Комментарии:** *ПЦР-исследование позволяет определить клональность субстрата лимфатического узла.* При выявлении специфического поражения лимфатических узлов пациент направляется для дальнейшего ведения и лечения к врачу-гематологу или врачу-онкологу.

**Рекомендуется** применение иммуногистохимических методов в случае обнаружения опухолевого субстрата при патолого-анатомическом исследовании лимфатического узла [6,33].

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

**Комментарии:** *иммуногистохимическое исследование позволяет определить фенотип лимфоцитов в субстрате лимфатического узла.* При выявлении специфического поражения лимфатических узлов пациент направляется для дальнейшего ведения и лечения к врачу-гематологу или врачу-онкологу.

**Рекомендуется** проведение патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга у пациента с поздними стадиями грибовидного микоза и/или подозрением на поражение костного мозга [34]. При обнаружении патологических изменений в субстрате костного мозга рекомендуется проведение ПЦР-исследования, иммуногистохимического исследования и/или проточной цитофлуориметрии [34].

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

**Комментарии:** *поражение костного мозга встречается примерно у 20% пациентов с грибовидным микозом и чаще всего ассоциировано с агрессивным течением заболевания и низкой выживаемостью* [34]*.* Трепанобиопсия костного мозга выполняется врачами-специалистами, владеющими методикой забора трепанобиоптата костного мозга (врачами-хирургами, врачами-гематологами или врачами-онкологами). *Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга позволяет определить наличие специфического поражения костного мозга.* При выявлении специфического поражения костного мозга пациент направляется для дальнейшего ведения и лечения к врачу-гематологу или врачу-онкологу.

*Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов позволяет определить характер клеток пролиферата в костном мозге.*

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

## 3.1Консервативное лечение

* **Рекомендуются** для лечения пациентов с ранними стадиями (IA–IIA) грибовидного микоза наружно глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии:

#бетаметазон\*\*, крем, мазь 2 раза в сутки наносить на очаги поражения до полного разрешения высыпаний [7,35,36].

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

или

#мометазон\*\* крем, мазь 2 раза в сутки наносить на очаги поражения до полного разрешения высыпаний [7,35,36].

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

**Комментарии:** для ранних стадий грибовидного микоза консервативный подход с применением наружной терапии является предпочитаемым лечением первой линии. Для пациентов в IA стадии с небольшими очагами поражения кожи допускается тактика «наблюдай и жди» под строгим наблюдением врача.

* **Рекомендуется** ультрафиолетовое облучение кожи пациентам с грибовидным микозом на стадиях IA-IIB:

общая или локальная узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия [37–41].

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

**Комментарии:** облучение проводится 2–3 раза в неделю, первая экспозиция должна быть не более 70% от ранее определенной минимальной эритемной дозы. Последующие экспозиции проводятся следующим образом: при отсутствии эритемы – время экспозиции увеличивается на 40%, при слабой эритеме – на 20%, при выраженной эритеме – остается тем же. Рекомендовано для пятен и тонких бляшек, отсутствуют выраженные побочные эффекты.

или

фотохимиотерапия с внутренним применением псораленов для системного применения(ПУВА) [37,39,41].

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

**Комментарии:** за 2 часа до облучения пациент принимает перорально -#метоксален в дозе 0,6 мг на кг массы тела, начальная доза облучения зависит от типа кожи (0.25–1.0 Дж/см2), затем с каждым сеансом доза повышается на 0,25–0,5 Дж/см2 или более в зависимости от выраженности эритемы. Лечение проводится 3–4 раза в неделю до разрешения высыпаний (30–35 сеансов). Общая доза варьирует от 50 до 80 Дж/см2, что бывает достаточным для достижения клинической ремиссии. Применяется при распространенных и более инфильтрированных элементах, фолликулярной форме грибовидного микоза. Побочные эффекты включают эритему, тошноту, фоточувствительность и фотокарциногенез.

* **Рекомендуются в** качестве второй линии при ранних стадиях грибовидного микоза при отсутствии или недостаточном эффекте от проводимой терапии:

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный\*\* (IFN-α) в умеренно высоких дозах: 3–10 млн МЕ ежедневно или 3 раза в неделю [18].

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

**Комментарии:** *лечение проводят до отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования.* Можно комбинировать с ПУВА-терапией и химиотерапией.

**или**

#метотрексат\*\* 25мг1 раз в неделю перорально [42].

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

**Комментарии:***лечение проводят до отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования или до появления признаков неприемлемой токсичности*Можно комбинировать с IFN-α.

или

#вориностат 200–400 мг перорально ежедневно длительно [43–46].

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

**Комментарии:** *назначается перорально по 400 мг ежедневно. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности*

* **Рекомендуется** брентуксимаб ведотин\*\* **для лечения взрослых пациентов** при отсутствии или недостаточном эффекте после минимум одной линии предшествующей системной терапии при наличии экспрессии CD30 [20,47]

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *назначается в дозе 1,8 мг/кг внутривенно каждый 21 день. Лечение проводят в течение 8 циклов, при достижении частичного ответа допускается проведение еще 8 циклов. При появлении побочных эффектов (наиболее часто – периферическая полинейропатия) допустимо снижение дозы до 1,2 мг/кг и увеличение интервала между циклами.*

* **Рекомендуются** как препараты первой линии для лечения пациентов с IIB, III стадиями грибовидного микоза интерфероны:

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный\*\* в умеренно высоких дозах: 3–10 млн МЕ ежедневно или 3 раза в неделю [18].

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

****Комментарии:**** *лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования).* Можно комбинировать с ПУВА-терапией, ретиноидами и химиотерапией. *На фоне длительного приема препарата возможны изменения со стороны щитовидной железы. У пациентов с заболеваниями щитовидной железы перед началом лечения необходимо определить концентрацию тиреотропного гормона, рекомендуется контролировать его уровень не реже 1 раза в 6 месяцев. Очень редко – сахарный диабет. При длительном применении, обычно после нескольких месяцев лечения, возможны нарушения со стороны органа зрения. До начала терапии рекомендуется провести офтальмологическое обследование. При жалобах на любые офтальмологические нарушения необходима немедленная консультация врача-офтальмолога. Пациентам с заболеваниями, при которых могут происходить изменения в сетчатке, например, с сахарным диабетом или артериальной гипертензией, необходимо проходить офтальмологический осмотр не реже 1 раза в 6 месяцев. Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и/или прогрессирующими онкологическими заболеваниями требуется тщательное наблюдение и мониторинг ЭКГ.В случае появления изменений со стороны психической сферы и/или ЦНС, включая развитие депрессии, рекомендуется наблюдение психиатра в период лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания.*

**Рекомендуются** антиметаболиты пациентам с грибовидным микозом на поздних стадиях, а также в случае неэффективности или недостаточном ответа на ранее проведенную наружную терапию и/или фототерапию и/или терапию интерфероном-α вне зависимости от стадии: #метотрексат\*\* 25 мг 1 раз в неделю перорально [42].

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

**Комментарии:** *лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности* можно комбинировать с IFN-α.

*Перед началом лечения метотрексатом или при возобновлении терапии после перерыва необходимо проводить клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, оценивать активность «печеночных» ферментов, концентрацию билирубина, альбумина сыворотки, а также рентгенографическое исследование органов грудной клетки и функциональные почечные тесты. При наличии клинических показаний назначают исследования с целью исключения гепатита и других соматических заболеваний.*

*В процессе лечения метотрексатом (ежемесячно в первые 6 месяцев и не реже, чем каждые 3 месяца в дальнейшем, при повышении доз целесообразно повышать частоту обследований) проводят следующие исследования:*

1. *Обследование ротовой полости и горла для выявления изменений слизистых оболочек.*
2. *Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Даже при применении в обычных терапевтических дозах метотрексат может вызвать угнетение системы кроветворения. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение метотрексатом немедленно прекращают и назначают симптоматическую поддерживающую терапию.*
3. *Функциональные печеночные пробы. Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение метотрексатом не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае любых отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени. Обычно показатели нормализуются в течение 2 недель, после чего лечение по решению может быть возобновлено.*
4. *Функциональные почечные пробы и исследование мочи. Поскольку метотрексат экскретируется преимущественно почками, у пациентов с нарушениями функции почек может наблюдаться повышение концентрации метотрексата в крови, следствием чего могут быть тяжелые побочные реакции. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, у которых возможны нарушения функции почек (например, пожилых пациентов).*
5. *Поскольку метотрексат оказывает воздействие на иммунную систему, он может изменять реакцию на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. Особая осторожность необходима при лечении пациентов с неактивными, хроническими инфекциями (такими как опоясывающий лишай, туберкулез, вирусный гепатит В или С) ввиду их возможной активации. В период лечения метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.*

*В связи с возможностью активации хронической инфекции пациентам, которым планируется или проводится терапия метотрексатом, может потребоваться определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus), определение антител к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови.*

* **Рекомендуются** при поздних стадиях (IIB–IVB) грибовидного микоза #вориностат 200–400 мг перорально ежедневно [43–46].

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

****Комментарии:**** из побочных эффектов *ингибитора гистондеацетилаз вориностата* встречаются тромбоцитопения, анемия, анорексия, тошнота, мышечные спазмы. Лечение проводят до достижения отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования или до появления признаков неприемлемой токсичности. *Противопоказанием является детский возраст до 18 лет. При приеме вориностата возможно развитие тромбоцитопении и анемии, которые могут потребовать прекращения приема препарата или прекращения лечения. Возможно развитие лейкопении и нейтропении, требующих уменьшения дозы препарата. Отмечалось увеличение плазменной концентрации креатинина. Возможно также развитие гипокалиемии и увеличения плазменной концентрации креатинина, что может потребовать снижения дозы препарата. На фоне приема вориностата отмечались гипергликемия, в связи с чем может потребоваться назначение диеты и/или гипогликемической терапии. Возможно развитие протеинурии.*

Применение комбинированной химиорадиотерапии не только не улучшает среднюю выживаемость пациентов по сравнению с «консервативной» терапией, а даже увеличивает частоту рецидивов, поэтому предпочтительно использовать наружную терапию, биологические препараты или их комбинацию [43].

* **Рекомендуется** брентуксимаб ведотин\*\* для лечения **взрослых пациентов** при отсутствии или недостаточном эффекте после минимум одной линии предшествующей системной терапии при наличии экспрессии CD30 [20,47].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *назначается в дозе 1,8 мг/кг внутривенно каждый 21 день. Лечение проводят в течение 8 циклов, при достижении частичного ответа допускается проведение еще 8 циклов. При появлении побочных эффектов (наиболее часто – периферическая полинейропатия) допустимо снижение дозы до 1,2 мг/кг и увеличение интервала между циклами.При лечении брентуксимабом ведотином\*\* может развиться анемия, тромбоцитопения и тяжелая пролонгированная (≥1 недели) нейтропения, и это может увеличить риск тяжелых инфекций.Были зарегистрированы случаи повышения уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.Гипергликемия была зарегистрирована в клинических исследованиях у пациентов с увеличенным индексом массы тела, как с наличием, так и с отсутствием сахарного диабета в анамнезе.*

**Рекомендуется** применение лучевой терапии при новообразованиях кожи у пациентов с грибовидным микозом при локализованных поражениях кожи без вовлечения в патологический процесс лимфатических узлов и костного мозга [3,48,49].

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

**Комментарии:** *Лучевая терапия является эффективным методом местного воздействия. При локализованных поражениях кожи без вовлечения в патологический процесс лимфатических узлов и костного мозга, лучевая терапия может стать альтернативой химиотерапии. В случае ГМ лучевая терапия электронами помогает ликвидировать наиболее тягостные для пациентовязвенные и веррукозные опухоли, существенно улучшая качество жизни пациентов* [50]*. Лучевая терапия располагает большим набором различных источников излучения: близкофокусная рентгенотерапия, длиннофокусная рентгенотерапия, электронное излучение, гамма-терапия. Выбор метода облучения зависит от распространенности процесса и размера очага. Близкофокусная рентгенотерапия проводиться при толщине инфильтрации очага до 1 см. При размере опухоли от 1 до 5 см используется длиннофокусная рентгенотерапия. Для достижения более глубокого проникновения в ткани используют гамма****-****излучение* [51]*. Разовые очаговые дозы колеблются от 2 до 5 Гр, Суммарные очаговые дозы обычно эквивалентны 36–40 Гр* [48–50]*.*

**Системная химеотерапия у пациентов с грибовидным микозом**

* **Рекомендуется у пациентов с грибовидным микозом на поздних стадиях с агрессивным течением и/или неэффективностью других методов лечения применение**в качестве системной химиотерапии монотерапия #гемцитабином по схеме 1200 мг/м2 в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла, всего 6 циклов [52]

**или**

режимы, применяемые для лечения нодальных лимфом: #CHOP - Доксорубицин\*\* 50 мг/м2 в/в кап., день 1, Циклофосфамид\*\* 750 мг/м2 в/в кап., день 1, Винкристин\*\* 1,4 мг/м2 (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, Преднизолон\*\* 100 мг внутрь, дни 1-5 , цикл 21 день, всего 6 циклов [53–56].

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

## 3.2 Хирургическое лечение

* **Рекомендуется** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  пациентам молодого возраста в поздних стадиях заболевания при отсутствии эффекта от других видов терапии [57,58].

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

## 3.3 Иное лечение

**Рекомендуется** пациентам с жалобами на зуд назначение антигистаминных средств системного действия в соответствии с инструкциями к их применению [59].

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

Диетотерапия не применяется.

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

Специальных методов реабилитации при грибовидном микозе не существует.

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

Методов профилактики грибовидного микоза в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический фактор(ы), ведущие к развитию заболевания. Диспансерное наблюдение врачом-гематологом или врачом-онкологом осуществляется в период лечения и после достижения ремиссии лимфомы.

При рецидиве или прогрессировании грибовидного микоза необходимо выполнять повторную биопсию кожи и повторное патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи, а также повторное патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи с применением иммуногистохимических методов для исключения крупноклеточной трансформации, при необходимости – повторную процедуру стадирования. Тактика лечения рецидивов также базируется на определении стадии заболевания, учитывается развитие резистентности к предыдущим видам терапии.

**Рекомендуется**  пациентам с ранними стадиями ежегодно проходить: физикальный осмотр с картированием кожи, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ периферических лимфатических узлов [60].

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

**Рекомендуется**пациентам с поздними стадиями каждые 6 месяцев проходить: физикальный осмотр с картированием кожи, УЗИ периферических лимфатических узлов, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза) [60].

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

6. Организация медицинской помощи

В рамках оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи, врачи-терапевты участковые, врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) при выявлении у пациентов высыпаний на коже, кожного зуда, выявление симптомов или признаков грибовидного микоза направляют пациента в медицинскую организацию дерматовенерологического профиля или кабинет врача онколога/ гематолога для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи, а также осуществляют оказание медицинской помощи в соответствии с рекомендациями медицинской организации дерматовенерологического профиля и/или врача онколога/ гематолога, при отсутствии медицинских показаний для направления в нее.

При невозможности оказания медицинской помощи в рамках первичной специализированной медико-санитарной помощи и наличии медицинских показаний пациент направляется в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-дерматовенерологами и/или врачом-гематологом в стационарных условиях.

Специализированная, медицинская помощь оказывается пациентам на ранних стадиях (IA–IIA) врачами-дерматовенерологами

Специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь оказывается пациентам на стадиях(IIB–IVB) врачами гематологами/онкологами

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1) Показания для оказания медицинской помощи в дневном стационаре:

* недостаточная эффективность лечения, проводимого в амбулаторных условиях, у пациентов с ограниченными высыпаниями;
* Обследование пациента, включающее биопсию и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

2) Показания для оказания медицинской помощи в стационарных условиях:

* отсутствие эффекта от проводимого лечения в амбулаторных условиях;
* стадии грибовидного микоза требующее фототерапии и /или системной терапии;
* Обследование пациента, включающее биопсию и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

3) Показания к экстренной госпитализации в стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «гематология» и «онкология»**:**

* Развитие тяжелой инфекции (необязательна госпитализация в гематологический стационар).
* Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).
* Развитие осложнений грибовидного микоза, угрожающих жизни.
* Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

* частичный или полный регресс высыпаний.
* завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.

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

## 7.1 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении заболеваний системы крови. Наиболее высокая частота определяется у пациентов с острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного трансплантата стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК), варьирует от 30 до 90%. Так, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами инфекционные осложнения составляют 80-90% на этапах индукции и консолидации ремиссии; у пациентовострыми лимфоидными лейкозами инфекции развиваются преимущественно на этапе индукции ремиссии (55%), реже – в период консолидации ремиссии (10%), у реципиентов аллогенных ТГСК – в период гранулоцитопении на этапе приживления гемопоэтических клеток (40-70%) и при развитии реакции “трансплантат против хозяина” (10-70%) [61,62]. У других категорий пациентов с лейкозами и лимфомами частота инфекционных осложнений варьирует от 10 до 30%, она выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопуствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима.

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

Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений у гематологических пациентов, является нейтропения (нейтрофилы < 0,5 х 109/л) или лейкопения (лейкоциты ≤ 1 000 х 109/л), а также длительность нейтропении – частота инфекций существенно возрастает при длительности нейтропении более 10 дней. Риск развития инфекций возрастает при нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов, при дефектах клеточного и гуморального иммунитета, повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III-IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК). Источником развития инфекции, как правило, является желудочно-кишечный тракт, когда активно происходит транслокация микроорганизмов со слизистой оболочки, поврежденной в результате химиотерапии. Другие основные входные ворота инфекции при нейтропении – ЦВК.

*Этиология инфекционных осложнений*

Этиологическая структура возбудителей у гематологических пациентов, в том числе, пациентов с лимфомами, разнообразна и включает бактерии, грибы (дрожжевые и плесневые), герпесвирусы. В первые 7-10 дней инфекционный процесс, как правило, бывает обусловлен бактериями, а по мере удлинения нейтропении возрастает риск возникновения инвазивного аспергиллеза [61]. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов – 7,4% [63]. Основными возбудителями сепсиса являются *Escherichia coli* (17,8%), коагулазонегативные стафилококки (17,4%), *Enterococcus* spp. (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%), *Klebsiella pneumoniae* (8,2%). В последние годы увеличилась детекция *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas maltophilia*, и они входят в число пяти ведущих грамотрицательных бактерий при инфекциях кровотока после *E.coli*, *K. pneumoniae, P.aeruginosa*.

Основными механизмами устойчивости у энтеробактерий являются продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) – в 40-50% случаев, и детекция карбапенемаз, преимущественно у *K. pneumoniae* (10-30%). Устойчивость *P. aerugino*sa составляет к карбапенемам и колистину 40-50% и 29%, соответственно, шатммов *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам - 65-70% [64]. Среди грамположительных бактерий отмечена устойчивость *Enterococcus faecium* к ванкомицину (15%). Для грибов рода *Candida* характерно снижение доли *С. albicans* до 30% и широкое видовое разнообразие *Candida* non-*albicans* [63].

*Клинические проявления инфекций*

Для инфекций периода нейтропении/лейкопении характерными признаками являются

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

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

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

*Диагностика инфекционных осложнений.*

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

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

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

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

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

*Центральный венозный катетер (ЦВК) удаляют и направляют на микробиологическое исследование при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию* (разница во времени детекции положительной гемокультуры, взятой одновременно из вены и из ЦВК), при выделении из гемокультуры дрожжевых или плесневых грибов, при переводе пациента из другого стационара с ЦВК (высокая вероятность инфицирования ЦВК). Для бактериологического исследования в лабораторию направляют асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5-6 см в стерильной емкости. Исследование ЦВК проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым подтверждением инфицирования ЦВК является выделение микроорганизмов в количестве ≥15 колониеобразующих единиц (КОЕ) при полуколичественном исследовании, или ≥103 КОЕ/мл - при количественном исследовании.

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

Показаниями для *микробиологического исследования мочи* являются клинические симптомы инфекции мочевыводящих путей, лейкоцитурия, температура более 5 дней в период нейтропении. Для микробиологического исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи, проводят исследования на наличие различных бактериальных патогенов, начиная с наиболее частых в гематологической практике (см. ниже). Бактериурия является диагностически значимой, если выделен один микроорганизм в количестве ≥103 КОЕ/мл. Микробиологическое исследование мочи повторяют на следующий день, если выделены два микрорганизма в количестве ≥103 КОЕ/мл. Повторное выделение тех же микроорганизмов, как в первом исследовании, подтверждает наличие инфекции мочевыводящих путей. В гематологии наиболее частыми возбудителями инфекции мочевыводящих путей в стационаре являются энтеробактерии, среди них *E. coli,* далее следуют *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa.* Неоднократное выделение из мочи *Сandida* spp. у пациентов с фебрильной нейтропенией может свидетельствовать о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза. Определяют чувствительность к антибиотикам всех микроорганизмов, выделенных в диагностически значимых количествах.

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

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

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

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

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

Исследование показано:

* при инфекции промежности, воспалении или повреждении слизистой прямой кишки (трещина, парапроктит и др.);
* у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией длительностью от 4-5 дней и отсутствием диагностически значимых результатов исследований;
* в качестве скрининга в группе высокого риска развития инфекций у пациентов острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного костного мозга при поступлении в стационар, затем каждые 7 дней до восстановления гранулоцитов в крови или лейкоцитов >1,0 × 109/л;

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

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

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

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

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

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

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

* мониторинг в период нейтропении у пациентов острыми миелоидными лейкозами и у реципиентов аллогеннных гемопоэтических клеток, если не проводится профилактики противогрибковыми препаратами, активными в отношении плесневых грибов;
* у пациентов с факторами риска (длительность нейтропении от 10 дней и более, применение глюкокортикоидов, флударабина) и радиологическими признаками, характерными для инвазивного аспергиллеза, в период нейтропении.
* при клинико-радиологических признаках, подозрительных в отношении инвазивного аспергилеза, независимо от нейтропении.

Исследование проводят не менее двух раз в течение 5 дней. Антиген *Aspergillus* исследуют до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов. Тест включен в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза. Положительные значения индекса оптической плотности определения антигена *Aspergillus* в сыворотке крови: ≥0,5, в жидкости БАЛ: ≥1,0, в СМЖ: ≥1,0 [65].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Эхокардиография (ЭхоКГ), включая чрезпищеводную ЭхоКГ*

Проводится для исключения бактериального эндокардита, особенно в случае:

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

Чрезпищеводную ЭхоКГ назначают при сохраняющейся гипертермии и отрицательных результатах ЭхоКГ.

