

|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Апластическая анемия** |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **D61.3, D61.8, D61.9** |
| Возрастная группа: **взрослые** |
|  |
| Год утверждения: |
| Разработчик клинической рекомендации: |
| * **Национальное гематологическое общество**   **Одобрены**  Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации \_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г. |
|  |

Оглавление

**Утверждены**

Национальным гематологическим обществом

\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г.

[Список сокращений 5](#_Toc67522218)

[Термины и определения 7](#_Toc67522219)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 8](#_Toc67522220)

[1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8](#_Toc67522221)

[1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8](#_Toc67522222)

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9](#_Toc67522223)

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 9](#_Toc67522224)

[1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9](#_Toc67522225)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 10](#_Toc67522226)

[2.1 Жалобы и анамнез 10](#_Toc67522227)

[2.2 Физикальное обследование 11](#_Toc67522228)

[2.3 Лабораторные диагностические исследования 12](#_Toc67522229)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования 17](#_Toc67522230)

[2.5 Иная диагностика 18](#_Toc67522231)

[3.Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 19](#_Toc67522232)

[3.1 Консервативная терапия 21](#_Toc67522233)

[3.2 Хирургическое лечение 26](#_Toc67522234)

[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](#_Toc67522235)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 27](#_Toc67522236)

[6. Организация оказания медицинской помощи 29](#_Toc67522237)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 29](#_Toc67522238)

[7.1 Основные осложнения терапии АТГ 29](#_Toc67522239)

[7.2 Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикостероидами 32](#_Toc67522240)

[7.3 Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений 34](#_Toc67522241)

[7.4 Внутричерепные кровоизлияния у гематологических пациентов – тактика нейрохирургического лечения 39](#_Toc67522242)

[7.5 Лечение меноррагий у пациенток с гематологическими заболеваниями 45](#_Toc67522243)

[7.6 Профилактика, диагностика и лечение асептических остеонекрозов. 50](#_Toc67522244)

[7.7. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений 52](#_Toc67522245)

[7.8 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами 74](#_Toc67522246)

[7.9. Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями 100](#_Toc67522247)

[7.10. Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями 103](#_Toc67522248)

[7.11 Диагностика гемотрансмиссивных инфекций 109](#_Toc67522249)

[7.12 Диагностика и лечение септического шока и острой дыхательной недостаточности у гематологических пациентов 112](#_Toc67522250)

[7.13 Диагностика и лечение почечной недостаточности в гематологии 141](#_Toc67522251)

[7.14 Диагностика и лечение неврологических проявлений при гематологических заболеваниях 150](#_Toc67522252)

[7.15 Диагностика и лечение психических расстройств у пациентов с гематологическими заболеваниями 165](#_Toc67522253)

[7.16 Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями 168](#_Toc67522254)

[7.17 Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии 180](#_Toc67522255)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 189](#_Toc67522256)

[Список литературы 190](#_Toc67522257)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 203](#_Toc67522258)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 206](#_Toc67522259)

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 208](#_Toc67522260)

[Приложение А3.1. Протокол применения АТГ\*\* при АА № 1 208](#_Toc67522261)

[Приложение А3.2 Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток 209](#_Toc67522262)

[Приложение А3.3. Инфузионная терапия у гематологических пациентов 329](#_Toc67522263)

[Приложение А3.4. Парентеральное питание у гематологических пациентов 333](#_Toc67522264)

[Приложение А3.5. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов 342](#_Toc67522265)

[Приложение А3.6. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга 362](#_Toc67522266)

[Приложение А3.7. Обеспечение сосудистого доступа 372](#_Toc67522267)

[Приложение А3.8. Спленэктомия у пациентов с гематологическими заболеваниями 385](#_Toc67522268)

[Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента 396](#_Toc67522269)

[Приложение В. Информация для пациентов 397](#_Toc67522270)

[Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 398](#_Toc67522271)

[Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 398](#_Toc67522272)

[Приложение Г2. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT 399](#_Toc67522273)

[Приложение Г3. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI 400](#_Toc67522274)

# Список сокращений

АА – апластическая анемия

АллоТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

АТГ – иммуноглобулин анти-Т-лимфоцитарный животного происхождения для применения у человека

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВГН – верхняя граница нормы

ГАА-гепатитассоциированная апластическая анемия

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГФИ – гликозилфосфатидилинозитол

ИЛ – интерлейкин

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

ИФНγ – интерферон гамма

КИ – клинические исследования

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МДС – миелодиспластический синдром

МонАТ – моноклональные антитела

НАА – нетяжелая апластическая анемия

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

ОМЛ – острый миелобластный лейкоз

ПР – полная ремиссия

ПТИ – протромбиновый индекс

СТАА – сверхтяжелая апластическая анемия

СКК – стволовая кроветворная клетка

ТАА – тяжелая апластическая анемия

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ФНОα – фактор некроза опухоли α