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Показания** | **Исследование** |
| Температура ≥38°С,  впервые возникшая | Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры  (вена-катетер или вена-вена) |
| Температура ≥38°С в течение  ≥ 5 дней и лейкопения | Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю  Микробиологическое исследование мочи  Ректальный мазок  КТВР легких |
| Температура ≥38°С, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении | УЗИ брюшной полости  Определение антигена *Candida* (маннан) и антител *Candida* (антиманнан) в крови  КТВР или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ |
| Катетер-ассоциированная инфекция | Взятие одновременно крови из вены и из ЦВК для микробиологического исследования  Положительная гемокультура из ЦВК получена раньше на 2 часа и более чем из вены – удаление ЦВК ввиду высокой вероятности его инфицирования |
| Ожидаемая нейтропения (лейкопения) >10 дней | Исследование крови на антиген *Aspergillus* 2 раза в неделю |
| Стоматит | Мазок со слизистой ротоглотки |
| Эзофагит | Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее 50x109/л)  Исследование - соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия |
| Некроз слизистой оболочки носового хода | Мазок со слизистой оболочки носа |
| Гайморит | Исследование содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции |
| Симптомы инфекции мочевыводящих путей  Лейкоцитурия | Микробиологическое исследование мочи |
| Пневмония | КТВР легких  Бронхоальвеолярный лаваж после КТВР легких  Полное исследование жидкости БАЛ (микроскопия, микробиологическое исследование на бактерии и грибы, определение галактоманнана, флюоресцентная микроскопия на *P. jirovecii,* определение ДНК вирусов, *P~~.~~ jirovecii*, *M. pneumoniae, C. pneumoniae*)  Исследование крови на антиген *Aspergillus* |
| Cимптомы менингита  «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении  Обнаружение очага (очагов) в головном мозге | Люмбальная пункция  Полное исследование СМЖ (см. текст), включая исследование на антиген *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннан) |
| Диарея | Исследование кала на токсин *C. difficile* |
| Парапроктит  Трещина в области прямой кишки | Мазок со слизистой оболочки прямой кишки |
| Образования (инфильтраты) на коже | Биопсия  Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата |

*Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа*

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

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

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

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

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

*Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов*

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

*Превентивная терапия инвазивного микоза*

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

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

*Лечение микробиологически подтвержденных инфекций*

**Грамотрицательные возбудители**

*Энтеробактерии с продукцией БЛРС, Enterobacter spp*

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

*Энтеробактерии с продукцией карбапенемаз*

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

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

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

*Pseudomonas aeruginosa*

Выбор антибиотиков проводится согласно чувствительности выделенных штаммов. Лечение проводят сочетанием антибиотиков. При инфекциях кровотока, вызванных *P. aeruginosa,* часто наблюдается диссеминация в легких, и в этих случаях необходимо использовать антибиотики, для которых характерна высокая концентрация в легких. Такими параметрами обладает цефтолозан-тазобактам, который активен против карбапенем-резистентных *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз [66]. Препараты для лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3. Лечение инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

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

*Acinetobacter baumannii*

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

*Stenotrophomonas maltophilia*

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

**Грамположительные возбудители**

*Коагулазонегативные стафилококки*

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

*Enterococcus* spp.

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

*Staphylococcus aureus*

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

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

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

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

**Отдельные инфекции, требующие особого лечения, у иммунокомпрометированных больных**.

*Listeria monocytogenes*

*Listeria monocytogenes (L. monocytogenes)* вызывают инфекции кровотока и менингоэнцефалит. Инфекция возникает преимущественно у больных с нарушениями Т-клеточного звена иммунитета [67]. Характерным является стремительное развитие инфекции – в течение 2-3 часов изменяется клиническая картина: возникает нарушение сознания вплоть до комы, определяются ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. Препарат выбора для лечения инфекции, вызванной *L. monocytogenes***,** ампициллин по 2 г внутривенно 6 раз в сутки, при менингоэнцефалите – в сочетание с гентамицином 5мг/кг/сутки, внутривенно. Больным с нейтропенией и инфекцией ЦНС дополнительно назначают меропенем по 2 г х 3 раза. Меропенем отменяют при восстановлении гранулоцитов и продолжают лечение сочетанием ампициллина с гентамицином. Альтернативный препарат - триметоприм/сульфаметоксазол (расчет дозы по триметоприму 15 мг/кг в сутки, дозу разделяют на 3 приема). Такая доза используется у больных с вовлечением и без вовлечения ЦНС в инфекционный процесс. Длительность лечения инфекции без вовлечения ЦНС составляет 14 дней, менингита - 21 день, энцефалита или абсцессов в головном мозге - от 6 недель и более, эндокардита - 4-6 недель. При инфекции ЦНС отмену антибиотиков выполняют только при полной регрессии изменений в головном мозге.

*Legionella pneumophila*

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

*Clostridioides difficile*

Факторами патогенности *Clostridioides difficile (C. difficile)* являются токсины A и В [68]. Токсин А — энтеротоксин, нарушает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Токсин В — цитотоксин, оказывает цитопатический эффект, сильнее токсина А в 1000 раз, наличие его является обязательным для развития инфекции. Около 10% штаммов *C. difficile* продуцируют бинарный токсин. Штаммы *C. difficile*, не продуцирующие токсины, не являются патогенными. Клиническими проявления инфекции, вызванной *C. difficile*, являются диарея, ассоциированная с *C. difficile* (наличие диареи + положительный токсин *C.difficile* в кале), псевдомембранозный колит (эндоскопическая диагностика). Лечение диареи, обусловленной *C. difficile* включает, помимо назначения антибиотиков, отмену, по-возможности, или/и сокращение числа используемых антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы [66]. При нетяжелом течении инфекции (диарея, температура, боль в животе) - метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки перорально или внутривенно, при тяжелом течении (повышение уровня креатинина на 50% и более от исходного значения, снижение уровня альбумина) – ванкомицин по 125 мг 4 раза в день перорально или введение в зонд, оро – или назогастральный, при рефрактерном течении - используют сочетание метронидазола с ванкомицином (метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки внутривенно, ванкомицин по 500 мг 4 раза в день через оро- или назогастральный зонд). Длительность лечения составляет 10-14 дней.

*Назначение антибиотиков в зависимости от локализации инфекции*

*Мукозит. Гингивит*

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

*Пневмония*

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

*Инфекция перианальной области (парапроктит, обострение геморроя и другие)*

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

*Критерии прекращения противомикробной терапии*

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

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

*Лечение пациентов в амбулаторных условиях*

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

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

*Перианальная инфекция*

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

*Клиническая картина.*

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

*Диагностика.*

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

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

*Лечение*

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

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

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

Пациенты с абсолютным количеством нейтрофилов более 1000х109/л имеют более высокие показатели излечения при хирургическом дренировании, пациенты с более низким количеством нейтрофилов и / или отсутствием флюктуации более успешно лечатся применением только антибиотиков.

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

## 7.2 Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями

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

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

HSV вызывают у пациентов гематологическими заболеваниями прежде всего повреждение слизистых оболочек (мукозиты), чаще HSV 1 тип. До 80% взрослых пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) являются серопозитивными по HSV. Мукозиты, вызванные HSV, являются, как правило, проявлением реактивации латентной вирусной инфекции во время курсов полихимиотерапии (ПХТ) и у реципиентов ТГСК. Частота мукозитов, вызванных HSV, среди серопозитивных пациентов ОМЛ во время ПХТ составляет 61%- 66%, среди реципиентов аллогенных ТГСК достигает 80%, из них основная доля в первые 4 недели после ТГСК. При реактивации HSV орофарингеальные дефекты на слизистой оболочке возникают у 85-90%, в области промежности (генитальный гесрпес) – у 10-15% больных. Другая манифестация реактивации HSV – это эзофагит (10%). К редким проявлениям относят пневмонию (2-3% при отсутствии профилактики), гепатиты, менингит, энцефалит [69].

*Диагностика*

Серологические тесты (выявление антител в крови, биологических жидкостях) проводят до индукционного курса ПХТ и перед ТГСК с целью выявдения серопозитивных пациентов [69].

Для диагностики инфекции необходимо выявление вирусного генома при молекулярно-биологическом исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследуемые образцы – сыворотка крови, отделяемой со слизистой ротоглотки (при наличии признаков мукозита) или со слизистой пищевода, аспираты и биоптаты слизистых и органов [69].

*Лечение*

Назначают ацикловир в дозе 250 мг/м2 или 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 7-10 дней. При нетяжелых мукозитах проводят лечение пероральной формой препаратов- ацикловир по 200 и 5 раз или по 400 мг 5 раз в сутки, валацикловир – по 500 мг х 2 раза, фамцикловир по 500 мг 2 раза в течение 10 дней. При пневмонии или менингите используют высокие дозы ацикловира внутривенно 500 мг/м2 или 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 14-21 дня [69].

Длительный прием ацикловира редко приводит к развитию резистентности. Резистентность к ацикловиру является следствием длительной реактивации HSV. В этих случаях назначают фоскарнет внутривенно 60 мг/кг каждые 12 час или 40 мг/кг каждые 8 час в течение 7-21 дня или до ликвидации симптомов инфекции [69].

*Герпес зостер вирус (Herpes zoster virus, HZV)*

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

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

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

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

*Цитомегаловирус (Cytomegalovirus, CMV)*

CMV остается частым осложнением у гематологических пациентов, в частности, у реципиентов аллогенных ТГСК, может быть причиной заболевания как на раннем, так и позднем этапе после ТГСК, приводит к угнетению костно-мозгового кровообращения. Виремия при лимфоидных гематологических заболеваниях (ХЛЛ, лимфомы, острый лимфобластный лейкоз) и множественной миеломе достигает 13,6% в то время при миелоидных гемобластозах составляет 3,9%. Выделяют CMV-инфекцию и CMV-заболевание. При CMV-инфекции определяется виремия и температура в сочетании или без подавления костно-мозгового кроветворения. В случае CMV-заболевания вирус определяется в биоптате или из образцов, полученных в ходе инвазивных вмешательств (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, СМЖ), с наличием симптомов, ассоциированных с локализацией мест получения образцов исследования. Наряду с пневмонией, энцефалитом, ретинитом может развиться CMV-гастроинтестинальное заболевание, диагностика которого является наиболее трудной, особенно у пациентов с РТПХ [70].

*Диагностика*

У реципиентов до ТГСК исследуют наличие антител CMV.

Для диагностики инфекции или заболевания используют молекулярно-биологическое исследование на цитомегаловирус, включая количественное исследование методом ПЦР [70]. Всем реципиентам аллогенной ТГСК следует проводить мониторинг определения ДНК CMV не реже чем 1 раз в неделю. Длительность мониторинга составляет не менее 100 дней. Удлинение мониторинга рекомендовано у реципиентов с острой или хронической РТПХ, имевших CMV инфекцию в раннем периоде ТГСК, а также у реципиентов после несовместимой или неродственной ТГСК.

*Лечение*

Препаратом 1 линии является ганцикловир (внутривенно, 10 мг/кг/сутки, дозу разделяют на два приема) [70]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не мене 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [70].

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

Проявления EBV-инфекции могут быть в виде инфекционного мононуклеоза, хронической EBV-инфекции, EBV-ассоциированной опухоли. В некоторых случаях проявлением реактивации бывает энцефалит, пневмония и гепатит. Частота EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания составляет у реципиентов аутологичных ТГСК около 0, 07%, аллогенных ТГСК – 0,45-4%; наиболее высокий показатель после гаплоидентичной ТГСК (до 25%) и после деплеции Т-клеток (12-29%). Реципиенты после неродственной или частично совместимой ТГСК или после деплеции Т-клеток составляют группу риска в отношении развития EBV ассоциированной опухоли [69].

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

Лечение EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания проводят ритуксимабом [69]. Антивирусные препараты и иммуноглобулин не рекомендованы для лечения.

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

СредиHHV6 выделяют тип А и тип В. Реактивация вируса может приводить к развитию энцефалита, угнетению костно-мозгового кроветворения, пневмонии, быть причиной диареи. Энцефалит, вызванный HHV6, является редким проявлением инфекции, описаны случаи при неродственной ТГСК. В СМЖ пациентов с энцефалитом HHV-6 определяется повышенный уровень белка, в половине случаев бывает плеоцитоз. Компьютерная томография головного мозга может быть нормальной, изменения определяются при магнитно-резонансной томографии [70].

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

Лечение включает назначение ганцикловира или фоскарнета, возможно сочетанное применение препаратов [70]. Профилактика в отношении HHV-6 не проводится.

## 7.3 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами

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

Диагностика и лечение кандидоза [64,65,71,72]

**Кандидоз полости рта и глотки (орофарингеальный кандидоз)**

*Возбудители*

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

*Факторы риска*

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

*Симптомы инфекции*

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

*Диагностика*

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

*Показания к назначению противогрибковых препаратов*

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

*Лечение*

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

**Кандидоз пищевода**

*Возбудители*

Среди возбудителей преобладают *C. albicans.*

*Факторы риска* те же, что при орофарингеальном кандидозе.

*Симптомы инфекции*

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

*Диагностика*

Проводят эзофагоскопию, при которой выявляют гиперемию или фибриновые налеты на слизистой оболочке пищевода. С измененной слизистой оболочки пищевода берут соскоб браш-методом (при гранулоцитопении и тромбоцитопении) или биоптат (если тромбоцитов в гемограмме более 50,0×109/л) для микробиологического исследования. При выделении *Candida* spp. проводят идентификацию до вида и определение чувствительности. Биоптат пищевода исследуют в лаборатории микробиологии (микроскопия и культуральное исследование/посев), вирусологии (молекулярно-биологическое определение ДНК герпес-вирусов методом ПЦР) и гистологии (гистологическое исследование биоптата).

*Показания к назначению противогрибковых препаратов*

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

*Лечение*

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

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

**Инвазивный кандидоз**

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

*Возбудители*

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

*Факторы риска*

Факторами риска являются нейтропения, колонизация кандидами слизистых оболочек, применение антибиотиков широкого спектра действия, а также глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов; абдоминальные операции, наличие центральных венозных катетеров, проведение полного парентерального питания, прием антацидов, Н2-блокаторов и иных средств, снижающих кислотность желудочного сока.

*Симптомы инфекции*

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

*Диагностика*

Диагноз инвазивного кандидоза ставят на основании выделения грибов из стерильных в норме образцов при микроскопии (прямая микроскопия, цитология или гистология) или в культуре (посев). К стерильным образцам относят кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты. При подозрении на кандидемию кровь для микробиолгического исследования берут в 4 флакона для гемокультур, при необходимости исследование повторяют. При выделении *Candida* spp. из гемокультуры проводят ежедневно дополнительные посевы крови до получения двух отрицательных результатов подряд; для исключения диссеминации - офтальмоскопию с расширением зрачка (консультация офтальмолога), а также ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерную томографию/спиральную компьютерную томографию (КТ/СКТ) с контрастированием, или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости. Инструментальные исследования повторяют при восстановлении гранулоцитов (>0,5×109/л). Все штаммы *Candida* spp., выделенные из стерильных в норме образцов, идентифицируют до вида и исследуют чувствительность к противогрибковым препаратам. На фоне лечения инвазивного кандидоза противогрибковыми препаратами может изменяться чувствительность (возможно формирование приобретенной резистентности) и вид возбудителя.

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

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

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

*Лечение*

Основными принципами лечения кандидемии (инвазивного кандидоза) являются:

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

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

Для штаммов *Candida* spp. характерным является высокая способность к формированию биопленок, которая составляет 50% и преобладает у *C. tropicalis* и *C. krusei* (80%) [73]. Удаление центрального венозного катетера (ЦВК) является обязательным у больных вне гранулоцитопении и в случаях повторного выделения *Candida* spp. из гемокультуры на фоне терапиии противогрибковыми препаратами. Не проводят замену ЦВК по проводнику.

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

*Длительность лечения*

Противогрибковый препарат отменяют при наличии всех следующих критериев - регрессия клинических проявлений инфекции; число гранулоцитов в гемограмме более 0,5×109/л; не менее двух недель от последней положительной гемокультуры; регрессия очагов диссеминации кандидоза в случаях их развития.

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

**Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз**

*Симптомы*

Ведущий симптом — лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая возникает в период гранулоцитопении и сохраняется при повышении уровня лейкоцитов (гранулоцитов >0,5×109/л). Для этого варианта инвазивного микоза очень характерной является температурная кривая – колебания температуры от 36,7ºС-37,5°С утром до 39ºС-40ºС в вечернее время, которые возникают в период гранулоцитопении и сохраняются после восстановления гранулоцитов.

*Диагностика*

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

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

*Показанием к назначению противогрибковых препаратов*являютсялихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая сохраняется при повышении количества лейкоцитов (гранулоцитов более 0,5×109/л) и выявление множественных очагов в печени и/или селезенке по данным УЗИ, КТ или МРТ. Препаратами выбора в лечении гепатолиенального кандидоза являются эхинокандин (каспофунгин или микафунгин) или липидная форма амфотерицина В (3 мг/кг в сутки, внутривенно); альтернативный препарат - амфотерицин В (0,7-1,0 мг/кг). Дозирование эхинокандина проводят как при кандидемии. После ликвидации температуры (через 1-2 недели) проводят замену этих препаратов на флуконазол (400 мг внутрь или внутривенно 1 раз в сутки) ввиду необходимости продолжительного периода лечения данной патологии.

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

**Инвазивный кандидоз центральной нервной системы (ЦНС)**

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

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

*Диагностика*

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

*Лечение*

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

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

*Длительность лечения*

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

**Кандидозный эндофтальмит**

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

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

**Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит, тромбофлебит**

У иммунокомпрометированных пацентов ХЛЛ/ЛМЛ эти осложнения возникают при гематогенной диссеминации *Candida* spp.; симптомы соответствуют аналогичной локализации инфекции бактериальной природы. Для диагностики проводят необходимые инструменитальные и лабораторные исследования – ЭКГ, ЭхоКГ, КТ/МРТ органов грудной полости, доплерографические исследования, УЗИ сосудов, консультация кардиолога, кардиохирурга, ангиохирурга, микробиологические (бактериологические) исследования крови, микробиологические (бактериологические), цитологические и гистологические исследования биоптататов. Диагноз устанавливают на основании обнаружения *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца или присутствия непосредственной связи между выделением *Candida* spp. из гемокультуры и появлением симптомов диссеминации инфекционного процесса. Препарат выбора - каспофунгин, альтернативный препарат – липидные формы амфотерицина В. Флуконазол назначают при стабилизации симптомов инфекции и выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp. Оперативное лечение включает удаление инфицированных клапанов сердца, перикардэктомия при перикардите. Длительность лечения кандидозного эндокардита после хирургического вмешательства составляет не менее 6 недель; при наличии абсцессов и других осложнений - более продолжительный период. Если операцию на клапанах не проводят, то назначают пожизненно флуконазол в дозе 400-800 мг в сутки внутрь или внутривенно 1 раз в сутки. Лечение кандидозного перикардита и миокардита продолжается несколько месяцев.

**Кандидоз мочевыводящих путей**

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

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

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

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

Диагностика и лечение криптококкоза [64,65,71]

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

*Симптомы*

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

*Диагностика*

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

Диагноз устанавливают на основании:

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

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

*Лечение*

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

Микозы, вызванные редкими дрожжеподобными грибами [64,65,71]

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

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

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

*Микозы, вызванные Malassezia spp.*

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

*Микозы, вызванные Trichosporon spp.*

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

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

*Микозы, вызванные Rhodotorula spp.*

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

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

*Микозы, вызванные Saccharomyces spp.*

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

*Микозы, вызванные Geotrichum candidum (Galactomyces candidus)*

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

Инвазивный аспергиллез [64,65,71,72,74]

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

*Факторы риска*

Основными факторами, индуцирующими развитие инвазивного аспергиллеза, являются гранулоцитопения (нейтрофилов менее 0,5×109/л) длительностью от 10 дней и более на момент диагностики или в течение 60 дней до развития инвазивного аспергиллеза; трансплантация аллогенных ТГСК, лечение глюкокортикоидами и другими препаратами, приводящими к подавлению функции T-лимфоцитов. Частота инвазивного аспергиллеза возрастает в период эпидемии вирусных инфекций.

**Инвазивный аспергиллез легких**

*Симптомы*

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

*Диагностика инвазивного аспергиллеза легких*

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

*Радиологические особенности инвазивного аспергиллеза легких*

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

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

*Мониторинг исследований*

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

При повышении нейтрофилов (более 0,5×109/л) объем поражения в легких может увеличиваться на фоне улучшения клинического состояния пациента. Модификацию противогрибковой терапии не проводят.

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

*Лечение инвазивного аспергиллеза*

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

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

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

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

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

**Инвазивный аспергиллезный риносинусит**

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

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

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

**Резистентный инвазивный аспергиллез**

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

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

**Инвазивный аспергиллез ЦНС**

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

Диагностика и лечение мукормикоза [64,65,71,72,75]

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

*Факторы риска* возникновения мукормикоза во многом схожи с таковыми для инвазивного аспергиллеза и включают длительную гранулоцитопению (нейтрофилов менее 0,5 × 109/л), трансплантацию аллогенных СГК, отсутствие ремиссии гемобластоза, лечение глюкокортикостероидами и другими иммуносупрессивными препаратами. К дополнительным факторам риска, ассоциированным с развитием мукормикоза, относят сахарный диабет, тяжелые травмы и обширные ожоги. Следует отметить, что вориконазол не активен в отношении *Mucorale*s, и в период его применения может возникать мукормикоз. Важным компонентом метаболизма *Mucorales* является железо, поэтому пациентов с гемосидерозом относят к группе высокого риска по возникновению мукормикоза, как и пациентов, получающих лечение дефероксамином.

**Мукормикоз легких**

*Симптомы*

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

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

*Радиологические особенности мукормикоза легких*

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

*Микологическая диагностика мукормикоза*

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

*Лечение мукормикоза легких*

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

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

*Хирургическое лечение мукормикоза легких*

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

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

**Мукормикоз придаточных пазух носа**

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

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

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

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

**Мукормикоз кожи и мягких тканей**

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

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

Диагностика и лечение инвазивных микозов, вызванных редкими плесневыми грибами [64,65,71,76]

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

*Фузариоз*

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

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

*Сцедоспориоз*

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

*Инфекции, вызванные Acremonium spp.*

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

Диагностика и лечение пневмоцистной пневмонии [64,65,71,77]

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

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

*Факторы риска*

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

*Симптомы*

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

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

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

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

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

*Радиологические особенности пневмоцистной пневмонии*

Заподозрить пневмоцистную пневмонию можно только по данным КТ/СКТ.

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

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

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

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

## 7.4 Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями

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

*Профилактика инфекций, вызванных бактериями*

Профилактику бактериальных инфекций проводят реципиентам аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), не имеющим колонизации слизистых оболочек энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра или карбапенемаз, фторхинолон-устойчивыми штаммами *Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter baumannii* и другими бактериями, устойчивыми к фторхинолонам. Перед назначением фторхинолона для профилактики необходимо исследовать мазок со слизистой прямой кишки, исследование повторяют каждые 7 дней. Профилактику отменяют при назначении системных антибиотиков по поводу лихорадки в период нейтропении. Для профилактики используют фторхинолоны - ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки или левофлоксацин по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки. Назначают фторхинолон перед ТГСК с 1-го дня кондиционирования, отменяют - при лейкоцитах более 1,0х109/л или при назначении системных антибиотиков по поводу возникшей инфекции.

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

*Профилактика пневмоцистной пневмонии* [78]

Профилактика пневмоцистной пневмонии является обязательной для:

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

Препарат для профилактики назначают больным ОЛЛ с 14-го дня полихимиотерапии (ПХТ) и проводят весь период лечения, включая этап поддерживания; реципиентам аллогенных ТГСК – от дня констатации приживления костного мозга в течение 6 мес и более, включая весь период в период иммуносупрессивной терапии до повышения уровня CD4+ более 200 кл/мм3. Длительность профилактики при использовании препаратов алемтузумаб, флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб, глюкокортикостероидов составляет от 6 мес и более.

Профилактика пневмоцистной пневмонии также рекомендована:

* пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями при лечении курсами ПХТ, включающими глюкокортикостероидные препараты (в том числе, R-CHOP или BEACOPP-14, ВЕАСОРРesc и др.);
* при лечении лимфопролиферативных заболеваний нуклеозидными препаратами (флударабин, кладрибин);
* при применении имуунодепрессантов (например, микофенолат мофетил);
* при проведении лучевой терапии опухоли центральной нервной системы (ЦНС), или метастазах в ЦНС, с использованием высоких доз кортикостероидов.

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

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

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

*Профилактика инфекций, вызванных грибами* [65]

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

Различают первичную и вторичную противогрибковую профилактику.

**Первичная противогрибковая профилактика**

Первичная противогрибковая профилактика показана:

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

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

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

* микафунгин (по 50 мг внутривенно);
* вориконазол (по 200 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно);
* позаконазол в суспензии; по 200 мг 3 раза в сутки внутрь);
* позаконазол в таблетках (в 1 день по 300 мг 2 раза, далее по 300 мг 1 раз в сутки).

Реципиентам, имевшим в анамнезе инвазивный аспергиллез назначают:

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

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

Реципиентам аутологичной ТГСК в период гранулоцитопении противогрибковую профилактику не проводят.

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

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

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

Критерии отмены профилактики противогрибковыми препаратами:

* у реципиентов аллогенных ТГСК без РТПХ – восстановление гранулоцитов (>0,5 х 109/л);
* у пациентов с РТПХ – “контроль” над РТПХ, снижение дозы преднизолона до 0,15-0,3 мг/кг/сут, количество гранулоцитов >0,5х109/л, отсутствие лимфопении и цитомегаловирусной инфекции.
* Особое внимание при отмене профилактического приема противогрибковых препаратов, активных в отношении плесневых грибов, следует уделять пациентам с доказанной или предполагаемой РТПХ легких. При наличии мокроты у пациентов с РТПХ легких необходимо во всех случаях проводить микологическое исследование на плесневые грибы. При обнаружении плесневых грибов в мокроте, даже при минимальных изменениях в легких, следует назначать позаконазол (суспензия, по 400 мг х 2 раза после еды), или позаконазол в таблетках (в 1й день по 300 мг х 2 раза, затем по 300 мг 1 раз), или изавуконазол (в 1-2 дни по 200 мг 3 раза, затем по 200 мг 1 раз в таблетках или внутривенно), вориконазол (по 200 мг х 2 раза в таблетках, у больных с весом > 85 кг суточную дозу вориконазола в таблетках назначают из расчета 8 мг/кг/сутки, максимально – по 300 мг х 2 раза);
* у пациентов с острыми миелоидными лейкозами – восстановление гранулоцитов (>0,5 х 109/л);
* у пациентов с апластической анемией – через 10 дней после окончания введения АТГ.

**Вторичная противогрибковая профилактика**

Вторичная противогрибковая профилактика проводится:

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

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

Вторичная противогрибковая профилактика показана при курсах ПХТ, сопровождающихся нейтропенией, и при использовании иммуносупресивных препаратов. Для вторичной профилактики назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза, с 1-го дня послекурсового периода или при количестве гранулоцитов ≤0,5 х 109/л, а также в течение всего периода применения иммуносупрессивных препаратов.

Противогрибковые препараты, используемые для вторичной профилактики больным, имевшим в анамнезе [72]:

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

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

Противогрибковые препараты, назначенные для вторичной профилактики, отменяют при восстановление гранулоцитов (>0,5 х 109/л).

*Профилактика вирусных инфекций* [69,70]

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

Используют следующие препараты для профилактики вирусных инфекций:

* ацикловир внутривенно 250 мг/м2 или 5 мг/кг каждые 12 часов;
* ацикловир таблетки по 200 мг х 3 раза;
* валациковир по 500 мг х 2 раза;
* фамцикловир по 500 мг 2 раза.

Противовирусную профилактику применяют в течение 3-5 недель с 1-го дня ПХТ или кондицирования при ТГСК. Перевод с пероральной на внутривенную форму проводят у больных с мукозитом. У реципиентов аллогенной ТГСК и РТПХ или получающих иммуносупрессивную терапию, включая кортикостероиды, период профилактического приема препаратов является более продолжительным.

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

## 7.5 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений

При гематологических заболеваниях, как первично, так и в процессе их лечения часто возникают тромботические осложнения, требующие профилактики и терапии. Частота тромботических нарушений при опухолях системы крови различна, проведение химиотерапии (ХТ) увеличивает частоту тромботических осложнений практически в 2 раза с 2.21% до 4.24% относительно исходного уровня [79,80]. Причинами тромбозов у пациентов онкогематологическими заболеваниями, в частности с лимфомами, могут быть [81]:

1. механические факторы (сдавление опухолью кровеносного сосуда, центральный или периферический венозные катетеры, нарушение целостности эндотелия некоторыми химиопрепаратами и др.);
2. коагулогические факторы (повышение или снижение активности факторов свертывания крови, повышение агрегационных свойств тромбоцитов и гипертромбоцитоз);
3. реологические факторы (в том числе за счет гиперлейкоцитоза, эритроцитоза, гипертромбоцитоза);
4. химиолучевая терапия.

Эти факторы часто сочетаются друг с другом.

*Клинические проявления тромботических осложнений.*

Тромботические осложнения имеют гетерогенные проявления и подтверждаются различными лабораторными (коагулологическими, молекулярно-генетическими, биохимическими, цитологическими) и инструментальными методами.

Для тромбозов характерны следующие признаки [81,82]:

1. отек на месте тромбоза (венозный тромбоз);
2. умеренные болевые ощущения - чувство распирания, постоянные локальные боли (венозные и артериальные тромбозы);
3. повышение кожной температуры непосредственно в области тромбоза (венозные тромбозы);
4. резкая болезненность, цианоз (синюшность), снижение температуры в области тромбообразования и прилежащих тканях (артериальные тромбозы);
5. перемежающаяся хромота (артериальные тромбозы);
6. при незначительных неокклюзирующих венозных и артериальных тромбозах клинические проявления могут быть минимальными или отсутствовать;
7. головные боли, неврологическая симптоматика, нарушение сознания (признаки ишемического инсульта).
8. синдром сдавления венозного ствола или вены;
9. расширение венозной сети;
10. признаки дыхательной недостаточности при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Для оценки риска развития тромботических нарушений и их рецидивов при лимфоме необходим тщательный сбор анамнеза с уточнением наличия тромбозов у пациента и родственников первой линии, а также оценка общего состояния пациента и выявление сопутствующих заболеваний.

*Лабораторная диагностика*тромботических осложнений должна включать следующие исследования [81,82]:

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

2) Коагулограмма с определением следующих показателей:

* активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
* тромбиновое время (ТВ);
* протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО);
* плазменная концентрация фибриногена;
* плазменная концентрация антитромбина III (АТ III), особенно для групп высокого риска, в частности, получающих L-аспарагиназу;
* агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ и адреналином для пациентов, получающих терапию, соответственно клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой;
* D-димер [83];
* протеин С;
* протеин S;
* XIIa-зависимый фибринолиз;

Для исследования показателей гемостаза забор крови производят строго натощак, с помощью вакуумных пробирок. Забор крови из катетеров запрещен. Кровь набирают в пробирки, содержащие 3,2% цитрат натрия в соотношении 1:9. Исследование должно проводиться в течение 2-х часов после забора крови. Достоверность результатов агрегабельности тромбоцитов можно оценить только при содержании в крови тромбоцитов ≥ 100 х 109/л.

Повышенная концентрация D-димера у онкогематологических больных встречается при различных ситуациях, не всегда обусловленных венозными тромбо-эмболическими осложнениями (ВТЭО): синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), гиперфибринолиз, сепсис, поражения печени, серповидноклеточная анемия и др [83]. Поэтому не рекомендуется начинать тромбопрофилактику ориентируясь только на повышенную концентрацию D-димера. При концентрации D-димера выше порогового значения рекомендуется дополнительное проведение инструментальных методов обследования.

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

4) Определение концентрации гомоцистеина – важно в диагностике гипергомоцистеинемии.

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

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

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

*Инструментальная диагностика* рекомендуется для определения выраженности и уточнения локализации тромботических осложнений. Выбор метода зависит от клинической картины и данных лабораторного обследования. Проводятся следующие виды исследования [81,82]:

1. УЗИ сосудов, при котором определяются локализация тромбоза, размеры тромба, окклюзирующий или неокклюзирующий характер тромбоза, флотирующий или нефлотирующий характер тромба.
2. УЗИ органов брюшной полости (размеры печени, селезенки, вены портальной системы и собственные вены печени), гемодинамические критерии портальной гипертензии при органомегалии и подозрении на тромбоз.
3. КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением для диагностики ТЭЛА, тромбоза вен и артерий брюшной полости, инфарктов паренхиматозных органов, оценки коллатералей.
4. Магнитно-резонансная томография (МРТ)с внутривенным контрастным усилением головного мозга для выявления тромботических изменений в сосудах головного мозга, ишемических инсультов, кровоизлияний в головной мозг. МРТ органов грудной клетки и брюшной полости – при невозможности проведения КТ.
5. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью определения наличия варикозно расширенных вен пищевода и желудка даже при отсутствии симптоматики портальной гипертензии (в том числе и портальной гипертензионной гастропатии). Этот метод исследования может носить как диагностический, так и лечебный характер в отношении источника возникшего кровотечения. Желудочно-кишечное кровотечение, в том числе и анамнестическое, должно рассматриваться как абсолютное показание к неотложному эндоскопическому исследованию, которое тем эффективнее, чем раньше выполнено от начала кровотечения. Очень важным моментом диагностической ЭГДС является определение источника кровотечения: варикозно расширенные вены пищевода и/или язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, атакже оценка степениустойчивости гемостаза из обнаруженных источников. Исследование выполняется всем пациентам на этапе диагностики, далее проводится мониторинг при выявлении патологии каждые 6 месяцев, и по показаниям.
6. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка позволяет определить протяжённость варикозного расширения вен по длине пищевода, состояние нижнего пищеводного сфинктера и его функциональные возможности (по показаниям).
7. Контрастные артерио- и венографии выявляют локализацию и анатомические особенности тромботических процессов.
8. ЭхоКГ для оценки легочной гипертензии.
9. Для установления объема опухолевого поражения и степени компрессии сосудов опухолью возможно проведение по показаниям КТ и УЗИ органов и полостей.

*Консультации специалистов* проводятся при необходимости уточнения тактики ведения пациентов с тромботическими осложнениями. По показаниям возможны консультации: ангиохирурга, травматолога-ортопеда, хирурга, уролога, невролога, кардиолога, ревматолога, оториноларинголога, гепатолога и др. специалистов [81].

*Общие принципы профилактики ВТЭО у гематологических больных.*

Риск тромботических осложнений при проведении ХТ может быть высоким и низким. На высокий риск развития тромботических нарушений указывают тромбозы в анамнезе; привычное невынашивание беременности; одновременное выявление трех и более показателей, характеризующих гиперкоагуляционное состояние, а именно укорочение (замедление) АЧТВ, повышение концентрации протромбина, фибриногена, D-димера, угнетение (замедление) XIIa-зависимого фибринолиза; повышение количества тромбоцитов и их агрегабельности; гиперкоагуляция при тромбоэластографии, тромбодинамике, в тесте определения тромбинового потенциала; генетические тромбофилии (мутации генов протромбина G20210A, фактора V Лейден); дефицит АТ III, протеина С и протеина S; гипергомоцистеинемия; наличие АФС; применение овариопротекторов и глюкокортикоидов.

С целью определения тактики ведения пациента у каждого больного должна быть оценена степень риска развития ВТЭО; у больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию, следует учитывать дополнительные факторы риска ВТЭО.

Профилактические мероприятия следует проводить у всех больных, относящихся к группам риска [81,82]:

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

*Профилактика и лечение тромботических нарушений у онкогематологических пациентов.*

При выявлении ВТЭО и определении его давности, локализации, распространенности, назначается соответствующая терапия [81,82]. Терапия должна проводиться в течение всего периода проведения специфической терапии основного гематологического заболевания в стационарных и/или амбулаторных условиях. Пациенты с острыми тромбозами чаще всего нуждаются в госпитализации в стационар.

Медикаментозная терапия.

1) Антикоагулянтная терапия [79,81,82].

Осуществляется лечение нефракционированным гепарином (НФГ), предпочтительно путем постоянного внутривенного введения при помощи инфузомата [84]. Доза гепарина подбирается по АЧТВ, которое должно составлять 1,5-2 нормы. Начальная доза гепарина составляет 1000 МЕ/час. Профилактические и лечебные режимы введения НФГ представлены в таблицах 1 и 2.

Если количество тромбоцитов в крови меньше 100 х 109/л, дозу НФГ снижают вдвое; если меньше 50х109/л, НФГ отменяют. При развитии геморрагического синдрома любой тяжести введение НФГ прекращают и вводят протамина сульфат или свежезамороженную плазму (СЗП) 10*—*15 мл на кг массы тела. При гепаринотерапии обязателен контроль количества тромбоцитов в крови каждые 2-3 дня. В случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа (ГИТ II) любые формы гепарина отменяются, не допускается промывка гепарином катетеров. При этом с антикоагулянтной целью применяются фондапаринукс или прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) [85].

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

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

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

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

Таблица 1. Дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений

|  |  |
| --- | --- |
| Терапия | Дозы |
| Нефракционированный гепарин | 500 МЕ/час в/в непрерывно под контролем АЧТВ |
| Далтепарин натрия | 5000 МЕ 1 раз в день, п/к |
| Эноксапарин натрия | 0,4 мл 1 раз в день, п/к |
| Надропарин кальция | 0,3 мл 1 раз в день, п/к |
| Фондапаринукс натрия | 2,5 мг 1 раз в день, п/к |
| Варфарин | Перорально, под контролем МНО (целевые значения МНО: 2.0-2.5),  после НМГ или НФГ |
| Ривароксабан | 10-20 мг утром, перорально |
| Апиксабан | 2,5 мг х 2 р/сутки, перорально |
| Дабигатран этексилат | 110-150 мг х 2р/сутки, перорально |

Таблица 2. Режимы антикоагулянтной терапии для лечения тромботических осложнений

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

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

Мониторинг анти-Ха активности абсолютно необходим в случае рецидивирующего тромбоза при использовании терапевтических доз НМГ или у пациентов с почечной недостаточностью. Больным с нарушением функции почек рекомендуется коррекция дозы НМГ и мониторинг анти-Ха активности с частотой один раз в неделю. Для больных с клинически выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) дозу НМГ корректируют таким образом, чтобы она соответствовала уровню анти-Ха 0,2*—*0,3 анти-Xa МЕ/мл.

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

Коррекция дозы НМГ у онкогематологических пациентов в связи с высоким риском кровотечений по причине тромбоцитопений заключается в двукратном снижении дозы при количестве тромбоцитов <70×109/л; временная отмена НМГ при количестве тромбоцитов <30×109/л. При острых тромбозах и тромбоцитопении в отсутствии геморрагических проявлений целесообразно использовать внутривенное с помощью инфузомата введение НФГ под контролем АЧТВ.

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

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [85]:

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

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

Таблица 3. Коррекция дозы варфарина в зависимости от МНО

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

В случае если при лечении варфарином появляется патологическая кровоточивость, необходимо определить протромбин по Квику (МНО), отменить варфарин. В лечении тяжелых варфариновых кровотечений используются: концентраты протромбинового комплекса или свежезамороженная плазма (СЗП).

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

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

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

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| Нефракционированный гепарин | 5000 МЕ за 10—12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после, п/к |
| Далтепарин натрия | 5000 МЕ за 10—12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после, п/к |
| Эноксапарин натрия | 0,4 мл за 10—12 ч перед операцией и 0,4 мл 1 раз в день после, п/к |
| Надропарин кальция | 0,3 мл за 10—12 ч перед операцией и 0,3 мл 1 раз в день после, п/к |
| Фондапаринукс натрия | 2,5 мг ежедневно 1 раз в день перед оперативным лечением и через 6—8 ч после, п/к |

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

2) Фибринолитическая терапия [81,82].

Тромболизис эффективен при ТЭЛА, в раннем периоде острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта, тромбозе синусов головного мозга, а также при угрозе формирования гангрены вследствие венозной окклюзии. С целью тромболизиса используются такие препараты, как стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза. Дозы фибринолитических препаратов и режимы их применения различны и зависят от показаний.

3) Антиагрегантная терапия [81,82].

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

* Ацетилсалициловая кислота 75-150 мг в сутки. Подбор осуществляют с учетом показателей адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 50%.
* Клопидогрел (непрямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y12) 75 мг/сут; в острых случаях клопидогрел принимается внутрь в дозе 300–600 мг/сут. Подбор осуществляют с учетом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 45*—*50%.
* Дипиридамол 25-75 мг/сут.
* Пентоксифиллин 0,1 х 3 раза в день; или 400 мг 2-3раза в день.
* Тикагрелор (прямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов Р2Y12) 90 мг х 2 раза в день совместно с ацетилсалициловой кислотой. Применяется при проведении химиотерапии у больных ишемической болезнью сердца. Подбор осуществляют с учетом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 30—40%.
* Прасугрел (прямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y12) 10мг: 1 день 6 таб., затем 1 таб. в день с ацетилсалициловой кислотой. Применяется при проведении химиотерапии у больных с ишемической болезнью сердца. Подбор осуществляется с учетом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (агрегация должна составлять менее 30-40%).
* Изосорбида мононитрат 40 мг х 1-2 раза в день. Обладает наряду с дезагрегационными свойствами выраженным сосудорасширяющим эффектом.
* Возможно использование никотиновой кислоты в инъекционной или таблетированной формах. Доза никотиновой кислоты подбирается по эритематозному эффекту, который проявляется легким покраснением лица и верхней половины туловища, тахикардией, небольшим чувством жара.

4) Вазопротекторная терапия [81]:

* сухой экстракт красных листьев винограда 2 капс. утром натощак;
* диосмин-содержащие препараты;
* алпростадил 20 мкг в/в капельно 1 раз в сутки 10-14 дней.

5) Коррекция тромбофилических состояний [81]:

* При гипергомоцистеинемии используются витамины В6, В12, фолиевая кислота.
* При применении гепаринов может развиться резистентность к ним, наиболее часто обусловленная дефицитом АТ III вследствие его увеличенного потребления, длительной гепаринотерапией, патологией печени и действием лекарственных препаратов. Препарат Антитромбин III показан также при наследственном и приобретенном дефиците АТ III.
* Для коррекции дефицита АТ III используют СЗП или концентрат АТ III в дозе, рассчитываемой по формуле:
* Необходимая доза АТ III (ME) = масса тела (кг) × (целевое значение – исходная активность АТ III (%)) × 0.5
* При дефиците плазменных антикоагулянтов, таких как АТ III, протеин С, протеин S применяется СЗП.
* При глубоком дефиците протеина С возможно использование препарата очищенного протеина С (Сепротин).
* В комплексной терапии АФС может быть эффективна комбинация: дипиридамол, витамин Е, плаквенил.

Инструментальные методы лечения.

1) Кава-фильтр устанавливается либо для профилактики ТЭЛА (если были эпизоды ТЭЛА ранее), либо при наличии флотирующего тромба в крупных венозных стволах [81]. Показаниями для постановки венозного кава-фильтра является неэффективность или невозможность проведения антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в следующих случаях:

* рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию;
* наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии;
* осложнения антикоагулянтной терапии, делающие невозможным
* дальнейшую гипокоагуляцию;
* невозможность достигнуть или поддерживать лечебный антикоагулянтный эффект.

При исчезновении угрозы ВТЭО кава-фильтр удаляется (обычно через 1,5-2 мес).

2) Эндоваскулярная тромбоэкстракция используется при острых тромбозах сосудов головного мозга, ТЭЛА, остром коронарном синдроме, а также при угрозе формирования некрозов тканей и органов [81]. При необходимости устанавливаются различные сосудистые стенты.

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

Хирургическое лечение.

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

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

При флотирующих тромбах возможны применение эндоваскулярной тромбоэкстракции, установка кава-фильтра, хирургическая перевязка сосудов, прошивание нижней полой вены и др.

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

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

## 7.6 Диагностика и лечение неврологических проявлений при гематологических заболеваниях

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

*Специфическое поражение ЦНС при гематологических заболеваниях.*

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

**Диагностика поражения ЦНС при гематологических заболеваниях.**

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

Для первичной диагностики неврологического поражения ЦНС оценивается:

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

**Лабораторная диагностика:**

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

**Инструментальная диагностика:**

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

**Консультация специалистов:**

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

**Лекарственная терапия неврологических осложнений специфического поражения ЦНС при гематологических заболеваниях.**

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

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

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

*Острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу при гематологических заболеваниях.*

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

* механические факторы (сдавление опухолью кровеносного сосуда, наличие центрального или периферического венозных катетеров, нарушение целостности эндотелия некоторыми химиопрепаратами и др.)
* коагулогические (повышение или снижение активности факторов свертывания крови, повышение агрегационных свойств тромбоцитов и гипертромбоцитоз) вследствие опухолевого процесса и/или его лечения
* реологические (в том числе за счет гиперлейкоцитоза, эритроцитоза гипертромбоцитоза)
* полихимиотерапия
* лучевая терапия
* наличие сопутствующих заболеваний – кардиологических (фибрилляция предсердий, эндокардит), эндокринологических (сахарный диабет), гипертоническая болезнь, атеросклероз
* сочетание вышеперечисленных факторов

**Клинические проявления ОНМК по ишемическому типу:**

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

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

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

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

**Инструментальная диагностика:**

* КТ/МРТ - головного/спинного мозга с контрастным усилением
* КТ/МРТ-ангиография (с проведением тромболизиса по показаниям)
* ЭКГ
* Эхо-КГ
* УЗДГ брахиоцефальных артерий и вен
* КТ грудной клетки
* ЭЭГ с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпиактивности
* ВП различной модальности: ЗВП, КВП, КАСВП, ССВП (по показаниям)
* ТКМС (по показаниям)

**Консультации специалистов:**

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

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

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

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

*Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу при гематологических заболеваниях.*

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

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

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

**Инструментальная диагностика:**

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

**Консультации специалистов:**

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

**Лечение ОНМК по геморрагическому типу**

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

*Полиневропатии при гематологических заболеваниях.*

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

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

**Клиническая картина полиневропатии** зависит от этиологического фактора, патогенеза и степени поражения различных волокон. В неврологическом статусе могут выявляться моторные, сенсорные и вегетативные симптомы и их сочетания. Поражение моторных волокон приводит к развитию вялых парезов с последующим развитием мышечной атрофии. Сенсорные поражения характеризуются нарушением всех видов чувствительности и болевой симптоматикой. Нарушение вегетативных функций проявляется сухостью кожных покровов или гипергидрозом, нарушением регуляции сосудистого тонуса; поражением висцеральных вегетативных волокон. Отмечается также поражение черепных нервов.