Цс – циклоспорин

ЧР – частичная ремиссия

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

CD – кластеры дифференцировки

HLA – человеческие лейкоцитарные антигены

PIG-A – фосфатидилинозитолфосфат A

Th – Т-хелперы

Treg – Т-регуляторные клетки

NK – натуральные киллеры

FISH – флуоресцентная гибридизация in situ

# Термины и определения

**Апластическая анемия (АА) –** заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией, обусловленной аплазией костного мозга, связанной с нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами стволовых кроветворных клеток

**Комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) у пациентов с АА** проводится по протоколу, включающему иммуноглобулин анти-Т лимфоцитарный животного происхождения для применения у человека (АТГ)\*\* и циклоспорин (Цс)\*\*.

**Программное лечение пациентов с АА** - это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно, начиная с момента диагностики заболевания, осуществляемый в определенном алгоритме, включающий АТГ\*\*, Цс\*\*, при необходимости — повторные курсы АТГ и другие методы терапии, позволяющие добиться длительной выживаемости пациентов.

**Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ-клон)** – клон стволовой клетки крови (СКК) с мутацией в PIG-A гене, приводящей к нарушению синтеза гликозилфосфатидилинозитола (ГФИ).

**Ремиссия полная** — полная нормализация показателей гемограммы

**Ремиссия частичная** гемоглобин 90-100,0 г/л, гранулоциты > 1,0-1,5 х 109/л, тромбоциты > 100 х 109/л и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.

**Клинико-гематологическое улучшение** **(минимальный гематологический ответ)** — улучшение показателей гемограммы (гемоглобин 70,0 - 85 г/л, гранулоциты > 0,5-1,0 х 109/л, тромбоциты > 20,0 х 109/л), исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови.

**Рефрактерная АА** диагностируется в случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной ИСТ через 6-9 месяцев от начала ИСТ лечения или после II этапа лечения (после второго курса АТГ\*\*).

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

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

**Апластическая анемия —** заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией, обусловленной аплазией костного мозга, связанной с нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами СКК.

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

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественницы гемопоэза [1].

Костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон γ (ИФНγ), фактор некроза опухолей α) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2), приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественниц, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга [1–3].

Уменьшение пула гемопоэтических клеток костного мозга сопровождается нарушением обмена железа и отложением токсического железа, как в костном мозге, так и в миокарде и печени, что вызывает нарушение функции этих органов [1].

Основными клиническими проявлениями болезни являются анемический, геморрагический синдромы, а также тяжелые инфекционные осложнения [2]. Кроме того, течение АА может осложниться развитием таких клональных заболеваний как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), миелодиспластический синдром (МДС), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Частота развития клональных осложнений может достигать 32% в течение 10 лет [3,4]. Появление клонального кроветворения может быть выявлено и на более ранних этапах течения АА. В первую очередь речь идет об АА, протекающей с ПНГ-клоном [5,6]. При этом выявление клона с дефицитом гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ) белков не означает развитие ПНГ как самостоятельного заболевания с картиной классического внутрисосудистого гемолиза. Размер ПНГ-клона в процессе течения АА может меняться до полного исчезновения [7]. Эволюция в классическую ПНГ, по данным различных авторов, составляет 11-17% [8–10].

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

Апластическая анемия, по данным эпидемиологических исследований, встречается с различной частотой в таких регионах, как Европа, Северная Америка, Дальний и Ближний Восток; при этом, по данным Интернационального исследования агранулоцитозов и АА, в Европейских странах распространенность АА составляет 2 на 1 млн населения в год при колебании этого показателя, в зависимости от конкретной страны, от 0,6 до 3 и более на 1 млн населения в год [11].

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

**Другие апластические анемии** (D61)

**D61.3** - Идиопатическая АА

**D61.8** - Другие уточненные АА

**D61.9** – апластическая анемия неуточненная

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

Приобретенная АА:

1. Идиопатическая АА
2. Вторичные АА
   * Радиация
   * Лекарственные препараты и химические токсины
   * Вирусы
   * Иммунопатология
   * Беременность

Выделяют следующие критерии тяжести приобретенной АА:

* нетяжелая АА: гранулоцитопения > 0,5 х 109/л;
* тяжелая АА: гранулоцитопения < 0,5 х 109/л, тромбоцитопения < 20,0 х 109/л);
* cверхтяжелая (очень тяжелая) АА**:** гранулоцитопения < 0,2 х 109/л.

При определении тяжести АА учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения [12,13].