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

**Лабораторные исследования:**

* Клинический анализ крови, морфологическое исследование мазка крови
* Общий анализ мочи
* Биохимический анализ крови – общий белок, фракции белка, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, фракции билирубина, глюкоза, электролиты, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, амилаза, В12
* Оценка кислотно-щелочного равновесия (по показаниям)
* Определение группы крови и резус - фактора
* Исследование крови на вирусы гепатитов B и C, ВИЧ, сифилис
* Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (выявление белка Бен-Джонса)
* Исследование ликвора (белок, цитоз, цитология и т.д.)
* Исследование крови и ликвора для исключения вирусного поражения (в том числе с применением полимеразной цепной реакции)
* Иммунохимическое исследование ликвора (концентрация белка и обнаружение моноклонального IgM) по показаниям
* Исследование ликвора на антитела к ганглиозидам GV1, GV2 по показаниям
* Цитологическое и гистологическое исследования костного мозга (миелограмма и трепанобиопсия)
* Анализ крови на исследование антител к GM1-ганглиозидам (по показаниям)
* Анализ крови на антитела к ассоциированному с миелином гликопротеину (анти-MAG антитела) по показаниям
* Анализ крови на исследование уровня фактора роста эндотелия сосудов, интерлeйкина-6, фактора некроза опухоли α и интерлeйкина-1β (по показаниям)

**Манипуляции:**

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

**Инструментальные исследования:**

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

**Консультации специалистов:**

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

**Лечение:**

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

*Нейроинфекции при гематологических заболеваниях*

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

**Клиническая картина:**

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

**Для первичной диагностики оценивается:**

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

**Лабораторная диагностика:**

* Клинический анализ крови, морфологическое исследование мазка крови
* Общий анализ мочи
* Биохимический анализ крови – общий белок, фракции белка, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, фракции билирубина, глюкоза, электролиты, аланиаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, амилаза
* Оценка кислотно-щелочного равновесия (по показаниям)
* Исследование ликвора в динамике – цитологическое, белок, глюкоза. На бактерии – микроскопия, посев, определение антигенов. Микобактерии – микроскопия, определение ДНК. Вирусы – определение ДНК. Грибы- микроскопия, посев, антигены. Токсоплазмоз- определение ДНК.
* (См. рекомендации бактериологической лаборатории).
* Иммунохимическое исследование крови и мочи, включая количество нормальных иммуноглобулинов, наличие моноклональной секреции, С-реактивный белок, бета-2-микроглобулин
* Определение группы крови и резус - фактора
* Исследование крови на вирусы гепатитов B и C, ВИЧ, сифилис
* Стереотаксическая биопсия при наличии очагов в головном мозге по данным КТ/МРТ.

**Инструментальная диагностика:**

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

**Консультация специалистов:**

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

**Лекарственная терапия**

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

*Когнитивные нарушения у гематологических пациентов.*

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

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

**Для первичной диагностики оценивается:**

* жалобы;
* анамнез;
* оценка функционального статуса по шкале Карновского;
* неврологический статус с оценкой общемозговой, очаговой и менингеальной симптоматики;
* оценка психологического статуса с использованием психометрических и нейропсихологических инструментов: Монреальская шкала оценки когнитивных функций MoCA, Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, «запоминание 10 слов», «запоминание 2 пары по 3 слова» , проба «кулак-ребро-ладонь», проба на реципрокную координацию, праксис позы пальцев, пробы Хеда, графомоторная проба, вербальная беглость (фонетическая и семантическая), таблицы Шульте, решение математических задач, счет по Крепелину, методика «от 100 по 7», пересказ рассказа;
* оценка психического состояния;
* нейрофизиологические исследования - ЭЭГ, КВП;
* нейровизуализационные исследования - МРТ / КТ головного мозга.

**Лабораторная диагностика:** по назначению гематолога.

**Инструментальная диагностика:**

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

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

* Цитиколин в/в - 4 недели.
* Холина альфоцерат в/в - 4 недели.
* Ипидакрин (не применятся у больных с эпилепсией) в таблетках - 4 недели (дозы препаратов в соответствии с рекомендуемым для пациентов общесоматической сети и не зависящие от тяжести соматического состояния)
* При психических нарушениях по рекомендации психиатра назначаются транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики (см. рекомендации психиатра)
* Когнитивно-поведенческая психотерапия с элементами психообразования по рекомендации психолога

## 7.7 Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями

Накопленный опыт длительного наблюдения и лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями показывает, что кардиологические проблемы не только влияют на выбор гематологической терапии и возможность ее продолжения, но и существенно влияют на качество и продолжительность жизни, поэтому вопросы сопроводительного кардиологического ведения в гематологической практике крайне актуальны и важны.

Поражения сердечно-сосудистой системы, выявляемые у гематологических больных, можно разделить на несколько категорий [86]:

1. Возникающие вследствие гематологической патологии, например:
   1. гипертрофия миокарда (чаще при длительно существующей анемии);
   2. кардиопатический AL-амилоидоз (чаще при множественной миеломе, реже при других лимфопролиферативных заболеваниях);
   3. сдавление сердца опухолевым образованием средостения, часто с образованием выпота в перикард;
   4. непосредственное опухолевое поражение миокарда и оболочек сердца (например, при лимфоме, множественной миеломе и др.).
2. Кардиотоксическое поражение сердца и сосудов в результате воздействия лекарственных препаратов (развивающиеся как в период гематологического лечения, так и после его завершения).
3. Кардиотоксическое поражение сердца и сосудов в период или после проведения лучевой терапии (выпотной перикардит, острый коронарный синдром, поражения клапанов сердца, аорты, коронарных сосудов).
4. Сопутствующая самостоятельная кардиологическая патология, не связанная с гематологическим заболеванием (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, аритмии, и др.)

*Диагностика кардиальной патологии у гематологических пациентов*

На этапе диагностики гематологического заболевания одновременно рекомендовано обследование для уточнения/исключения возможной кардиологической патологии [86].

* Осмотр (консультация) врача-гематолога с выявлением симптомов, которые могут быть обусловлены кардиальной патологией (одышка, утомляемость, плохая переносимость нагрузки, отеки нижних конечностей, и т.д.); оценкой анамнеза: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), аритмии, факторов риска, семейного анамнеза; физикальное обследование с измерением артериального давления (АД).
* Осмотр (консультация) врача-кардиолога (по показаниям)
* Инструментальные исследования:
  + Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях. На всех этапах диагностики первичного гематологического заболевания и рецидива, перед проведением гематологического лечения, в процессе проведения лечения, при оценке эффективности лечения и в процессе динамического наблюдения, при рефрактерном течении, при развитии осложнений – т.е. на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения всем пациентам необходимо проведение ЭКГ.
  + Эхокардиография (ЭХО-КГ) [87]. При наличии клинических показаний или при проведении лечения с возможными кардиотоксическими проявлениями, на любом вышеуказанном этапе рекомендуется дополнительно проведение ЭХО-КГ.
* Лабораторные исследования:
  + Клинический анализ крови с определением гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ;
  + Биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

При выявлении (и/или для исключения) признаков кардиальной патологии, выявлении отклонений при первичном кардиологическом обследовании рекомендуется консультация кардиолога и проведение дополнительных исследований.

*Дополнительное кардиологическое обследование* [86]

Манипуляции:

* *Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру* –рекомендуется пациентам при выявлении удлинения интервала QT, ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости; диспозицией сегмента ST на ЭКГ; синусовой бради/тахикардией, при наличии жалоб на аритмию, эпизоды внезапной слабости, головокружений. Также проведение исследования рекомендуется при проведении лечения препаратами, способными вызывать кардиотоксические эффекты. Исследование проводится на любых этапах – в период диагностики гематологического заболевания, перед проведением гематологического лечения, в процессе проведения лечения, при оценке эффективности лечения и в процессе динамического наблюдения, при рефрактерном течении, при развитии осложнений (по показаниям).
* *Суточное мониторирование АД*– рекомендуется пациентам с артериальной гипертензией (АГ), и при назначении лекарственных препаратов, способных вызывать АГ. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
* *Тредмил-тест* – рекомендуется для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) при атипичном болевом синдроме, а также при назначении препаратов, способных вызвать ишемию миокарда. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
* *МРТ сердца и сосудов (с контрастированием по показаниям)* **–** рекомендуется для диагностики патологии аорты, миокарда и оболочек сердца, выявления образований в полостях и на клапанах сердца, атеросклеротического поражения коронарных артерий. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
* КТ сердца и сосудов **–** рекомендуется пациентам с притивопоказаниями к проведению МРТ (наличие водителя ритма, механических протезов, при подозрении на сдавливающий перикардит, и др). Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
* *Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХО-КГ)* **–** рекомендуется для исключения тромбоза ушка левого предсердия; при врожденных пороках сердца; при выявлении образований на клапанах и в полостях сердца, при протезированных клапанах. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
* *Коронароангиография (КАГ)* **–** рекомендуется при назначении гематологического лечения препаратами, способными вызвать ишемию, при наличии факторов риска ИБС; при стенокардии, не поддающейся лекарственной коррекции, или с эпизодами безболевой ишемии на фоне антиангинальной терапии. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).

Лабораторные исследования:

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

При амбулаторном лечении пациенту необходимо самостоятельно вести дневник мониторирования АД, ЧСС, ряда симптомов, которые могут быть признаками в том числе кардиологической патологии (одышка, отеки, и др.) для своевременного дополнительного кардиологического обследования.

Сроки и объем планового кардиологического обследованиязависят от наличия исходной кардиальной патологии и от типа проводимого лечения. При отсутствии исходно кардиальной патологии на фоне потенциально кардиотоксического лечения кардиологическое обследование рекомендовано проводить каждые 12 недель. Если имеется / выявлена кардиальная патология до / во время проведения потенциально кардиотоксического гематологического лечения кардиологическое обследование рекомендуется перед каждым курсом лечения или не реже, чем раз в 4 недели. После завершения кардиотоксичного лечения проведение кардиологического обследования рекомендуется не реже чем раз в 6 мес при наличии кардиальной патологии, и не реже, чем раз в 12 мес при ее отсутствии. Кардиомониторинг стандартно включает ЭКГ, ЭХО-КГ, консультацию кардиолога.

*Кардиомониторинг гематологического пациента при проведении (потенциально) кардиотоксичного лечения.*

Необходима настороженность в отношении возможных проявлений кардиотоксичности как в дебюте лечения, так и при его продолжении, поскольку некоторые проявления кардиотоксичности развиваются отсроченно и протекают малосимптомно, а некоторые проявления кардиотоксичности, напротив, развиваются молниеносно и требуют неотложных кардиологических мероприятий [86].

Необходимо учитывать потенцирование кардиотоксических эффектов при совместном применении препаратов, а также индивидуальные реакции с развитием ранее не описанных проявлений кардиотоксичности, особенно у пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе.При наличии или появлении кардиальных изменений и/или заболеваний сердечно-сосудистой системы, необходимо обсуждение с кардиологом возможности дальнейшего проведения гематологической терапии, необходимости ее коррекции, применение кардиологического лечения.

При применении препаратов, обладающих кардиотоксичностью (антрациклины, алкилирующие агенты, ингибиторы протеасом, моноклональные антитела), необходимо учитывать исходную систолическую функцию левого желудочка сердца [86]:

1. Кардиотоксические химиопрепараты не должны рутинно применяться у больных с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 30 %. Вопрос о назначении потенциально кардиотоксической противоопухолевой терапии в этом случае рекомендуется решать на консилиуме с участием кардиолога.
2. При ФВЛЖ 30 – 50 % необходимо оценивать функцию левого желудочка по ЭхоКГ перед каждой новой дозой антрациклинов.
3. При ФВЛЖ ≥ 50 %, необходимо оценивать функцию левого желудочка по ЭхоКГ повторно при достижении суммарной дозы кардиотоксичных химиопрепаратов 300 – 350 мг/м2.

Оценка безопасности продолжения лечения при использовании (потенциально) кардиотоксичных препаратов [86]:

* Продолжение лечения – при отсутствии снижения ФВЛЖ, или снижение, но при уровне ФВЛЖ ≥ 50 %.
* Контроль через 3 недели – при снижение ФВЛЖ < 50%. При сохраняющемся снижении ФВЛЖ < 50% – обсудить возможность перерыва в лечении / альтернативного лечения.
* Прекращение лечения, обсуждение альтернативного лечения – при снижении ФВЛЖ < 40%.

Степени кардиальных осложнений (нежелательных явлений) [86]:

* Первая степень: изменения сердечно-сосудистой системы, не оказывающие влияние на ее нормальное функционирование и не влияющими на прогноз (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия без гемодинамических нарушений, АВ-блокада 1 степени, полная и неполная блокада правой ножки пучка Гиса, полная блокада левой ножки пучка Гиса, блокады ветвей левой ножки пучка Гиса). Лекарственная коррекция выявленных изменений не требуется; отмена гематологического лечения не требуется; динамическое наблюдение гематолога и кардиолога.
* Вторая степень: умеренные изменения сердечно-сосудистой системы (развитие или усугубление АГ, развитие фибрилляции предсердий (ФП)). Проведение лекарственной коррекции; отмена гематологического лечения не требуется.
* Третья степень: значимые, но не жизнеурожающее изменения сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, кардиомиопатия, снижение систолической функции левого желудочка с ФВЛЖ < 50 %). Проведение лекарственной коррекции, подбор постоянной кардиальной терапии (возможно стационарно). Обсуждение вопроса об изменении/отмене гематологического лечения.
* Четвертая степень: жизнеугрожающие изменения сердечно-сосудистой системы (кардиогенный шок, тромбоэмболия легочной артерии, жизнеугрожающие аритмии). Показано срочная госпитализация, отмена/коррекция гематологического лечения.
* Пятая степень: летальный исход, связанный с кардиальным нежелательным явлением.

*Профилактика нежелательных кардиальных явлений при лечении в онкогематологии.*

Возникновение побочных кардиологических явлений может стать причиной прекращения гематологического лечения, ухудшения состояния пациента, сокращения продолжительность жизни при излеченном гематологическом заболевании [86].

Нежелательные кардиальные явления 4-5 степеней возникают достаточно редко. Возможно увеличение частоты нежелательных кардиологических явлений 1-3 степени по мере увеличения количества пациентов, выздоровевших от тяжелых онкогематологических заболеваний. Стратегия Европейского кардиологического сообщества по профилактике и лечению побочных кардиологических явлений при химиотерапевтическом лечении представлена в таб.1.

Таблица 1. Стратегии, применяемые для снижения кардиотоксичности химиотерапии [88].

|  |  |
| --- | --- |
| Химиотерапевтические препараты | Возможные кардиопротективные мероприятия |
| Любой вариант химиотерапевтического лечения | Перед лечением выявить факторы риска сердечно-сосудистого заболевания и провести соответствующее лечение. |
| Лечить коморбидные состояния (ИБС, ХСН, АГ, БПА). |
| Удлинение QTc и тахикардия типа «пируэт»: избегать препаратов, удлиняющих интервал QT, коррекция электролитного дисбаланса. |
| Минимизировать лучевую нагрузку на сердце. |
| Антрациклины и их аналоги | Ограничивать суммарную дозу (мг/м2):  Даунорубицин < 800  Доксорубицин < 360  Эпирубицин < 720  Митоксантрон < 160  Идарубицин <150 |
| Применить липосомальный доксорубцин или длительную инфузию. |
| Назначить ингибитор АПФ или АРА |
| Назначить блокатор бета-адренергических рецепторов |
| Назначить статины |
| Осторожно ввести аэробные упражнения. |

Вероятность развития кардиотоксичности особенно высока у пациентов, получающие лечение анрациклин-содержащими режимами. Для оценки возможности снижения кардиотоксических эффектов необходимо учитывать факторы риска развития антрациклиновой кардиотоксичности [86]:

1. суммарная доза (для доксорубицина доза, превышающая 500 - 550 мг/м2)
2. общая доза, введенная за день или курс химиотерапии
3. скорость и порядок введения препаратов
4. облучение средостения в анамнезе
5. возраст (младше 15 и старше 65 лет)
6. женский пол
7. одновременное введение нескольких противоопухолевых средств (антрациклино-вые антибиотики, циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат)
8. предшествующая терапия антрациклинами
9. сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы
10. дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия).

Основные лекарственные средства профилактики кардиотоксичности – назначаемые совместно эналаприл, карведилол и низкие дозы статинов [86]. Карведилол, вероятно, обладает наибольшими защитными свойствами из-за его антиоксидантной активности, способности блокировать апоптозные сигнальные пути, предполагаемой способности восстанавливать работу Ca2+-АТФ-азы и блокировать приток кальция в кардиомиоциты.

Подход к профилактике кардиотоксичности пациентов, получающих лечение по поводу онкогематологического заболевания, представлен в таб. 2.

Таблица 2. Оценка риска кардиотоксичности при лечении опухолей [88,89].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Риск, связанный с применяемым препаратом (% кардиальных осложнений препаратов) | | Риск, связанный с пациентом  (каждый из факторов – 1 балл) |
| Высокий риск – 4 балла | Антрациклины (3 – 48%, в зависимости от суммарной дозы)  Циклофосфан (7 – 28%) Ифосфамид (до 17% в зависимости от дозы) Клофарабин (27%)  Карфилзомиб (11 – 25%) | * Заболевание сердца или ХСН * ИБС или ее эквивалент (БПА) * АГ * Сахарный диабет * Предшествующее лечение антрациклинами * Предшествующая или совместная лучевая терапия * Возраст < 15 или > 65 лет * Женский пол |
| Промежуточный риск – 2 балла | Бортезомиб (2 – 5%)  Дазатиниб (2 – 4%),  Сорафениб (4 - %) |
| Низкий риск – 1 балл | Иматиниб (0,2 – 2,7%), Нилотиниб (1%). |
| Отсутствие риска (очень низкий риск) – 0 баллов | Этопозид,  Ритуксимаб, |
| Уровень риска – сумма баллов лекарственных и коморбидных рисков: > 6 – очень высокий, 5 – 6 – высокий, 3 – 4 – промежуточный, 1 – 2 – низкий, 0 – очень низкий | | |

Немодифицируемые факторы риска ИБС: возраст более 45 лет у мужчин и более 55 лет у женщин, мужской пол, наследственность (ранний атеросклероз у родственников, ранняя смерть родственников от ИБС) [86].

Модифицируемые факторы риска ИБС: АГ, курение, ожирение, недостаточная физическая активность; потенциально или частично модифицируемые – дислипидемия, сахарный диабет, психоэмоциональное перенапряжение [86].

При выявлении дислипидемии, сахарного диабета необходимо оценить показания к проведению и назначить при необходимости гиполипидемическую и гипогликемическую терапию

В соответствии с риском развития поражения миокарда предлагается профилактическое лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА), карведилолом и статинами в низких дозах (таб. 3).

Таблица 3. Профилактика кардиотоксичности в соответствии с риском поражения миокарда [89].

|  |  |
| --- | --- |
| **Риск** | **Рекомендации** |
| Очень высокий риск | За 1 неделю до ХТ начать иАПФ/АРА, карведилол, статины в низких дозах**.** Далее, на фоне ХТ при стабильном состоянии титровать по переносимости. |
| Высокий риск | Начать иАПФ/АРА, карведилол и/или статины. |
| Промежуточный риск | Обсудитьнеобходимость медикаментозной профилактики. |
| Низкий риск | Только мониторинг состояния. |
| Очень низкий риск | Только мониторинг состояния. |

Рекомендуется тщательный мониторинг состояния больных, получающих гематологическое противоопухолевое лечение, в том числе даже с низким и очень низким рисками развития осложнений (таб. 4).

Таблица 4. Мониторинг пациентов в зависимости от риска кардиотоксичности [89].

|  |  |
| --- | --- |
| **Оценка**  **риска** | **Обследование** |
| Очень высокий риск | ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца перед началом химиотерапии, перед каждым последующим курсом, в конце лечения, на 3, 6 и 12-й месяцы после лечения. Желательно: ЭКГ, cTn, ЭхоКГ во время химиотерапии. |
| Высокий риск | ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца после каждого третьего курса, в конце лечения, через 3, 6 и 12 месяцев после лечения. Желательно: ЭКГ, cTn, ЭхоКГ во время химиотерапии. |
| Промежуточный риск | ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца в середине и в конце лечения, через 3 и 6 месяцев после лечения. Желательно: ЭКГ, cTn, ЭхоКГ во время химиотерапии. |
| Низкий риск | По возможности ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца и/или ЭКГ, cTn, в конце химиотерапии. |
| Очень низкий риск | По возможности ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца и/или ЭКГ, cTn, в конце химиотерапии. |

Такой подход необходим для профилактики кардиотоксичности, проявляющейся тяжелой сердечной недостаточностью. Другие тяжелые осложнения – желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков сердца/внезапная смерть – могут развиться при введении (даже при первом) препарата антрациклинового ряда или бортезомиба, карфилзомиба, ритуксимаба, ромидепсина. Поэтому первые введения этих препаратов желательно проводить при тщательном мониторинге, в помещении, в котором возможна электрическая дефибрилляция.

Довольно многие противоопухолевые препараты удлиняют интервал QT на ЭКГ (что способствует возникновению фибрилляции желудочков и внезапной смерти) –доксорубицин, бозутиниб, дазатиниб, нилотиниб, понатиниб, препараты триоксида мышьяка, вемурафениб и другие. Возможность удлинения интервала QT значительно увеличивается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или принимающих лекарства, индуцирующие удлинение электрокардиографического желудочкового комплекса. Пациенты, получающие лечение этими препаратами, должны пройти, кроме других видов обследования, суточное мониторирование ЭКГ.

Несколько менее тяжелые осложнения – брадикардия и атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степеней, однако нередко требует имплантации кардиостимулятора. Препараты, которые могут вызывать брадиаритмию – антрациклины, бортезомиб, циклофосфан, ритуксимаб, ибрутиниб, талидомид. Факторы риска брадикардии, синоатриальной, атриовентрикулярной блокад – перенесенный инфаркт миокарда (особенно нижней локализации), синдромы и Ленегра, гиперкалиемия (в т. ч., вследствие синдрома лизиса опухоли), старческий возраст.

Кардиологическими нежелательными явлениями 1-2 степени нередко являются АГ и ФП. ФП может возникать на фоне лечения ибрутинибом, циклофосфаном, изофосамидом, мельфаланом, антрациклинами, интерферонами, ритуксимабом, понатинибом. ФП нужно лечить совместно с кардиологом, чаще всего противоопухолевое лечение можно не прерывать. Сложность заключается в профилактике кардиоэмболического синдрома (прежде всего инсульта), возникающего при этом нарушении ритма. Профилактика состоит из назначения антикоагулянтов в соответствии со шкалой CHA2DS2Vasc. В то же время, при онкогематологических заболеваниях нередко имеется склонность к кровоточивости, а также некоторые препараты, применяемые для лечения этих больных (ибрутиниб) также индуцируют гипокоагуляцию. В таких случаях применяют новые антикоагулянты - ривароксабан, апиксабан, (некоторые авторы предпочитают их дабигатрану). АГ лечится по общим правилам гипотензивной терапии с учетом возможного взаимодействия гипотензивных средств с противоопухолевыми препаратами.

*Кардиологическое лечение гематологического пациента.*

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

Спектр основных применяемых сердечно-сосудистых препаратов:

* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – Эналаприл, Периндоприл, Рамиприл, Лизиноприл, Фозиноприл, Моэксиприл и др.
* Антагонисты рецепторов ангиотензина II – Лозартан, Валсартан, Кандесартан, Телмисартан и др.
* Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина – комбинированное гипотензивное средство Валсартан /сакубитрил, и др.
* Бета-адреноблокаторы – Бисопролол, Метопролол, Карведилол, Небиволол и др.
* Антагонисты кальция (дигидропиридины) – Амлодипин, Лерканидипин, Фелодипин и др.
* Агонисты имидазолиновых рецепторов – Моксонидин, Рилменидин и др.
* Антикоагулянты – Нефракционированный гепарин, Низкомолекулярные гепарины, витамин К-зависимые антикоагулянты (Варфарин), витамин К-независимые антикоагулянты (Апиксксабан, Ривароксабан, Дабигатран) и др.
* Антиагреганты – Аспирин, Клопидогрел и др.
* Диуретики – калийсберегающие (Спиронолоктон, Эплеренон и др.), тиазидоподобные (Гидрохлортиазид, Хлорталидон, Клопамид, Индапамид), петлевые (Фуросемид, Торасемид, Этакриновая кислота и др.).
* Статины – Розувастатин, Симвастатин, Аторвастатин и др.
* Антиаритмические средства – Соталол, Амиодарон, Этацизин, Новокаинамид, и др.
* Нитровазодилататоры – Изосорбида динитрат, Изосорбида-5-мононитрат, Глицерила тринитрат, и др.
* Сердечные гликозиды – дигоксин и др.

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

| **№** | **Критерии качества** | **Оценка выполнения** |
| --- | --- | --- |
|  | Выполнен общий (клинический) анализ крови: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, тромбокрит,нейтрофилыпалочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, скорость оседания эритроцитов при поступлении в стационар или при проведении системной терапии или ультрафиолетового облучения кожи | Да/Нет |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи | Да/Нет |
|  | Проведена пациенту с ранними стадиями грибовидного микоза терапия топическими глюкокортикостероидными препаратами и/или ультрафиолетовое облучение кожи | Да/Нет |
|  | Проведена пациенту со стадией II, IIIили IV грибовидного микоза системная терапия интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным\*\*и/или противоопухолевыми препаратами и/или антиметаболитами и/или дистанционная лучевая терапия при поражении мягких тканей | Да/Нет |
|  | Достигнут частичный или полный регресс высыпаний у пациента с ранней стадией грибовидного микоза | Да/Нет |

Список литературы

1. Korgavkar K., Xiong M., Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma // JAMA Dermatology. JAMA Dermatol, 2013. Vol. 149, № 11. P. 1295–1299.

2. Willemze R. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas // Blood. Blood, 2005. Vol. 105, № 10. P. 3768–3785.

3. Keehn C.A. et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides // Cancer Control. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, 2007. Vol. 14, № 2. P. 102–111.

4. Cerroni L. Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment // Semin. Cutan. Med. Surg. Frontline Medical Communications, 2018. Vol. 37, № 1. P. 2–10.

5. Willemze R. Mycosis fungoides variants-clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment // Semin. Cutan. Med. Surg. Frontline Medical Communications, 2018. Vol. 37, № 1. P. 11–17.

6. Olsen E. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) // Blood. Blood, 2007. Vol. 110, № 6. P. 1713–1722.

7. Horwitz S.M. et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A stage-based approach // JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Jones and Bartlett Publishers, 2008. Vol. 6, № 4. P. 436–442.

8. Delfau-Larue M.-H. et al. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma // Blood. American Society of Hematology, 2000. Vol. 96, № 9. P. 2987–2992.

9. Ponti R. et al. T-cell receptor γ gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sézary syndrome) and benign inflammatory disease: Correlation with clinical, histological and i // Br. J. Dermatol. Br J Dermatol, 2005. Vol. 153, № 3. P. 565–573.

10. Kirsch I.R. et al. TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL // Sci. Transl. Med. American Association for the Advancement of Science, 2015. Vol. 7, № 308.

11. Matos T.R., de Rie M.A., Teunissen M.B.M. Research Techniques Made Simple: High-Throughput Sequencing of the T-Cell Receptor // Journal of Investigative Dermatology. Elsevier B.V., 2017. Vol. 137, № 6. P. e131–e138.

12. Scherer F. et al. High-throughput sequencing for noninvasive disease detection in hematologic malignancies // Blood. American Society of Hematology, 2017. Vol. 130, № 4. P. 440–452.

13. Jawed S.I. et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers // Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc., 2014. Vol. 70, № 2. P. 205.e1-205.e16.

14. Rea B. et al. Role of high-throughput sequencing in the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma // J. Clin. Pathol. BMJ Publishing Group, 2018. Vol. 71, № 9. P. 814–820.

15. Ferner R.E. Adverse drug reactions in dermatology // Clinical and Experimental Dermatology. Blackwell Publishing Ltd, 2015. Vol. 40, № 2. P. 105–110.

16. Federico M. et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 181, № 6. P. 760–769.

17. Huang D.Y. et al. Innovative analysis of predictors for overall survival from systemic non-Hodgkin T cell lymphoma using quantile regression analysis // Chin. Med. J. (Engl). Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 132, № 3. P. 294–301.

18. Olsen E.A. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma // Dermatologic Therapy. Dermatol Ther, 2003. Vol. 16, № 4. P. 311–321.

19. Campbell J.M. et al. Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. Springer Verlag, 2016. Vol. 78, № 1. P. 27–39.

20. Prince H.M. et al. Brentuximab vedotin or physician’s choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial // Lancet. Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 390, № 10094. P. 555–566.

21. Swerdlow S.H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // Blood. 2016.

22. Guitart J. et al. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: Proposal for a grading system to standardize pathology reporting // J. Cutan. Pathol. J Cutan Pathol, 2001. Vol. 28, № 4. P. 174–183.

23. Raghavan S.S., Kim J. Histopathologic approach to epidermotropic lymphocytic infiltrates. 2018.

24. Charli-Joseph Y. et al. Approach to dermal-based lymphoid infiltrates and proliferations // Semin. Cutan. Med. Surg. Frontline Medical Communications, 2018. Vol. 37, № 1. P. 61–74.

25. Kempf W., Mitteldorf C. Pathologic Diagnosis of Cutaneous Lymphomas // Dermatologic Clinics. W.B. Saunders, 2015. Vol. 33, № 4. P. 655–681.

26. Vandergriff T. et al. Defining early mycosis fungoides: Validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas // J. Cutan. Pathol. Blackwell Publishing Ltd, 2015. Vol. 42, № 5. P. 318–328.

27. Pimpinelli N. et al. Defining early mycosis fungoides // J. Am. Acad. Dermatol. Mosby Inc., 2005. Vol. 53, № 6. P. 1053–1063.

28. Kash N. et al. Phenotypic variation in different lesions of mycosis fungoides biopsied within a short period of time from the same patient // Am. J. Dermatopathol. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 38, № 7. P. 541–545.

29. De Masson A. et al. Syringotropic mycosis fungoides: Clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients // J. Am. Acad. Dermatol. Mosby Inc., 2014. Vol. 71, № 5. P. 926–934.

30. Zhang Y. et al. Molecular markers of early-stage mycosis fungoides // J. Invest. Dermatol. Nature Publishing Group, 2012. Vol. 132, № 6. P. 1698–1706.

31. Gerami P., Guitart J. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides // Am. J. Surg. Pathol. Am J Surg Pathol, 2007. Vol. 31, № 9. P. 1430–1438.

32. Haghighi B. et al. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): An immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study // Mod. Pathol. Lippincott Williams and Wilkins, 2000. Vol. 13, № 5. P. 502–510.

33. Haththotuwa R. et al. Biopsy correlation of surface area vs. single‐axis measurements on computed tomography scan of lymph nodes in patients with erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome // Br. J. Dermatol. Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 177, № 3. P. 877–878.

34. Salhany K.E. et al. Marrow involvement in cutaneous T-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 60 cases // Am. J. Clin. Pathol. Am J Clin Pathol, 1989. Vol. 92, № 6. P. 747–754.

35. Kim E.J. et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma // J. Clin. Invest. American Society for Clinical Investigation, 2005. Vol. 115, № 4. P. 798–812.

36. Zackheim H.S. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids // Dermatologic Therapy. Dermatol Ther, 2003. Vol. 16, № 4. P. 283–287.

37. Diederen P.V.M.M. et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: A retrospective study // J. Am. Acad. Dermatol. Mosby Inc., 2003. Vol. 48, № 2 SUPPL. P. 215–219.

38. Gathers R.C. et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides // J. Am. Acad. Dermatol. Mosby Inc., 2002. Vol. 47, № 2. P. 191–197.

39. Ponte P., Serrão V., Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides // J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. Blackwell Publishing Ltd, 2010. Vol. 24, № 6. P. 716–721.

40. Кубанов А.А. et al. Фототерапия грибовидного микоза // Онкогематология. 2019. Vol. 14, № 4. P. 39–47.

41. Querfeld C. et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy // Arch. Dermatol. Arch Dermatol, 2005. Vol. 141, № 3. P. 305–311.

42. Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: A retrospective study in 69 patients // J. Am. Acad. Dermatol. Mosby Inc., 2003. Vol. 49, № 5. P. 873–878.

43. Prince H.M., Whittaker S., Hoppe R.T. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome // Blood. Blood, 2009. Vol. 114, № 20. P. 4337–4353.

44. Duvic M. et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) // Blood. Blood, 2007. Vol. 109, № 1. P. 31–39.

45. Olsen E.A. et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous t-cell lymphoma // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 2007. Vol. 25, № 21. P. 3109–3115.

46. Duvic M. et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma // Clin. Lymphoma Myeloma. Cancer Information Group, LP, 2009. Vol. 9, № 6. P. 412–416.

47. Kim Y.H. et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: A multi-institution collaborative project // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, № 32. P. 3750–3758.

48. Hoppe R.T. Mycosis fungoides: Radiation therapy // Dermatologic Therapy. Dermatol Ther, 2003. Vol. 16, № 4. P. 347–354.

49. Hymes K.B. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma // Oncology (Williston Park). 2007. Vol. 21, № 2 Supp. 1. P. 18–23.

50. Ильин Н.В. et al. Применение лучевой терапии электронным пучком в лечении первичных лимфом кожи // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009. Vol. 1. P. 27–31.

51. Чистякова И.А., Самсонов В.А., Потекаев Н.С. Лучевая терапия больных Т-клеточной лимфомой кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2007. Vol. 6. P. 34–36.

52. Zinzani P.L. et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: Experience in 44 patients // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2000. Vol. 18, № 13. P. 2603–2606.

53. Fisher R.I. et al. Comparison of a Standard Regimen (CHOP) with Three Intensive Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Hodgkin’s Lymphoma // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 1993. Vol. 328, № 14. P. 1002–1006.

54. Trautinger F. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017 // European Journal of Cancer. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 77. P. 57–74.

55. Grozea P.N., Jones S.E., McKelvey E.M. Combination chemotherapy for mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study // Cancer Treat. Rep. 1979. Vol. 63, № 4. P. 647–653.

56. Kim S.J. et al. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: A multicentre, single-arm, phase 2 trial // Eur. J. Cancer. Elsevier Limited, 2012. Vol. 48, № 17. P. 3223–3231.

57. Wu P.A. et al. A Meta-analysis of Patients Receiving Allogeneic or Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome // Biol. Blood Marrow Transplant. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. Vol. 15, № 8. P. 982–990.

58. Duarte R.F. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: A retrospective analysis of the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 2010. Vol. 28, № 29. P. 4492–4499.

59. Serrano L. et al. Pruritus in Cutaneous T-Cell Lymphoma and Its Management // Dermatologic Clinics. W.B. Saunders, 2018. Vol. 36, № 3. P. 245–258.

60. Лезвинская Е.М., Вавилов А.М. Лимфопролиферативные опухоли кожи: руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2010. 366 p.

61. Охмат В.А. et al. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии // Гематология и трансфузиология. 2017. Vol. 62, № 1. P. 9–15.

62. Охмат В.А. et al. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. // Онкогематология. 2017. Vol. 12, № 3. P. 31–40.

63. Клясова Г.А. et al. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) // Гематология и трансфузиология. 2007. Vol. 52, № 1. P. 11–18.

64. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под редакцией Савченко В.Г. Москва: Практика, 2018. P. 1067–1114.

65. Maertens J. et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: Summary of the ECIL 32009 update // Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group, 2011. Vol. 46, № 5. P. 709–718.

66. Kollef M.H. et al. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial // Lancet Infect. Dis. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 19, № 12. P. 1299–1311.

67. Averbuch D. et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011) // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2013. Vol. 98, № 12. P. 1836–1847.

68. Debast S.B. et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S2. P. 1–26.

69. Styczynski J. et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: Guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2009. Vol. 43, № 10. P. 757–770.

70. Ljungman P. et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2008. Vol. 42, № 4. P. 227–240.

71. Arendrup M.C. et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S3. P. 76–98.

72. Tissot F. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2017. Vol. 102, № 3. P. 433–444.

73. Мальчикова А.О., Клясова Г.А. Формирование биопленок у изолятов Candida spp, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Vol. 20, № 2. P. 126–130.

74. Ullmann A.J. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // Clin. Microbiol. Infect. Elsevier B.V., 2018. Vol. 24. P. e1–e38.

75. Cornely O.A. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // The Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 19, № 12. P. e405–e421.

76. Tortorano A.M. et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp., Scedosporium spp. and others // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S3. P. 27–46.

77. Maschmeyer G. et al. ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients // J. Antimicrob. Chemother. J Antimicrob Chemother, 2016. Vol. 71, № 9. P. 2405–2413.

78. 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.

79. Annibali O. et al. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature // Critical Reviews in Oncology/Hematology. Elsevier Ireland Ltd, 2018. Vol. 124. P. 41–50.

80. Falanga A., Marchetti M., Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies // Current Opinion in Oncology. Curr Opin Oncol, 2012. Vol. 24, № 6. P. 702–710.

81. Воробьев А.И. et al. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия // Гематология и трансфузиология. 2016. Vol. 61, № 3. P. 116–122.

82. Пантелеев М.А. et al. Практическая коагулология. 2010. 192 p.

83. Greenberg C.S. The role of D-dimer testing in clinical hematology and oncology // Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2017. Vol. 15, № 8. P. 580–583.

84. Weitz I.C. et al. Chemotherapy-induced activation of hemostasis: effect of a low molecular weight heparin (dalteparin sodium) on plasma markers of hemostatic activation // Thromb. Haemost. 2002. Vol. 88, № 2. P. 213–220.

85. Sharifi M. et al. New oral anticoagulants in the treatment of heparin- Induced thrombocytopenia // Thromb. Res. Elsevier Ltd, 2015. Vol. 135, № 4. P. 607–609.

86. Гендлин Г.Е. et al. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. // Российский кардиологический журнал. 2017. Vol. 143, № 3. P. 145–154.

87. Васюк Ю.А. et al. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. // Кардиология. 2017. Vol. 57, № S4. P. 31–17.

88. Zamorano J.L. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines // European Heart Journal. Oxford University Press, 2016. Vol. 37, № 36. P. 2768–2801.

89. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: What you need to know now for clinical practice and echocardiography // Echo Research and Practice. BioScientifica Ltd., 2017. Vol. 4, № 1. P. R33–R41.

90. Криволапов Ю.А. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга. Клиническая онкогематология 2014; 7:290—295 // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7. P. 290–295.

91. 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.

92. Протоколы трансплантации аллогенных гепомоэтических стволовых клеток. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2020. 320 p.

93. Gratwohl A. The EBMT risk score // Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group, 2012. Vol. 47, № 6. P. 749–756.

94. Sorror M.L. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. // Blood. The American Society of Hematology, 2005. Vol. 106, № 8. P. 2912–2919.

95. Sorror M.L. et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study // Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Inc., 2015. Vol. 21, № 8. P. 1479–1487.

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

1. Кубанов Алексей Алексеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
2. Поддубная Ирина Владимировна – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, доктор медицинских наук, профессор, председатель Российского общества онкогематологов.
3. Белоусова Ирена Эдуардовна – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
4. Самцов Алексей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
5. Знаменская Людмила Федоровна – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
6. Чикин Вадим Викторович – доктор медицинских наук,  член Российского общества дерматовенерологов и косметологов
7. Карамова Арфеня Эдуардовна – кандидат медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
8. Кузьмин Алексей Александрович, главный врач КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии», г. Киров.
9. Горенкова Лилия Гамилевна – кандидат медицинских наук, член Национального гематологического общества.
10. Кравченко Сергей Кириллович – кандидат медицинских наук, член Национального гематологического общества
11. Стефанов Дмитрий Николаевич – научный сотрудник, зав. научно-организационным отделом, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов.
12. Воронцова Анастасия Александровна – научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

**Блок по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток**

1. Савченко Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист гематолог Министерства здравоохранения РФ, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
2. Дроков Михаил Юрьевич, к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
3. Васильева Вера Алексеевна, к.м.н., заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
4. Власова Юлия Юрьевна, к.м.н., зав. отделением транспантации костного мозга для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
5. Гапонова Татьяна Владимировна, к.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Министерства здравоохранения РФ, заместитель Генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, зав. отделом процессинга клеток крови и криоконсервирования
6. Грицаев Сергей Васильевич, д.м.н., руководитель Республиканского центра ТКМ ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России
7. Зарицкий Андрей Юрьевич, д.м.н., директор института гематологии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова,
8. Зюзгин Илья Сергеевич, заведующий отделением гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
9. Капорская Татьяна Семеновна, к.м.н., зав. отделением гематологии с блоком трансплантации костного мозга ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»
10. Климко Николай Николаевич, д.м.н, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им.И.И. Мечникова
11. Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
12. Константинова Татьяна Семеновна, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГАУЗ СО «Свердловская областная больница №1», главный внештатный гематолог УрФО и Свердловской области, доцент ФГБОУ ВО «Уральского Государственного Медицинского Университета» МЗ РФ
13. Кузьмина Лариса Анатольевна, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
14. Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., и. о. директора НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
15. Минаева Наталья Викторовна, зам. директора по лечебной работе ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России
16. Михайлова Наталья Борисовна, к.м.н., руководитель отдела клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Минздрава России, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. Б.В. Афанасьева Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург
17. Моисеев Иван Сергеевич, д.м.н., зам. директора по науке НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
18. Морозова Елена Владиславовна, к.м.н., руководитель отдела гематологии, онкологии и трансплантации для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
19. Моторин Дмитрий Васильевич, к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии №2, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
20. Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
21. Петрова Галина Дмитриевна, к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ "НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина" Минздрава России
22. Попова Марина Олеговна, к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
23. Эстрина Мария Аркадьевна, к.м.н., зав. отделением клинической трансфузиологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1.Врачи-специалисты: дерматовенерологи, гематологи, онкологи.

2.Преподаватели медицинских образовательных учреждений **ВО и ДПО** по специальности «Дерматовенерология»

**Таблица 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 мета-анализа |
| 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 мета-анализа |
| 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 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 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 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года,а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

## Приложение А3.1 Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга

Пункционное (стернальная пункция, аспирация костного мозга) и биопсийное (трепанобиопсия, биопсия костного мозга) исследования костного мозга — это диагностические методы, позволяющие получить образец тканей костного мозга из грудины или костей таза, путем аспирации и чрескожной трепанобиопсии.

С помощью аспирационной биопсии (пункции) получают образцы костного мозга для морфологической оценки клеточного состава и, при необходимости, дополнительных исследований – иммунофенотипический анализ методом проточной цитометрии, цитогенетические, молекулярные и другие исследования. Биопсия костного мозга (трепанобиопсия) дополнительно позволяет получить при гистологическом исследовании более подробную информацию о клеточности костного мозга, его морфологическом составе, особенностях стромы, детально охарактеризовать клеточные популяции, в том числе, с помощью иммуногистохимического исследования.

Процедуры аспирационного и биопсийного исследования костного мозга являются рутинными и проводятся в амбулаторных и стационарных условиях. Для выполнения пункции костного мозга применяются одноразовые или многоразовые стерилизуемые иглы. Трепанобиопсия костного мозга выполняется одноразовой или многоразовой стерелизуемой иглой Jamshidi или иглой сходной с ней конструкции.

При выполнении процедур взятия костного мозга для исследований редко возможны осложнения. Так, частота возникновения осложнений биопсии костного мозга по данным Британского общества гематологов за период 7 лет (1995—2001 гг.) составила 0,05% (26 / 54890, в том числе, 2 фатальных – сепсис, массивное кровотечение). В спектре осложнений наиболее частыми были: кровотечения (в том числе развитие массивных ретроперитонеальных гематом), поломка инструмента, инфекционные осложнения. Факторами риска развития кровотечения являлись проводимая больному терапия антикоагулянтами и антиагрегантами, миелопролиферативный или миелодиспластический синдромы, сопровождающиеся дисфункцией тромбоцитов, коагулологические нарушения, тромбоцитопения.

*Показания к выполнению пункционного (аспирационного) исследования костного мозга* [90]

* Дифференциальная диагностика гематологических заболеваний: острых и хронических лейкозов, миелодиспластических синдромов, миелопролиферативных и лимфопролиферативных заболеваний, множественной миеломы и других плазмоклеточных заболеваний, апластической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.
* Оценка состояния миелопоэза при цитопении (одно-, двухростковой или панцитопении) невыясненной этиологии.
* Оценка состояния миелопоэза при наличии незрелых клеток в периферической крови, особенно бластов; при лейкоцитозе невыясненной этиологии; при моноклональной гаммапатии.
* Оценка миелопоэза при макроцитарной анемии (вследствие недостаточного поступления или нарушения всасывания таких веществ как медь, цинк, витамин B12 или фолиевая кислота).
* Дифференциальная диагностика при лихорадке неясного генеза в сочетании с увеличением размеров селезенки и/или лимфоузлов или без их увеличения.
* Мониторинг эффективности лечения различных заболеваний системы крови.
* Оценка восстановления гемопоэза после трансплантации гемопоэтический стволовых клеток (ТГСК).
* В составе комплексного обследования при негематологических заболеваниях, например, у больных с ВИЧ-инфекцией и СПИДом.
* Дифференциальная диагностика болезней накопления и других метаболических заболеваний.
* Определение степени повреждения костного мозга у пациентов, подвергшихся воздействию радиации, наркотиков, химических веществ и других миелотоксических веществ (в том числе лекарственных средств).
* Диагностика (иногда, в составе комплексной диагностики) железодефицитной анемии, полицитемии, тромбоцитозов и инфекционного мононуклеоза.