Также принято выделять три варианта течения АА, в зависимости от выявления ПНГ-клона:

* АА, протекающая без ПНГ-клона
* АА, протекающая с ПНГ-клоном
* АА, протекающая с синдромом ПНГ (субклинические или клинические признаки внутрисосудистого гемолиза)

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

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

***Критерии установления диагноза/состояния:*** *например, на основании патогномоничных данных:*

1. *анамнестических данных,*
2. *физикального обследования*

*3) лабораторных исследований,*

*4) инструментального обследования.*

## 2.1 Жалобы и анамнез

Манифестация клинических проявлений АА сопровождается жалобами анемического характера, развитием геморрагического синдрома различной интенсивности и инфекционных осложнений на фоне глубокой трехростковой цитопении. Данные проявления могут развиться остро или постепенно нарастать, в зависимости от тяжести АА.

* **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА сбор анамнеза и жалоб при подозрении и выявленной АА, из анамнестических данных следует выявлять связь с возможными токсическими, лекарственными агентами или ассоциацию с вирусными гепатитами В и С. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза для исключения врожденных аномалий, а также уточнение наличия сиблингов (родных братьев и/или сестер) для рассмотрения возможности проведения трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [13].

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

**Комментарии:** в анамнезе заболевания должны быть описаны все эпизоды инфекционных осложнений, проведенная антибактериальная терапия, данные бактериологических посевов. Необходимо полное описание частоты и потребности в проводимой трансфузионной терапии, сбор данных об осложнениях после трансфузий.

**Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА проведение осмотра врачом-гематологом

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

## ****2.2 Физикальное обследование****

* **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с АА при каждой консультации: физикальный осмотр (в том числе слизистой оболочки полости рта и миндалин), измерение роста и массы тела, температуры тела, оценка состояния костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, аускультация сердца и легких, пальпация периферических лимфоузлов, щитовидной железы и органов брюшной полости с целью оценки негематологических аномалий, которые могут указывать на наличие конституциональной АА [13–15].

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

**Комментарии:** при физикальном обследовании необходимо дифференцировать аномалии, характерные для конституциональных форм АА (рост, форма лица, пигментация кожных покровов, дистрофия ногтей, лейкоплакия слизистых, аномалии развития глаз, аномалии зубов, раннее поседение и выпадение волос, гипогонадизм и т.д.).

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

*Диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования.*

* *Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин <110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты <2,0 х109/л), тромбоцитопения (тромбоциты <100,0 х 109/л).*
* *Снижение клеточности костного мозга (КМ) и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата КМ.*
* *Аплазия КМ в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового КМ).*

*Выделяют следующие критерии тяжести АА:*

* *нетяжелая АА: гранулоцитопения > 0,5 х 109/л;*
* *тяжелая АА: гранулоцитопения < 0,5 х 109/л, тромбоцитопения < 20,0 х 109/л);*
* *cверхтяжелая (очень тяжелая) АА: гранулоцитопения < 0,2 х 109/л).*

*При определении тяжести АА учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения* [15,16].

* **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с установленной АА 1 раз в неделю до достижения ответа, в дальнейшем – 1 раз в месяц: выполнение развернутого общего (клинического) анализа крови с определением абсолютного количества ретикулоцитов и подсчета тромбоцитов для верификации диагноза и оценки динамики заболевания [13,17].

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

**Комментарии: *д***ля определения тяжести АА необходимо проведение 3 последовательных анализов крови. При контроле лечения *общий анализ крови проводится 2 раза в неделю до достижения ответа, в дальнейшем – 1 раз в месяц* [12].

* **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА, а также а также всем пациентам с установленной АА 1 раз в неделю до достижения ответа, в дальнейшем – 1 раз в месяц: анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, белковые фракции, мочевина, креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), магний, натрий, калий, кальций)для оценки общего состояния пациента, функций органов и систем, а также для контроля за осложнениями ИСТ [13,18].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА, а также получающим терапию (в особенности заместительную гемокомпонентную терапию) по поводу АА: исследование уровня ферритина в крови, комплекса исследований для диагностики железодефицитной анемии для оценки степени перегрузки железом [1,19].

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

**Комментарии:** в результате частых трансфузий донорских эритроцитов возможно развитие вторичного гемосидероза органов и тканей.

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА, а также в процессе терапии АА каждые 6—12 месяцев до достижения ответа: получение цитологического препарата путем пункции (стернальная пункция) и исследование мазка костного мозга (миелограммы) для оценки клеточного состава костномозгового кроветворения – исключения гемобластозов и поражения костного мозга метастазами солидных опухолей [13,17,20,21]

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

**Комментарии:** при АА пунктат КМ малоклеточный, определяется относительный лимфоцитоз, отсутствуют мегакариоциты. Пункция грудины может быть выполнена у пациентов с глубокой тромбоцитопенией без предварительной трансфузионной подготовки [22].