При невозможности получить при пункции костного мозга адекватный диагностический материал («сухой» аспират), после повторной попытки показано выполнение трепанобиопсии костного мозга с приготовление отпечатков трепанобиоптата.

*Показания к выполнению биопсийного исследования костного мозга (трепанобиопсии)* [90]

* Диагностика и определение распространенности (стадии) при первичной диагностике и/или при рецидиве заболевания, а также оценка эффективности терапии при различных онкогематологических заболеваниях (лимфопролиферативные заболевания, в том числе хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы, волосатоклеточный лейкоз; хронические миелопролиферативные заболевания, в том числе истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, системный мастоцитоз; множественная миелома и прочие плазмоклеточноые неоплазии).
* Диагностика и оценка эффективности лечения апластической анемии, миелодиспластических синдромов, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, острых лейкозов и при других гематологических заболеваниях/состояниях.
* Диагностика, определение распространенности (стадии), оценка метастатического поражения и эффекта лечения солидных опухолей (нейробластома, рабдомиосаркома, примитивные нейроэктодермальные опухоли, саркома Юинга и другие).
* Мониторинг эффективности лечения или оценки прогрессирования заболеваний системы крови.
* Оценка миелопоэза до и после выполнения трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток (ТКМ / ТГСК).
* Обследование больных с предполагаемым первичным амилоидозом и заболеваниями костной ткани.
* Оценка состояния миелопоэза при цитопении, тромбоцитозе, лейкоцитозе, анемии, изменениях состава лейкоцитов (лейкоцитарная формула), и для диагностики перегрузки железом.
* Оценка состояния миелопоэза и вовлечения костного мозга при инфекционных заболеваниях (например, при грибковых, микобактериальных инфекциях, в том числе при туберкулезе и других гранулематозных процессах, в также при гистоплазмозе и лейшманиозе).
* Оценка состояния миелопоэза и вовлечения костного мозга при болезнях накопления (например, болезнь Нимана—Пика и болезнь Гоше) и гранулематозных заболеваниях (например, саркоидоз).

*Противопоказания для выполнения биопсийного исследования костного мозга* [90]

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* [90]

* 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* [90]

* Кровотечение (раннее и/или отсроченное), особенно при тромбоцитопении и/или наличии нарушений свертывания крови.
* Инфекция, особенно в условиях иммунодефицита и нейтропении.
* Длительный болевой синдром и дискомфорт в месте биопсии.
* Переломы кости.
* Поломка инструмента.
* Сквозное ранение органов средостения при выполнение стернальной пункции.
* Анафилактические реакции (на анестетики).

При выполнении стернальной пункции, из-за тонкой структуры кости грудины в области пункции (толщина ~ 1 см у взрослых), возможно сквозное проникновение в средостение с возможным повреждением органов средостения и развитием медиастинита, пневмоторакса, травмы и тампонады сердца. Для профилактики данного осложнения необходимо использовать стернальные иглы с ограничителем.

Ряд осложнений может быть обусловлен некоторыми анатомическими особенностями больного. Так у больных с ожирением выше вероятность развития осложнений, также осложнять проведение процедуры могут сопутствующие заболевания, влияющие на плотность костной ткани (например, остеопороз и резорбция кости). Для минимизации риска развития локальных и генерализованных инфекций, необходимо использовать только стерильный инструмент и строго соблюдать все правила асептики и антисептики. Основными способами профилактики геморрагических осложнений является коррекция тромбоцитопении и коагулологических нарушений перед выполнением процедуры и контроль параметров гемостаза и состояния больного в раннем периоде после биопсии. При своевременном грамотном вмешательстве осложнения процедур исследования костного мозга (пункция, биопсия) курабельны.

При развитии осложнений биопсийного исследования необходимо связаться с врачом, выполнившим процедуру, тактика терапии осложнения должна быть согласована с гематологом.

*Односторонняя и двусторонняя биопсия подвздошной кости*

Выполнение двусторонней биопсии подвздошной кости увеличивает вероятность выявления очаговых поражений костного мозга при подозрении на метастатическое поражение при солидных опухолях, лимфопролиферативных заболеваниях, которые при односторонней биопсии могут быть не выявлены. Выполнение билатерального биопсийного исследования костного мозга также показано для более детальной оценки клеточности и наличия фиброза стромы при диагностике апластической анемии и миелодиспластических синдромов [91].

Выполнение одностороннего биопсийного исследования подвздошной кости считался достаточным в большинстве случаев при множественной миеломе и хронических миелопролиферативных заболеваниях.

В настоящее время, с учетом применения в диагностике и стадировании лимфом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), с возможностью оценки ПЭТ-позитивного вовлечения костной ткани, указывающего на наличие поражения костного мозга, билатеральная биопсия при лимфомах, возможно, будет выполняться реже.

*Необходимая документация*

Перед началом выполнения процедуры пациенту (доверенному лицу или опекуну) врач объясняет показания для ее выполнения, ожидаемые результаты и возможные осложнения и риски (включая риск инфицирования, кровотечения, болевого синдрома, образования рубцов и вероятность получения неинформативного материала), отвечает на возникающие у больного вопросы. После этого пациент (доверенное лицо или опекун) подписывает информированное согласие, которое прилагается к медицинской документации и протоколу выполнения процедуры. Факт выполнения процедуры фиксируется в процедурном журнале за подписью врача, выполнявшего процедуру с указанием даты, времени, вида и локуса биопсийного исследования и возникших осложнений процедуры.

*Техника выполнения пункции (аспирации) костного мозга из грудины (стернальной пункции)* [90]

1. Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых больным препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), наличие сопутствующих заболеваний, остеопороза. При невозможности выполнения местной анестезии, пункция может быть выполнена как без анестезии, так и под общей анестезией.
2. Тромбоцитопения не является противопоказанием для проведения пункции костного мозга, однако при наличии развернутого геморрагического синдрома желательно предварительно выполнить заместительные трансфузии тромбоконцентратов и, при необходимости, свежезамороженной плазмы и/или криопреципитата.
3. Аспирация костного мозга может выполняться из области рукоятки грудины или тела грудины на уровне III—IV ребра, избегая область сочленения рукоятки и тела грудины (по методу Аринкина), или из гребня подвздошной кости.
4. При выполнении стернальной пункции (по методу Аринкина) больного укладывают на манипуляционный стол на спину. Для облегчения выполнения процедуры можно приподнять грудную клетку, поместив под лопатки больного валик.
5. При применении инфильтрационной анестезии выполняется обезболивание кожи («лимонная корочка») с дальнейшей послойной инфильтративной анестезией вплоть до надкостницы и под надкостницу — 2,0% раствором лидокаина или 0,25—0,5% раствором новокаина (анестетик выбирается с учетом аллергологического анамнеза) 1,0—2,0 мл. Использование 10% лидокаина недопустимо для местной анестезии в виду возможности некротизирования тканей.
6. Пункция костного мозга выполняется иглой Кассирского или иглой сходной с ней конструкции.
7. Ограничитель устанавливается с учетом возраста, выраженности подкожно-жировой клетчатки пациента из расчета, чтобы игла, пройдя мягкие ткани, продвинулась на 5 мм. При этом конец иглы, проколов наружную пластинку грудины, окажется в полости грудины.
8. Игла направляется перпендикулярно поверхности кости и вкалывается быстрым и четким движением на уровне одного из межреберий (I—III). Это момент ощущается врачом как «провал».
9. Игла должна быть неподвижно фиксирована в грудине.
10. После извлечения мандрена к игле присоединяют шприц и производят аспирацию костного мозга.
11. Из полученного пунктата готовят мазки и направляют материал на различные исследования.
12. Первые 0,5 мл костномозговой взвеси используют для приготовления мазков, которые направляются на:
    * цитологическое исследование;
    * цитохимическое исследование.
13. При необходимости остальную костномозговую взвесь помещают:
    * в пробирки с консервантом ЭДТА для проведения исследований:
      1. иммунофенотипическое исследование;
      2. молекулярное исследование (методом ПЦР).
    * в пробирки с литиевой солью гепарина для цитогенетического (кариологического) исследования.
14. После окончания процедуры аспирации иглу извлекают из грудины и на место пункции накладывают асептическую повязку.
15. Возможно приготовление гистологического препарата из аспирата костного мозга («крошка») – это так называемый clot (сверток, сгусток) аспирата, содержащий частицы костного мозга. Сформировавшийся сгусток помещают в 10% раствор формалина и направляют на гистологическое исследование, которое может быть выполнено в более короткие сроки, чем исследование трепанобиоптата, поскольку не требует выполнения декальцинации кости.

*Техника выполнения процедуры трепанобиопсии костного мозга* [90]

1. Во время проведения процедуры врач должен комментировать все свои действия и предупреждать пациента обо всех ощущениях, которые могут ее сопровождать.
2. Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), наличие сопутствующих заболеваний, остеопороза. При невозможности выполнения местной анестезии, трепанобиопсия может быть выполнена под общей анестезией.
3. При наличии тромбоцитопении, коагулологических нарушений и геморрагического синдрома перед началом процедуры необходимо выполнить трансфузии тромбоконцентратов и скорректировать коагулологические нарушения трансфузиями СЗП и/или криопреципитата.
4. Трепанобиопсия костного мозга выполняется иглой Jamshidi — цилиндрической иглой длиной не более 15 см, дистальная часть которой имеет коническое сужение наружного контура и внутренней полости. Игла заканчивается остро заточенным срезом. Внутрь иглы помещается стилет-обтуратор, имеющий срез, плоскость которого совпадает со срезом иглы Jamshidi.
5. Трепанобиопсию проводят в области задней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей (spina iliaca posterior superior). В особых случаях (см. ниже) — в области передней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей.
6. Пациента располагают в одном из положений:
   * лежа на животе;
   * сидя спиной к врачу, туловище несколько приведено к бедрам, для упора на колени можно положить подушку, ноги пациента стоят на скамейке;
   * лежа на боку, ноги согнуты в коленях и приведены к груди, спина несколько согнута;
   * в исключительных случаях (крайне тяжелое состояние пациента, искусственная вентиляция легких, поздние сроки беременности, ожирение и др.), когда ни одно из этих положений невозможно, манипуляцию выполняют в положении лежа на спине и трепанобиопсию проводят в переднюю верхнюю ость подвздошной кости.
7. Чаще всего при выполнении трепанобиопсии пациент находится в сознании. При невозможности выполнения местной анестезии пункция может быть выполнена под общей анестезией. В педиатрической практике манипуляцию проводят под наркозом.
8. Пальпацией гребня задней верхней ости подвздошной кости и крестцово-подвздошного сочленения выполняется выбор места трепанобиопсии.
9. Обработка кожи растворами антисептиков, как для оперативного вмешательства.
10. Обезболивание кожи («лимонная корочка») и далее послойная анестезия тканей вплоть до надкостницы и поднадкостнично — 2% раствор лидокаина или 0,25—0,5% раствор новокаина (выбранным с учетом аллергологического анамнеза) 4,0—6,0 мл. Использование 10% лидокаина недопустимо для местной анестезии в виду возможности некротизирования тканей.
11. Анестезия наступает не ранее через 1 мин после инфильтрации надкостницы раствором анестетика.
12. Выполняют разрез кожи длиной около 3 мм скальпелем с узким лезвием, однако возможно прохождение кожи и тканей до надкостницы иглой для трепанобиопсии с вставленным стилетом-обтуратором без выполнения кожного разреза.
13. Через кожный разрез / прокол вводят иглу Jamshidi со стилетом-обтуратором, зафиксированным внутри иглы, и продвигают сквозь мягкие ткани до надкостницы. Игла вращательно-поступательными движениями с некоторым усилием должна быть направлена с небольшим отклонением латерально и кзади. Одноразовые иглы исключительно острые и не требуют прикладывания усилий. Вращательные движения вокруг оси иглы должны совершаться попеременно по и против часовой стрелки не более чем на 120° в ту и другую сторону. Проникновение через кортикальную пластинку воспринимается врачом как ощущение «провала» в ткань меньшей плотности.
14. После того как кортикальная пластинка пройдена, вынимается из иглы Jamshidi стилет-обтуратор и вращательно-поступательным движением углубляется в кость на 3—4 см. Продвижение иглы Jamshidi в толще губчатой кости может сопровождаться для больного неприятными ощущениями с иррадиацией в бедро, о чем необходимо предупредить пациента.
15. Для отделения от костного массива столбика, вырезанного иглой и находящегося в ее просвете, его основание необходимо «подрезать». Чтобы это сделать, нужно несколько раз повернуть иглу в одном и другом направлении вокруг оси. Далее иглу медленно извлекают вращательно-поступательными движениями.
16. После извлечения иглы стержнем-толкателем трепанобиоптат длиной 3—4 см (из передней верхней ости подвздошной кости) и более, иногда до 5–6 см (из задней верхней ости подвздошной кости) выталкивается в обратном направлении от острия к рукоятке, то есть через отверстие рукоятки инструмента.
17. После выполнения трепанобиопсии через этот же кожный разрез можно получить аспират костного мозга, пропунктировав заднюю верхнюю ость подвздошной кости в стороне от трепанационного отверстия. Практически все иглы для трепанобиопсии костного мозга имеют со стороны рукоятки коническую втулку, которая позволяет присоединить шприц для создания разрежения в просвете иглы и аспирации костного мозга. Пользоваться иглой Jamshidi для аспирации не очень удобно, лучше применять специальные, более тонкие и короткие иглы. Для этого необходимо через уже существующий разрез кожи пройти аспирационной иглой до кости и, сместив иглу вместе с мягкими тканями, снова выполнить пункцию кортикальной пластинки на некотором удалении (1,5 см) от первого сделанного отверстия, после чего аспирировать костный мозг для исследований, как указано выше.
18. В случае невозможности получения аспирата костного мозга выполняют отпечатки трепанобиоптата методом «прокатывания» столбика между двумя предметными стеклами.
19. Столбик трепанобиоптата помещают в емкость с физиологическим раствором или 10% раствором формалина и направляют в лабораторию на гистологическое и, при необходимости, иммуногистохимическое исследования.
20. По окончании манипуляции на кожу накладывают асептическую повязку (наклейку), рекомендуется приложить хладоэлемент на 10-15мин во избежание образования гематомы.
21. Пациент должен провести под наблюдением медицинского персонала 2—3 часа после процедуры.
22. В первые сутки после выполнения трепанобиопсии больному необходимо избегать физических нагрузок и выполнения работ, связанных с повышенным вниманием (в том числе управление автотранспортным средством). Повязку необходимо сохранять в течение 1-2 суток, при необходимости осуществляется замена повязки с обработкой кожи вокруг места биопсии антисептиками. При гигиенических процедурах пациент должен избегать намокания повязки.
23. На следующий день после выполнения манипуляции медицинскому персоналу необходимо проконтролировать состояние пациента (при выполнении манипуляции в амбулаторных условиях - возможно по телефону).

## Приложение А3.2 Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

**1. Отбор пациентов для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток**

*Показания для проведения алло-ТГСК* [92]*:*

Медицинские показания к трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток определены Приказом Минздрава России от 12.12.2018 N 875н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. N 567н" (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2019 N 53256).В качестве кандидатов для проведения алло-ТГСК могут рассматриваться пациенты, имеющие:

* злокачественные и другие новообразования лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей;
* болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм;
* врожденные иммунодефицитные синдромы;
* врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, которые могут быть скорригированы с помощью трансплантации гемопоэтических клеток;
* злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей (рабдомиосаркома);
* злокачественные новообразования костей и суставных хрящей (саркома Юинга, хондросаркома, фибросаркома);
* нейроэпителиальные новообразования (нейробластома, ретинобластома);
* демиелинизирующие болезни центральной нервной системы (рассеянный склероз);
* герминогенные новообразования;
* сложные и смешанные стромальные новообразования (нефробластома);
* глиомы (примитивная нейроэктодермальная опухоль);
* злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков (гепатобластома);
* болезни кожи и подкожной клетчатки (склеродермия);
* системные поражения соединительной ткани (системная красная волчанка);
* иные заболевания (состояния), при которых в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи применяется трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток.

*Основные критерии для определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК* [92]*:*

* Наличие верифицированного диагноза и статуса (ремиссия, рецидив, стабилизация, прогрессия), которые являются показанием для проведения алло-ТГСК.
* Оценка рисков проведения алло-ТГСК по шкалам EBMT и HCT-CI (приложения Г3, Г4).
* Оценка статуса кандидата в реципиенты согласно определению индекса Карновского и ECOG
* Оценка психологического статуса, отсутствие обострения психических заболеваний.
* Оценка функционального состояния почек: концентрация креатинина сыворотки < 177 мкмоль/л (< 2 мг/дл) или клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 м2.
* Оценка функционального состояния сердечной деятельности: фракция выброса левого желудочка > 35% по Simpson, отсутствие нестабильной стенокардии в анамнезе, отсутствие желудочковых аритмий высоких градаций (нарушения ритма IV–V градаций по Lawn—Wolf).
* Оценка функционального состояния легких: ОФВ1 ≥ 80%; по возможности определяют скорректированную диффузионную способность легких (DLCO), которая должна быть > 35% должного.
* Оценка функционального состояния печени:
  + концентрация общего билирубина ≤ 22 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера);
  + концентрация общего билирубина ≤ 30 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера).

*Дополнительные критерии определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК* [92]*:*

* Иммунодепрессивное состояние: нейтропения, лимфопения с концентрацией CD4+ ≤ 200 клеток/мкл, гипогаммаглобулинемия, аспления, применение высоких доз ГКС на этапе предшествующей химиотерапии и связь с основным заболеванием.
* Инфекционные осложнения и степень их тяжести, значимость и длительность в период предшествующей химиотерапии с указанием локализации, чувствительности возбудителя к антимикробным средствам, проводимой терапии: фебрильная нейтропения, пневмония (с указанием установленного возбудителя или отсутствием верификации возбудителя), грибковые инфекции, вирусные инфекции.
* Перенесенные заболевания в том числе (COVID-19, туберкулез, вирусные гепатиты)
* Наличие донорспецифичных анти-HLA-антител у реципиента при неродственной частично совместимой или гаплоидентичной ТГСК
* Тромботические, геморрагические события на этапе предшествующей терапии и причины при их верификации
* Трансфузионный анамнез, наличие данных за рефрактерность к трансфузиям компонентов донорской крови.
* Наличие гемохроматоза и/или лабораторных признаков перегрузки железом. Проведение в анамнезе трансфузий от родственных доноров.
* Наличие врожденных или приобретенных пороков
* Наличие протезов, имплантатов и биоматериалов.
* Наличие хронических заболеваний и их стадия.
* Информация о лечении зубов в течение последних 6 мес,, при отсутствии информации — обязательно осмотр стоматолога.
* Консультация гинеколога для женщин с целью выявления риска дисфункциональных маточных кровотечений/перименопаузального статуса.
* Эпилептическая активность подтвержденная результатами ЭЭГ
* Нутритивный статус: избыточный вес или дефицит массы тела.
* Критерии, при наличии которых выполнение алло-ТГСК противопоказано
* Беременность
* Цирроз печени, активный вирусный гепатит с признаками нарушения функции печени (гипербилирубинемия, синдром цитолиза, снижение белково-синтетической функции печени)
* Наличие любой неконтролируемой инфекции.
* Другие онкологические заболевания различных стадий и локализаций вне ремиссии.

*Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов на алло-ТГСК* [92]*:*

* Общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой[[1]](#footnote-2).
* Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин, мочевина, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, ЛДГ, ферритин)[[2]](#footnote-3).
* Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО)[[3]](#footnote-4).
* Глюкоза венозной крови натощак[[4]](#footnote-5).
* Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-НВсоr качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис)[[5]](#footnote-6).
* Серологические исследования герпесвирусов (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр, герпесу простого герпеса и герпеса 6 типа) и токсоплазме (при возможности)[[6]](#footnote-7).
* Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР (качественно, в случае выявления — количественно)[[7]](#footnote-8).
* Исследования по определению статуса основного заболевания[[8]](#footnote-9). Для пациентов с острыми лейкозами обязательна люмбальная пункция с интратекальным введением химиопрепаратов.
* КТ органов грудной клетки (с записью на электронный носитель)[[9]](#footnote-10).КТ других областей при необходимости
* ПЭТ-КТ (при необходимости – в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) )[[10]](#footnote-11).
* МРТ головного мозга при наличии показаний (с записью на электронный носитель)[[11]](#footnote-12).
* Рентген или КТ пазух носа.
* УЗИ печени, селезенки, почек[[12]](#footnote-13).
* ЭКГ[[13]](#footnote-14).
* Трансторакальная ЭхоКГ[[14]](#footnote-15).
* Исследование функции внешнего дыхания с оценкой ОФВ1 и/или скорректированной диффузионной способности легких (DLCO) (при возможности)
* ФГДС при наличии в анамнезе язвенных поражений желудка или ДПК
* ЭЭГ при необходимости
* Осмотр специалистов: стоматолог (обязательно), гинеколог (обязательно для женщин), оториноларинголог (по показаниям)[[15]](#footnote-16).
* Определение наличия донорспецифичных анти-HLA-антител при неродственной частично совместимой или гаплоидентичной ТГСК (при возможности)

*Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК* [92]*:*

Медицинская организация, в которой проводятся наблюдение и лечение пациента, выявившая у пациента медицинские показания к проведению трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток, для рассмотрения вопроса о необходимости трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток осуществляет направление пациента в медицинскую организацию, осуществляющую трансплантацию, либо организует проведение дистанционного консилиума с применением телемедицинских технологий в соответствии с порядком организации оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Медицинское заключение о необходимости трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток (далее - заключение) потенциальному кандидату на проведение алло-ТГСК (реципиенту) выдается на бумажном носителе или в форме электронного документа консилиумом врачей (включая дистанционный консилиум, в случае невозможности проведения очной консультации) организацией, осуществляющей трансплантацию, в соответствии с Инструкцией о выдаче медицинского заключения о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека на основании консультации потенциального реципиента, результатов медицинского обследования, о чем вносится запись в медицинскую документацию пациента.

*Этапы принятия решений о проведении алло-ТГСК* [92]*:*

Этап 1 — рассмотрение медицинской документации, формирование медицинского заключения о необходимости трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток и направление на инициальное типирование (для поиска родственного или неродственного донора) — решение о возможности проведения алло-ТГСК и инициация поиска донора принимается экспертами на трансплантационной комиссии1. После получения заключения о наличии показаний для выполнения алло-ТГСК пациент нуждается в проведении дообследования и стратификации рисков по общесоматическому статусу.

Этап 2*—* получение информации о наличии потенциальных доноров (родственных и неродственных).

Этап 3 — поиск донора (родственного или неродственного) завершен, согласована дата донации.

Этап 4 — обсуждение сроков госпитализации пациента в отделение трансплантации костного мозга и обследование перед госпитализацией для выполнения алло-ТГСК — решение и дата госпитализации в отделение трансплантации костного мозга принимаются экспертами на трансплантационной комиссии за 4 нед до планируемой госпитализации.

**2. Отбор доноров аллогенных ГСК**

*Основные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК* [92]*:*

* Оценка статуса кандидата в доноры согласно определению индекса Карновского и ECOG-ВОЗ.
* Стандартный возраст кандидата в доноры 18–75 лет. В отдельных случаях в качестве доноров могут выступать несовершеннолетние сиблинги. Решение о допуске на донацию в данном случае принимается родителями в соответствии с действующим законадательством РФ.
* Адекватное психологическое состояние (юридическая дееспособность).
* Наличие HLA-типирования: для родственных — не менее чем по средне-низкому разрешению, для неродственных — по высокому разрешению. Окончательные требования к разрешению типирования остаются на усмотрение трансплатационного центра в котором проводится алло-ТГСК.
* Оценка статуса по гемотрансмиссивным инфекциям (ВИЧ, вирусные гепатиты с дополнительными маркерами и ПЦР, сифилис) и герпес-вирусам (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр).
* Наличие результатов обследования.

*Дополнительные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК* [92]*:*

* Информация об инфекционном статусе. Перенесенных заболеваниях в том числе (COVID-19, туберкулезе, вирусных гепатитах)
* Информация о структурных и врожденных аномалиях, наличии протезированного биоматериала.
* Поездки в страны Юго-Восточной Азии, Африки, Центральной и Южной Америки.
* Информация о наличии хронических заболеваний и их стадии.
* Информация о лечении зубов, переливании компонентов крови, татуировках в течение как минимум 6 мес до донации.
* Количество беременностей и родов в анамнезе.
* Вес донора и реципиента — если вес донора составляет менее 50% от веса пациента, то рекомендуется рассмотреть в качестве источника трансплантата СКК.
* Нутритивный статус: избыточный вес или дефицит массы тела (на основаниий ИМТ и/или концентрации альбумина в сыворотке крови).
* Оперативные вмешательства в анамнезе
* Предполагаемая трудная интубация трахеи (для доноров костного мозга)

*Противопоказания для донорства* [92]

Медицинские противопоказания для изъятия аллогенного костного мозга и/или забора аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в целях их трансплантации являются следующие заболевания (состояния) у донора которые определены Приказом Минздрава России от 12.12.2018 N 875н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. N 567н" (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2019 N 53256).

*Абсолютные медицинские противопоказания* [92]*:*

* инфекционные заболевания в стадии обострения;
* наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;
* болезнь Крейтцфельдта-Якоба в анамнезе;
* злокачественные новообразования;
* кахексия;
* терапия иммуносупрессивными лекарственными препаратами или иными лекарственными препаратами, которые могут повлиять на способность к самоподдержанию собственной популяции и полипотентность костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (на дату изъятия костного мозга и забора гемопоэтических стволовых клеток и до прекращения приема указанных лекарственных препаратов и восстановления кровяных ростков);
* психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих;
* психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ;
* беременность;
* грудное вскармливание;
* отсутствие подписанного донором информированного согласия на забор ГСК или костного мозга

*Относительные медицинские противопоказания* [92]*:*

* наличие инфекционных заболеваний вне обострения или инфекционные заболевания в анамнезе, в том числе выявление маркеров вирусов гепатитов (за исключением перенесенного гепатита A в анамнезе), сифилиса;
* доброкачественные новообразования;
* нарушения здоровья, связанные с нарушением двигательных функций, болезнями системы кровообращения, болезнями органов пищеварения и органов дыхания, болезнями мочеполовой системы, болезнями эндокринной системы, болезнями крови, кроветворных органов и отдельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм, психическими расстройствами и сопровождающиеся стойким расстройством функций организма;
* При наличии у донора относительных медицинских противопоказаний для изъятия костного мозга и забора гемопоэтических стволовых клеток решение об изъятии костного мозга или заборе гемопоэтических стволовых клеток принимается консилиумом врачей медицинской организации, осуществляющей трансплантацию.

*Особые случаи:*

Допускается изъятие костного мозга и забор гемопоэтических стволовых у родственного донора, у которого выявлены маркеры вирусов гепатитов (за исключением перенесенного гепатита A в анамнезе), сифилиса, в случае невозможности подбора другого совместимого донора при соблюдении одновременно следующих условий:

* предварительное проведение этиотропного и симптоматического лечения вирусных гепатитов (за исключением перенесенного гепатита A в анамнезе), сифилиса;
* наличие информированного добровольного согласия пациента (реципиента) на медицинское вмешательство с указанием сведений о том, что забор костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток будет осуществляться у донора, у которого выявлены маркеры вирусов гепатитов (за исключением перенесенного гепатита A в анамнезе), сифилиса.

*Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов в доноры* [92]*:*

Общеклинический анализ крови (включая подсчет тромбоцитов)

Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин (расчет клиренса креатитнина — см. приложение 3), мочевина, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ, сывороточное железо).

Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО).

Глюкоза венозной крови натощак.

Общий анализ мочи.

Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-НВсоr качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис).

Серологические исследования герпесвирусных инфекций (CMV, Эпштейна—Барр, вирус герпеса человека 1 и 6-го типа).

Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР.

ЭКГ, по показаниям — трансторакальная ЭхоКГ, холтеровский мониторинг ЭКГ и др.Рентгенография органов грудной клетки, по показаниям — КТ органов грудной клетки и др.

УЗИ органов брюшной полости (по показаниям).

**3. Протокол подготовки к инфузии и инфузии аллогенных гемопоэтических стволовых клеток**

*Установка ЦВК*

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или во внутреннюю яремную, в наружную яремную вену).

*Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК*

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». От дня начала кондиционирования до дня инфузии ГСК (первого из дней инфузии ГСК) ведут обратный счет дней. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря. Счет ведется до конца жизни пациента, или до следующей ТКМ.

*Подготовка к инфузии ГСК*

Убедитесь, что выполнены следующие условия:

* Пациент подписал добровольное информированное согласие на трансплантацию.
* Пациенту на момент введения ГСК установлен ЦВК. При отсутствии адекватно функционирующего ЦВК на момент инфузии допускается инфузия клеточной взвеси через периферическую вену, в которой содержание диметилсульфоксида не превышает 10%.
* Прошло не менее 36 ч после завершения введения цитостатических препаратов, входящих в режим кондиционирования.
* При использовании с –1 дня циклоспорина (в режиме профилактики острой РТПХ) пациенту было введено не менее 3 доз препарата до инфузии ГСК.
* В момент инфузии ГСК введение других препаратов не проводится.
* В момент введения ГСК запрещено проведение плазмафереза и/или гемодиализа.

При необходимости проведения плазмафереза и/или гемодиализа инфузия ГСК выполняется до и/или через сутки после завершения этих процедур.

За 2–3 ч до алло-ТГСК рекомендуется проводить инфузионную терапию (коллоидными и кристаллоидными растворами в объеме 500-1500 мл) в случае использования криоконсервированных ГСК.

За 30 мин до введения ГСК, при наличии реакций на трансфузию компонентов крови в анамнезе, должна быть использована премедикация антигистаминными препаратами и/или нестероиднымии противовоспалительными препаратами препаратами и/или метилпреднизолоном (если в предыдущие сутки использовали метилпреднизолон).

При любой несовместимости между донором и реципиентом по системе АВ0 возможно введение метилпреднизолона в дозе 60 мг перед введением ГСК.

После получения из лаборатории мешка с ГСК производится его осмотр: указание Ф. И. О. пациента или донора (в зависимости от применяемых в центре требований к маркировке), даты рождения и группы крови, наличие внешних повреждений и/или посторонних примесей в мешке (сгустки, фрагменты костной ткани). В случае выявления «дефектов» мешок возвращается в лабораторию для их устранения.

*Инфузия ГСК*

Для первого введения выбирают мешок с максимальной клеточностью. При манипуляциях с мешком запрещается использовать металлические инструменты (зажимы, пинцеты и др.). В случае использования криоконсервированных ГСК их предварительно размораживают на водяной бане или программном размораживателе при температуре 37˚С. После разморозки врач проверяет, что в мешке отсутствуют остаточные фрагменты льда, после чего прокалывает мешок с использованием системы для инфузии. Система для инфузии должна иметь фильтр размером от 150–260 микрон (обычная система для инфузии крови имеет фильтр в 175 микрон).

В случае развития гемолиза инфузия ГСК из следующего мешка не проводится. Инфузии ГСК из следующих мешков возобновляют после хотя бы частичного купирования лизиса эритроцитов. После завершения инфузии ход ЦВК, который был использован для трансплантации, промывают физиологическим раствором. Далее пациент находится под пристальным наблюдением медицинского персонала. По показаниям возможно наблюдение анестезиолога-реаниматолога и/или постоянный мониторинг витальных показателей с помощью прикроватного монитора состояния пациента. Через 2 ч после завершения инфузии выполняют биохимическое исследование крови (оценка сывороточной концентрации К+).

**5. Протокол внутривенного введения антитимоцитарного глобулина**

*Подготовка к введению*

Убедитесь, что вы информированы обо всех аллергических реакциях пациента. Перед началом введения препарата АТГ настоятельно рекомендуется проведение пробы с этим препаратом. Несмотря на то, что чувствительность и специфичность этого теста клинически не доказаны и его положительный результат не повлияет на введение препарата, проведение тестов рекомендовано для оценки вероятности развития анафилактической реакции на его введение.

*Методика проведения пробы*

На внутренней стороне предплечья, отступив на 5 см от лучезапястного сустава, проводится укол в кожу на глубину 1–1,5 мм через каплю неразведенного препарата. Для этого используют инъекционные иглы для в/к вливаний, имеющие ограничитель глубины. Если через 20 мин после накалывания кожи не происходит образования папулы или волдыря, следует продолжить тестирование путем в/к инъекции: кожу сгибательной поверхности предплечья или на спине обрабатывают 70% спиртом после чего туберкулиновым или инсулиновым шприцем вводят 0,02 мл препарата, разведенного 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в концентрации 1:1000 (по объему) с одновременной контрольной инъекцией 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций в том же объеме на расстоянии 5 см. Оценка результатов производится через 20 мин. Образование волдыря в месте введения препарата диаметром, превышающим на 3 мм и более диаметр волдыря в месте контрольной инъекции с 0,9% раствора натрия хлорида, а также положительный накожный тест свидетельствуют о повышенной чувствительности к препарату и вероятности развития системной аллергической реакции при его в/в введении.

*Инфузия лошадиного АТГ*

С целью снижения вероятности выпадения осадка суточная доза препарата АТГ делится на 2 приблизительно равные дозы. Рекомендуется подбирать дозы, кратные 250 мг (1 ампуле). Например, вес пациента 75 кг. Суточная доза 750 мг: утренняя — 500 мг, вечерняя — 250 мг.

Каждая доза препарата разводится на 0,9% растворе хлорида натрия в объеме 500 мл. Время введения каждой из доз препарата АТГ составляет 6 ч:

Утренняя доза — 10:00–16:00.

Вечерняя доза — 17:00–23:00.

Введение препарата идет параллельно с введением метилпреднизолона в суммарной дозе 3 мг/кг (но не более 250 мг/сут). Началу инфузии препарата АТГ предшествует в/в болюсное введение 30 мг метилпреднизолона с последующей 13-часовой инфузией (с 10:00 по 23:00) оставшейся суточной дозы метилпреднизолона.

*Альтернативный способ введения лошадиного АТГ*

Лошадиный АТГ разводится на 500 мл физиологического раствора. В случае отрицательной кожной пробы проводится 12- часовая инфузия с премедикацией 1 мг/кг метилпреднизолона в\в капельно перед началом введения и через 6 часов после начала введения. В случае положительной кожной пробы доза солумедрола увеличивается до 2 мг/кг. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Инфузия возобновляется с удлинением времени введения до 18 часов после разрешения симптомов аллергии.

*Инфузия кроличьего АТГ*

Тимоглобулин (кроличий антитимоцитарный глобулин) вводится в течение 2-3 дней до трансплантации в дозе 2.5 мг/кг на введение (суммарная доза 5-7.5 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -2 и -1 дни. Тимоглобулин разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба при использовании Тимоглобулина не проводится. Премедикация перед введением – метилпреднизолон 2 мг/кг в/в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлиняется в два раза.

Графалон (кроличий антитимоцитарный глобулин) вводится в течение 3 дней до трансплантации в дозе 20 мг/кг на введение (суммарная доза 60 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -3, -2 и -1 дни. Графалон разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба не проводится. Премедикация перед введением – метилпреднизолон 2 мг/кг в\в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлиняется в два раза.

**5. Протоколы кондиционирования и профилактики РТПХ в зависимости от типа донора**

*5.1. Родственный HLA-идентичный донор*

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.1.1

Таблица 5.1.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Профилактика РТПХ | | | Режим кондиционирования | | | | | |
| Cy120 | | Flu150 | Flu180 | | |
| Bu12 | TBI | Bu12 | Bu12 | Bu14 | Treo42 |
| - | CSA | MTX | 5.1.1.1 | 5.1.1.2 | - | - | - | - |
| - | Tx | MMF30 | - | - | - | 5.1.1.4 | 5.1.1.11 | 5.1.1.12 |
| PT-Cy | - | - | - | - | - | 5.1.1.5 | 5.1.1.8 | - |
| CSA | MMF30 | - | - | - | 5.1.1.7 | 5.1.1.10 | - |
| MMF45 | - | - | 5.1.1.3 | - | - | - |
| Tx | MMF30 | - | - | - | 5.1.1.6 | 5.1.1.9 | - |

Таблица 5.1.1.1 – Bu12+Cy120 / CSA+MTX

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | C –6 по –4 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Циклофосфамид | 60 мг/кг | 120 мг/кг | –3, –2 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |

Таблица 5.1.1.2 – TBI+Cy120 / CSA+MTX

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | ТТО | 4 Гр | 12 Гр | C –3 по –1 день | 6 фракций по 2 Гр 2 раза в день в течение 3-х дней с экранированием легких. |
| Циклофосфамид | 60 мг/кг | 120 мг/кг | –6, –5 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |

Таблица 5.1.1.3 – Flu150+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | -5, –4, –3 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | - | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут) |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 5.1.1.4 – Flu180+Bu12 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут) |

Таблица 5.1.1.5 – Flu180+Bu12 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 5.1.1.6 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.1.1.7 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 ч |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/мл. |

Таблица 5.1.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 5.1.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.1.1.10 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 ч |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350пг/мл. |

Таблица 5.1.1.11 – Flu180+Bu14 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.1.1.12 – Flu180+Treo42 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Треосульфан | 14 г/кг | 42 г/кг | С -5 дня по -3 день | В/в инфуия, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ при проведении **аллоТГСК в режиме пониженной интенсивности** указаны в Таблице 5.1.2

Таблица 5.1.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Профилактика РТПХ | | | | Режим кондиционирования | | | | | | | | | | |
| Flu90 | Flu100 | Flu120 | Flu150 | | | | Flu180 | | | |
| Benda | Cy100 | Cy2000 | Bu8 | | - | - | Bu8 | Bu10 | Cy1200 | Mel100 |
| - |  | Mel 140 | - | Thio | Treo36 | Thio | - | - | - |  |
| hATG | CSA | MTX | - |  | 5.1.2.18 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| MMF30 | - |  | - | - | 5.1.2.1 | - |  | 5.1.2.5 | - | - |  |
| Tx | - | MMF30 | - |  | - | - | - | - | 5.1.2.21 | - | - | 5.1.2.22 |  |
| rATG | CSA | MTX | MMF30 | - |  | - | - | 5.1.2.2 | - | - | 5.1.2.6 | - | - |  |
| Tx | - | MMF30 | - |  | - | - | - | - | - | - | - | 5.1.2.23 |  |
| PT-Cy | - | - | - | 5.1.2.17 |  | - | - | - | - | - | 5.1.2.8 | 5.1.2.13 | - |  |
| CSA | - | MMF30 | - |  | - | - | 5.1.2.4 | 5.1.2.20 | - | 5.1.2.7/11 | - | - |  |
| - | MMF45 | - |  | 5.1.2.19 | 5.1.2.3 | - | - | - | - | - | - |  |
| Tx | - | MMF30 | 5.1.2.16 |  | - | - | - | - | - | 5.1.2.9 | 5.1.2.14 | - | 5.1.2.24 |
| Ruxo | - | - | - |  | - | - | - | - | - |  | 5.1.2.12/15 | - |  |
| - | Tx | - | MMF30 | - |  | - | - | - | - | - | 5.1.2.10 |  | - |  |

Таблица 5.1.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+CSA+MTX+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10-15 мг/кг | 40-60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил (только при использовании СКК) | 2000 мг | – | С +1 по +14 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| 1000 мг | – | С +15 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.1.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+CSA+MTX+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 2,5 мг/кг | 5- 7,5 мг/кг2 | С –3 по – 2 (-1) день | В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил (только при использовании СКК) | 2000 мг | – | С +1 по +14 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |
| 1000 мг | – | С +15 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 5.1.2.3 – Flu150+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –4, –3 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема (не более 3 г/сут) |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, инфузия в течение 2 ч |

Таблица 5.1.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+ MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 ч. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.1.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –10 по –5 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –6, –5 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10 -15 мг/кг | 40 -60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил (только при использовании СКК) | 2000 мг | – | С +1 по +14 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема. |
| 1000 мг | – | С +15 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема. |

Таблица 5.1.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –9 по –4 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –5, –4 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 2,5 мг/кг | 5 - 7,5 мг/кг2 | С –3 по –2 (-1) день | В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил (только при использовании СКК) | 2000 мг | – | С +1 по +14 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема. |
| 1000 мг | – | С +15 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема. |

Таблица 5.1.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –5, –4 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 5.1.2.8 – Flu180+Bu8 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 5.1.2.9 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 5.1.2.10 – Flu180+Bu8 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 5.1.2.11 – Flu180+Bu8/ PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 часов |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |

Таблица 5.1.2.12 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Руксолитиниб | 45 мг | 270 мг | С -7 дня по -2 день | Внутрь суточную дозу  за 3 приема |
| Руксолитиниб | 15 мг | - | С +5 дня по +100 день | Внутрь суточную дозу  за 2 приема |

Таблица 5.1.2.13 – Flu180+Bu10 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.1.2.14 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 5.1.2.15 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Руксолитиниб | 45 мг | 270 мг | С -7 дня по -2 день | Внутрь суточную дозу  за 3 приема |
| Руксолитиниб | 15 мг | - | С +5 дня по +100 день | Внутрь суточную дозу  за 2 приема |

Таблица 5.1.2.16 – Flu90+Benda /PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 90 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бендамустин | 130 мг/м2 | 390 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В дни +3, +4 | В/в, в течение 2 часов |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 5.1.2.17 – Flu90+Benda /PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 90 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бендамустин | 130 мг/м2 | 390 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В дни +3, +4 | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.2.2.18 – Flu100+Cy100 / hATG+CSA+MTX

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 25 мг/м2 | 100 мг/м2 | С –5 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 25 мг/кг | 100 мг/кг | С –5 по –2 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 25 мг/кг | 100 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +230 день затем постепенное снижение к +270 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Метотрексат | 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |

Таблица 5.1.2.19 – Flu120+Cy2000+Mel140 / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 40 мг/м2 | 120 мг/м2 | С –5 по –3 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 1000 мг/м2 | 2000 мг/м2 | -7, -6 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Мелфалан | 140 мг/м2 | 140 мг/м2 | -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.1.2.20 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Треосульфан | 12 г/м2 | 36 г/м2 | С –6 по –4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.1.2.21 – Flu150+Thio / hATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С -6 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Тиотепа | 5 мг/м2 | 10 мг/м2 | Дни -5; -4 | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 20 мг/кг | 60 мг/кг | В дни -3, -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.1.2.22 – Flu180+Cy1200/ hATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 300 мг/м2 | 1200 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 20 мг/кг | 60 мг/кг | В дни -3, -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1\* 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.1.2.23 – Flu180+Cy1200 / rATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 300 мг/м2 | 1200 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 5 мг/кг | 10 мг/кг | В дни -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.2.24 – Flu180+Mel100/ PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Мелфалан | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | В -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

*2. Неродственный HLA-идентичный донор*

Схемы и режимы применения препаратов для **кондиционирования в миелоаблативном режиме** и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.2.1

Таблица 5.2.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Профилактика РТПХ | | | | Режим кондиционирования | | | |
| Cy120 | Flu180 | | |
| Bu12 | Bu12 | Bu14 | Treo42 |
| - | - | - | - |
| hATG | CSA | MTX | MMF45 | 5.2.1.1 | - | - | - |
| rATG | CSA | MTX | MMF45 | 5.2.1.2 | - | - | - |
| PT-Cy | - | - | - | - | 5.2.1.3 | 5.2.1.7 | - |
| CSA | - | MMF30 | - | 5.2.1.5 | 5.2.1.9 | - |
| Tx | - | MMF30 | - | 5.2.1.4 | 5.2.1.8 | 5.2.1.11 |
| - | Tx | - | MMF30 | - | 5.2.1.6 | 5.2.1.10 | - |

Таблица 5.2.1.1 – Bu12+Cy120 / hATG+CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С –6 по –4 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Циклофосфамид | 60 мг/кг | 120 мг/кг | –3, –2 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10-15 мг/кг | 40-60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.1.2 – Bu12+Cy120 / rATG+CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С –6 по –4 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Циклофосфамид | 60 мг/кг | 120 мг/кг | –3, –2 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 2,5 мг/кг | 5-7,5 мг/кг | С –3 по –2 (-1) день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл. |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.1.3 – Flu180+Bu12 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 5.2.1.4 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.2.1.5 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 ч |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл. |

Таблица 5.2.1.6 – Flu180+Bu12 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.1.7 – Flu180+Bu14 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 4.2.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 ч |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл. |

Таблица 5.2.1.10 – Flu180+Bu14 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.1.11 – Flu180+Treo42 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Треосульфан | 14 г/кг | 42 г/кг | С -5 дня по -3 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Схемы и режимы применения препаратов для **кондиционирования в режиме пониженной** интенсивности и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.2.2

Таблица 5.2.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Профилактика РТПХ | | | | Режим кондиционирования | | | | | | | | |
| Flu90 | Flu150 | | Flu180 | | | | | |
| Benda | - | Bu8 | Bu8 | | Bu10 | Treo36 | Cy1200 | Mel100 |
| - | Thio | Thio | - | Thio | - | - |  |  |
| hATG | CSA | MTX | MMF45 | - |  | 5.2.2.1 | 5.2.2.5 |  |  |  |  |  |
| Tx | - | MMF30 |  | 5.2.2.17 |  |  |  |  |  | 5.2.2.19 |  |
| rATG | CSA | MTX | MMF45 |  |  | 5.2.2.2 | 5.2.2.6 |  |  |  |  |  |
| Tx | - | MMF30 |  |  |  |  |  |  |  | 5.2.2.20 |  |
| PT-Cy | - | - | - | 5.2.2.16 |  |  |  | 5.2.2.8 | 5.2.2.12 |  |  |  |
| CSA | - | MMF30 |  |  | 5.2.2.3 | 5.2.2.7/11 |  |  | 5.2.2.18 |  |  |
| - | MMF45 |  |  | 5.2.2.4 |  |  |  |  |  |  |
| Tx | - | MMF30 | 5.2.2.15 |  |  | 5.2.2.9 |  | 5.2.2.13 |  |  | 5.2.2.21 |
| Ruxo | - | - |  |  |  |  |  | 5.2.2.14 |  |  |  |
| - | Tx | - | MMF30 |  |  |  | 5.2.2.10 |  | 5.2.2 |  |  |  |

Таблица 5.2.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+ CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | –6, –5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10-15 мг/кг | 40-60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.2.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+ CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | –6,–5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 2,5 мг/кг | 5-7,5 мг/кг | С –3 по –2 (-1) день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.2.2.3 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.2.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.2.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –10 по –5 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С –6 по –5 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10-15 мг/кг | 40-60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –9 по –4 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С –5 по –4 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 2,5 мг/кг | 5- 7,5 мг/кг2 | С –3 по –2 (-1) день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1  109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.2.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С –5 по –4 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.2.2.8 – Flu180+Bu8+Thio / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.2.2.9 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.2.10 – Flu180+Bu8 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.2.11 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 часов |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл. |

Таблица 5.2.2.12 – Flu180+Bu10 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.2.2.13 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.2.14 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Руксолитиниб | 45 мг | 270 мг | С -7 дня по -2 день | Внутрь суточную дозу  за 3 приема |
| Руксолитиниб | 15 мг | - | С +5 дня по +100 день | Внутрь суточную дозу  за 2 приема |

Таблица 5.2.2.15 – Flu90+Benda / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 90 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бендамустин | 130 мг/м2 | 10 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В дни +3, +4 | В/в, в течение 2 часов |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.2.2.16 – Flu90+Benda / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 90 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бендамустин | 130 мг/м2 | 10 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В дни +3, +4 | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.2.2.17 – Flu150+Thio / hATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С -6 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Тиотепа | 5 мг/м2 | 10 мг/м2 | Дни -5; -4 | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 20 мг/кг | 60 мг/кг | В дни -3, -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.2.18 – Flu180+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Треосульфан | 12 г/м2 | 36 г/м2 | С –6 по –4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.2.2.19 – Flu180+Cy1200 / hATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 300 мг/м2 | 1200 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 20 мг/кг | 60 мг/кг | В дни -3, -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.2.2.20 – Flu180+Cy1200 / rATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 300 мг/м2 | 1200 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 5 мг/кг | 10 мг/кг | В дни -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.2.21 – Flu180+Mel100/ PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Мелфалан | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | В -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

*3. Неродственный частично совместимый или родственный гаплоидентичный донор*

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования в миелоаблативном режиме и режиме пониженной интенсивности и профилактики РТПХ со ссылками на приложения указаны в Таблице 5.3.1

Таблица 5.3.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на приложения

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Профилактика РТПХ | | | | Режим кондиционирования | | | | | | | | |
| Flu150 | | | Flu180 | | | | | |
| Bu8 | Treo36 | Cy14 | Bu8 | Bu10 | Bu12 | Bu14 | Cy1200 | Mel100 |
| Thio | - | TBI | - | - | - | - | - | - |
| PT-Cy | - | CSA | MMF30 | 5.3.1.1 | 5.3.1.10 | - | 5.3.1.4 | - | - | - | - |  |
| hATG | CSA | MMF45 | - | - | - | 5.3.1.3 | - | - | - | - |  |
| - | CSA | MMF45 | 5.3.1.2 | 5.3.1.11 | 5.3.1.12 | 5.3.1.5 |  |  |  |  |  |
| - | Tx | MMF45 | - | - | - | 5.3.1.6 | 5.3.1.7 | 5.3.1.8 | 5.3.1.9 | 5.3.1.13 | 5.3.1.14 |

Таблица 5.3.1.1 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.3.1.2 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.3.1.3 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+hATG+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –10 по –5 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –6, –5 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10-15 мг/кг | 40-60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.3.1.4 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –7 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.3.1.5 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –7 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.3.1.6 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.3.1.7 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.3.1.8 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |

Таблица 5.3.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.3.1.10 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Треосульфан | 12 г/м2 | 36 г/м2 | С –6 по –4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.3.1.11 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Треосульфан | 12 г/м2 | 36 г/м2 | С –6 по –4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 5.3.1. 12 – Flu150+Cy29+TBI / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 14,5 мг/кг | 29 мг/кг | –6, –5 дни | В/в, в течение 1 часа |
| ТТО | 2 Гр | 2 Гр | Д-1 | 1 фракция 2 Гр за 2 часа без экранированиия легких |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 по +100 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45мг/кг | – | С +5 по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.3.1.13 – Flu180+Cy1200 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 120 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 300 мг/м2 | 1200 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 5.3.1.14 – Flu180+Mel100 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Мелфалан | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | В -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

*4. Алло-ТГСК с использованием манипулированных трансплантатов (ex vivo Т-клеточная деплеция, позитивная CD34+ селекция)*

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в Таблицах 5.4.1, 5.4.2 и 5.4.3.

Таблица 5.4.1 – Flu150+Treo42+Thio / TCRαβ-CD19

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Треосульфан | 14 г/м2 | 42 г/м2 | –5,–4,–3 | В/в, в течение 2 часов |
| Тиотепа | 5мг/кг | 10 мг/кг | –6,–5 | В/в, в течение 2 часов |
| Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | –6,–5,–4, –3, –2 | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Профилактика РТПХ | Ритуксимаб | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | –1 | В/в, в течение 2 часов |
| Тоцилизумаб | 8 мг/кг | 8 мг/кг | –1, +21 | В/в, в течение 1 часа |
| Абатацепт1 | 10 мг/кг | 40 мг/кг | –1,+7,+14,+28 | В/в, в течение 30 мин |
| Ex vivo манипуляция с трансплантатом | Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция | – | – | 0 | - |
| 1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему. | | | | | |

Таблица 5.4.2. – Flu150+Treo42+Mel140 / TCRαβ-CD19

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Треосульфан | 14 г/м2 | 42 г/м2 | –5,–4,–3 | В/в, в течение 2 часов |
| Мелфалан | 70 мг/м2 | 140 мг/м2 | –3, –2 | В/в, в течение 1 часа, через 2 часа после введения флударабина |
| Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | –6,–5,–4, –3, –2 | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Профилактика РТПХ | Ритуксимаб | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | –1 | В/в, в течение 2 часов |
| Тоцилизумаб | 8 мг/кг | 8 мг/кг | –1, +21 | В/в, в течение 1 часа |
| Абатацепт1 | 10 мг/кг | 40 мг/кг | –1,+7,+14,+28 | В/в, в течение 30 мин |
| Ex vivo манипуляция с трансплантатом | Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция | – | – | 0 | - |
| 1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему. | | | | | |

Таблица 5.4.3 – Flu150+Bu12+Thio / TCRαβ-CD19

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Бусульфан | 4 мг/кг | 12мг/кг | –5,–4,–3 | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5мг/кг | 10 мг/кг | –6,–5 | В/в, в течение 2 часов |
| Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | –6,–5,–4, –3, –2 | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Профилактика РТПХ | Ритуксимаб | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | –1 | В/в, в течение 2 часов |
| Тоцилизумаб | 8 мг/кг | 8 мг/кг | –1, +21 | В/в, в течение 1 часа |
| Абатацепт1 | 10 мг/кг | 40 мг/кг | –1,+7,+14,+28 | В/в, в течение 30 мин |
| Ex vivo манипуляция с трансплантатом | Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция | – | – | 0 | - |
| 1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему. | | | | | |

Таблица 5.4.4. – CD34+ ("boost")

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Без предварительного кондиционирования | | | | |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Ex vivo манипуляция с трансплантатом | CD34+ селекция (A18.05.017.004) | – | – | 0 | – |
| Сопроводительная терапия | Урсодезоксихолевая кислота | 12 мг/кг | – | С 0 по +180 день | Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер) |

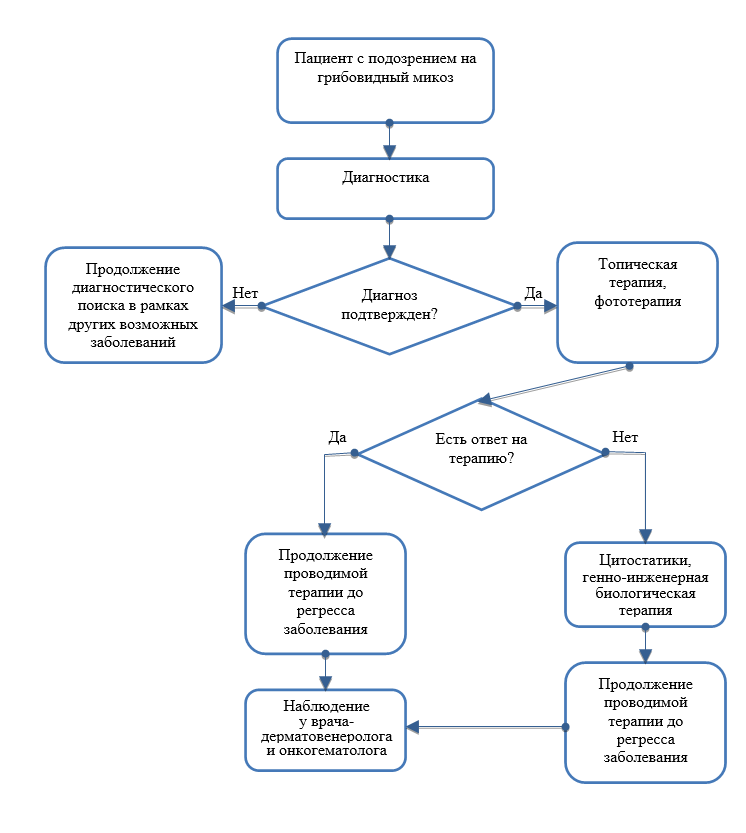
**6. Сопроводительная терапия**

Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения указаны в Таблице 6.1. Допускается использование как отдельных вариантнов так и их комбинаций.

Таблица 6.1 Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| Инфузионная терапия | | | | | |
| 1 | Натрия бикарбонат | 1200 мг/литр инфузионной терапии | – | С дня -7 по -2 день | В/в инфузия в течение 3 часов, 30 мл 4% р-ра натрия бикарбоната на 1 литр инфузионной терапии сразу после внутривенного введения химиопрепаратов |
| 2 | Раствор 5% глюкозы | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м2 | | | В/в инфузия |
| 3 | Раствор хлорида натрия (0,9% NaCl) | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м2 | | | В/в инфузия |
| 4 | Раствор Рингера | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м2 | | | В/в инфузия |
| 5 | Калия и магния аспарагинат | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м2 | | | В/в инфузия |
| 6 | 4% хлорида калия (KCl) | В соответсвии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня | | | В/в инфузия |
| 7 | 25% сульфат магния (MgSO4) | В соответсвии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня | | | В/в инфузия |
| Антиэметическая терапия | | | | | |
| 1 | Ондансетрон | 24 мг | – | В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней | В/в, 8 мг 3 раза/сут |
| 2 | Гранисетрон | 9 мг | – | В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней | В/в, 3 мг 3 раза/сут |
| 3 | Трописетрон | 5 мг | – | В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней | В/в, 5 мг 1 раз/сут |
| 4 | Палоносетрон | 0,25 мг | – | В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней | В/в |
| 5 | Апрепитант | 125, 80, 80 мг | – | При проведении ТТО -3 по -1 дни | Внутрь, перед утренней фракцией ТТО |
| 6 | Фосапрепитант | 150 мг | – | В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней | В/в, однократно |
| Антикоагулянтная терапия | | | | | |
| 1 | Гепарин | 12000 ЕД/сут | – | За день до начала кондиционирования по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе) | В/в, инфузия в течение 24 ч |
| 2 | Гепарин | 100 ЕД/кг | – | Весь период использования ЦВК | В/в, инфузия в течение 24 ч |
| 3 | Гепарин | 100-500 ЕД/кг | – | Под контролем АЧТВ, в среднем 14-42 дня | В/в, инфузия в течение 24 ч |
| 4 | Низкомолекулряные гепарины | В соответсвии с рекомендациями производителя и клинической ситуации, в среднем 14-42 дня. | | | |
| Противосудорожная терапия | | | | | |
| 1 | Карбамазепин | 200 мг | – | За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана | Внутрь, 100 мг 2 раза/сут |
| 2 | Диазепам (допускается, особенно при наличии судорожного синдрома в анамнезе) | 10 мг | – | В дни введения ЦФ | В/в, на ночь |
| 3 | Левитирацетам | 500 мг | – | За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана | Внутрь, по 250 мг 2 раза/сут |
| 4 | Левитирацетам | 1000 мг | – | За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана | Внутрь, по 1000 мг 2 раза/сут |
| Антисекреторная терапия | | | | | |
| 1 | Омепразол | 20-40 мг | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки;  в/в, 1 раз в сутки |
| 2 | Лансопразол | 30 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки |
| 3 | Пантопразол | 40 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки |
| 4 | Рабепразол | 20 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки |
| 5 | Эзомепразол | 20 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь или в/в, 1 раз в сутки |
| 6 | Ранитидин | 150 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь |
| 7 | Фамотидин | 20 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь |
| Наркотическая обезболивающая терапия | | | | | |
| 1 | Промедол | В соответсвии с клинической ситуацией | | | В/в |
| 2 | Трамадол | В соответсвии с клинической ситуацией | | | В/в |
| 3 | Фентанил | В соответсвии с клинической ситуацией | | | Трансдермально |
| 4 | Морфин | В соответсвии с клинической ситуацией | | | В/в |
| Другое | | | | | |
| 1 | Месна | 120% от дозы ЦФ | – | В дни введения ЦФ | В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ |
| 2 | Кальция фолинат | 50 мг | – | В случае применения метотрексата в качестве профилактики РТПХ  +2, +4, +7, +12 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 3 | Аллопуринол | 200 мг/м2 | – | За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантационного циклофосфамида | Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема |
| 4 | Аллопуринол | 300мг | – | За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантационного циклофосфамида | Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема |
| 5 | Урсодезоксихолевая кислота (рекомендуется) | 12 мг/кг | – | C –6 по +180 день | Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер) |
| 6 | Метилпреднизолон | см. «Инфузия АТГ» | | | |
| 7 | Преднизолон | см. «Инфузия АТГ» | | | |

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

1. Грибовидный микоз относят к злокачественным заболеваниям кожи, с относительно благоприятным течением и медленной прогрессией. У большинства пациентов с ранними стадиями грибовидного микоза не происходит прогрессирования в более поздние стадии. Причина развития грибовидного микоза не установлена.
2. Проведение биопсии кожи с последующим гистологическим и/или иммуногистохимическим исследованием позволяет с высокой степенью достоверности верифицировать диагноз.
3. На поздних стадиях заболевания возможно поражение лимфатических узлов и внутренних органов. Поэтому необходимо находиться под постоянным диспансерным наблюдением, регулярно посещать врача-дерматовенеролога c целью стадирования грибовидного микоза, коррекции тактики лечения, своевременной диагностики возможной трансформации грибовидного микоза в более тяжелое заболевание – крупноклеточную лимфому.

Приложение Г1. Алгоритм диагностики ранних форм грибовидного микоза

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Признаки** | **Критерии оценки** | **Количество баллов** |
| **Клинические** | | |
| Основные:  Наличие стабильных и/или прогрессирующих пятен или «тонких» бляшек.  Дополнительные:   1. Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции. 2. Вариабельность формы и размеров высыпаний. 3. Пойкилодермия. | 2 балла за основной и два дополнительных критерия  1 балл за основной и 1 дополнительный критерий |  |
| **Гистопатологические** | | |
| Основные:  Поверхностный лимфоидный инфильтрат.  Дополнительные:   1. Эпидермотропизм без спонгиоза. 2. Лимфоидная атипия (клетки с гиперхромными увеличенными ядрами или неправильным или церебриформнымконткром ядра). | 2 балла за основной и два дополнительных признака  1 балл за основной и 1 дополнительный признак |  |
| Молекулярно-биологические | | |
| Клональная перестройка гена Т-клеточного рецептора | 1 балл |  |
| **Иммунопатологические** | | |
| 1. Количество CD2+, CD3+, и/или CD5+ Т-клеток < 50%. 2. Количество CD7+ Т-клеток < 10%. 3. Эпидермально/дермальное несоответствие экспрессии CD2, CD3, CD5 и CD7 (дефицит экспрессии в эпидермисе). | 1 балл за один или более признак |  |
| Итого | | \* |

\*Диагноз грибовидного микоза считается правомерным при общей сумме ≥ 4 баллов из любых разделов таблицы.

Приложение Г2. Стадирование грибовидного микоза согласно рекомендациям ISLE-EORTC

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Кожа**  Т1   Ограниченные пятна, папулы, и/или бляшки, покрывающие <10% кожного покрова.             Т1а – только пятна             Т1b – бляшки ± пятна  Т2   Пятна, папулы, и/или бляшки, покрывающие >10% кожного покрова.            Т2а – только пятна            Т2b - бляшки ± пятна  Т3   Один или более узлов (≥1 см в диаметре)  Т4   Сливающаяся эритема, покрывающая ≥80% поверхности тела  **Лимфатические узлы**  N0   Нет увеличения периферических лимфатических узлов, их биопсия не требуется  N1   Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutchgrade 1 или NCI LN0-2              N1a – клон-негативны              N1b – клон-позитивны  N2   Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutchgrade 2 или NCI LN3              N2a – клон-негативны              N2b – клон-позитивны  N3   Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutchgrade 3-4 или NCI LN4, клон-позитивны или негативны  NX   Периферические лимфатические узлы увеличены, нет гистологического подтверждения  **Внутренние органы**  M0   Нет вовлечения внутренних органов  M1   Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)  **Кровь**  B0   Отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤5% лимфоцитов периферической крови              B0a – клон-негативны              B0b – клон-позитивны  B1   Умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют >5% лимфоцитов периферической крови              B1a – клон-негативны              B2b – клон-позитивны  B3   Значительное вовлечение крови: ≥1000/µL клеток Сезари с позитивным клоном | | | | |
| **Стадии** | **T** | **N** | **M** | **B** |
| Ранние  IA  IB  IIA  Поздние  IIB  III  IIIA  IIIB  IVA1  IVA2  IVB | 1  2  1,2  3  4  4  4  1-4  1-4  1-4 | 0  0  1,2  0-2  0-2  0-2  0-2  0-2  3  0-3 | 0  0  0  0  0  0  0  0  0  1 | 0,1  0,1  0,1  0,1  0,1  0  1  2  0-2  0-2 |

Приложение Г3. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT

Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [93].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Факторы риска | Характеристика факторов риска | Баллы |
| Возраст | < 20 лет | 0 |
| 20–40 лет | 1 |
| > 40 лет | 2 |
| Статус заболевания1 | Ранний | 0 |
| Промежуточный | 1 |
| Развернутый | 2 |
| Время от постановки диагноза до ТГСК2 | < 12 мес | 0 |
| ≥ 12 мес | 1 |
| Донор | HLA-идентичный сиблинг | 0 |
| Неродственный донор | 1 |
| Пол донора и реципиента | Донор — женщина, реципиент —мужчина | 1 |
| Другие сочетания | 0 |
| 1 Не применяется у пациентов с АА.  Ранний — острый лейкоз в ПР1; МДС в ПР1 или без предшествующего лечения; ХМЛ в 1 хронической фазе; НХЛ нелеченная или в ПР1; ММ нелеченная или в ПР1.  Промежуточный — острый лейкоз в ПР2; ХМЛ за исключением хронической фазы 1 и БК; МДС в ПР2 или ЧР; НХЛ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания; ММ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания.  Развернутый — острый лейкоз в других стадиях кроме ПР1 и ПР2; ХМЛ в БК; МДС во всех других стадиях; НХЛ во всех других стадиях; ММ во всех других стадиях.  2 Не применяется у пациентов в ПР1. | | |

Пятилетняя летальность (%), связанная с трансплантацией, согласно шкале риска EBMT

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Баллы | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6–7 |
| ОМЛ | 14 | 20 | 25 | 30 | 36 | 40 | 41 |
| ОЛЛ | 15 | 23 | 24 | 30 | 40 | 47 | 53 |
| ХМЛ | 15 | 22 | 30 | 38 | 45 | 52 | 55 |
| АА | 18 | 26 | 40 | 49 | 52 | – | – |
| МДС | 25 | 28 | 30 | 35 | 38 | 46 | 50 |
| ММ | – | – | 29 | 35 | 40 | 42 | 52 |
| НХЛ | 15 | 24 | 28 | 30 | 34 | 36 | 38 |

Приложение Г4. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI

Оценка трансплантационного риска проводится при первичном рассмотрении пациента в качестве кандидата на проведение алло-ТГСК и повторно не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [94,95].

Низкий риск — 0 баллов.

Промежуточный риск — 1–2 балла.

Высокий риск — 3–4 балла.

Крайне высокий — 5 и более баллов.

|  |  |
| --- | --- |
| Статус | Баллы |
| Дыхательная система |  |
| ОФВ1 66–80% или одышка при небольшой физической нагрузке | 2 |
| ОФВ1 ≤ 65% или одышка в покое или потребность в кислородной поддержке | 3 |
| Сердечно-сосудистая система |  |
| Мерцательная аритмия или трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии | 1 |
| Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или фракция выброса менее 50% | 1 |
| Пороки сердца за исключением пролапса митрального клапана | 1 |
| ЖКТ |  |
| Хронический гепатит, билирубин до 1,5 норм или АЛТ либо АСТ до 2,5 норм | 1 |
| Цирроз, билирубин более 1,5 норм или АЛТ либо АСТ более 2,5 норм | 3 |
| Болезнь Крона или язвенный колит | 1 |
| Язвенная болезнь, требующая лечения | 2 |
| Нарушение обмена |  |
| Сахарный диабет, требующий лечения | 1 |
| Индекс массы тела > 35 кг/м2 | 1 |
| Неврологический статус |  |
| Транзиторная ишемическая атака или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе | 1 |
| Психический статус |  |
| Депрессия или тревога, требующие консультации психиатра или лечения | 1 |
| Мочевыделительная система |  |
| Концентрация креатинина сыворотки > 176 мкмоль/л, диализ или почечный трансплантат | 2 |
| Системные заболевания |  |
| Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит и другие болезни соединительной ткани, требующие лечения | 2 |
| Инфекции |  |
| Инфекционные осложнения, требующие терапии до и после трансплантации | 1 |
| Онкологические заболевания |  |
| Любые опухоли в анамнезе, кроме рака кожи (исключая меланому) | 3 |

1. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-2)
2. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-3)
3. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-4)
4. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-5)
5. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-6)
6. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-7)
7. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-8)
8. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-9)
9. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-10)
10. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-11)
11. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-12)
12. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-13)
13. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-14)
14. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-15)
15. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-16)