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ и Молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом (FISH исследование на наличие моносомии 7) для дифференциальной диагностики с МДС [23–25].

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

**Комментарии:** Выявление клональных аберраций, характерных для МДС, исключает диагноз приобретенной АА. Выполнение FISH-исследования необходимо с зондами, наиболее характерными для МДС/ОМЛ (для определения аномалий 7 хромосомы, трисомии 8, делеции 5q), несмотря на отсутствие цитогенетических аберраций или митозов при стандартном цитогенетическом исследовании.

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА, а также в процессе терапии АА каждые 6-12 месяцев до достижения ответа получение гистологического препарата костного мозга и выполнение патолого-анатомическое исследования биопсийного (операционного) материала костного мозга [12,13,26]

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

**Комментарии*:*** необходимо выполнение билатеральной трепанобиопсии передних или задних остей подвздошных костей

* **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на АА и с выявленным в пунктате костного мозга расширенным красным ростком цитохимическое исследование микропрепарата костного мозга [27–29].

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

**Комментарии:** определение количества сидеробластов и сидероцитов цитохимическим методом. Выявление кольцевых сидеробластов в количестве более 5% требует дополнительного обследования для исключения МДС.

**Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с выявленной АА каждые 6-12 мес. проводить иммунофенотипирование клеток периферической крови для диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии расширенной панелью маркеров, включая FLAER (флюоресцентно-меченый аэролизин) с целью выявления ПНГ-клона; определение активности лактатдегидрогеназы в крови и исследование свободного и связанного гемоглобина в крови с целью оценки клинико-лабораторных признаков гемолиза [10,30–32].

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

**Комментарии:** выявление ПНГ-клона вне зависимости от процентного содержания ГФИ-дефектных клеток среди гранулоцитов, эритроцитов и моноцитов не исключает диагноз АА.

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА проведение прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) для исключения аутоиммунной гемолитической анемии [12].

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

**Комментарии:** наличие положительной пробы сомнительно для диагноза АА.

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА, а также всем пациентам с установленной АА 1 раз в 2-4 недели до достижения ответа, в дальнейшем – 1 раз в месяц: проведение общего анализа мочи для выявления сопутствующей патологии и оценки токсичности терапии [12].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА обследование на сифилис, ВИЧ, вирусные гепатиты, герпес-вирусы для исключения сопутствующей патологии или осложнений [12,33]:
  1. Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) иммуноферментным методом (ИФА) в крови) или определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови;
  2. 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;
  3. Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (*Hepatitis B virus*) в крови и определение антител к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови;
  4. Определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови; определение антител к вирусу герпеса человека 6 типа (Herpes-virus 6) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови.

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

* **Рекомендуется** пациентам с АА, которым планируется ИСТ, при госпитализации микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены в соответствии с методическими рекомендациями по сопроводительной терапии [12].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** определение колонизации кишечника условно патогенными антибиотикорезистентными штаммами бактерий необходимо для подбора адекватной антибактериальной терапии, а также возможной антибактериальной профилактики.

* **Рекомендуется** пациентам с АА, которым планируется ИСТ, при госпитализации микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы в соответствии с методическими рекомендациями по сопроводительной терапии [12].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** определение колонизации кишечника условно патогенными антибиотикорезистентными штаммами бактерий необходимо для подбора адекватной антибактериальной терапии, а также возможной антибактериальной профилактики.

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА проведение коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме, фибриноген) с целью оценки наличия коагулогических нарушений для определения тактики сопроводительной терапии [12].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА определение основных групп по системе AB0; определение антигена D системы Резус (резус-фактор); определение фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k и определение антиэритроцитарных антител с целью подбора трансфузионных сред и минимизации трансфузионных реакций [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

****Комментарии:**** Учитывая высокую частоту трансфузий и развивающиеся впоследствии сенсибилизацию к донорским компонентам крови и эритроцитарный химеризм, проведение трансфузий эритроцитной массы должно проводиться с учетом фенотипа.

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА, а так же на протяжении всего периода проведения иммуносупрессивной терапии и при появлении показаний, выполнить электрокардиографию (ЭКГ) для уточнения функции сердца и выявления возможных противопоказаний для специфического лечения в соответствии с методическими рекомендациями по сопроводительной терапии [12].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА и/или получающим ИСТ по поводу АА для исключения геморрагического инсульта или инфекционного поражения головного мозга – компьютерную томографию (КТ) головного мозга в соответствии с методическими рекомендациями по сопроводительной терапии [12].

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

* **Рекомендуется** пациентам с АА и получающим ИСТ с подозрением на инфекционные осложнения ИСТ проведение компьютерной томографии органов грудной клетки [12].

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

**Комментарии:** с целью определения инфекционных очагов мелкого калибра, не визуализируемых при рентгенографии в соответствии с методическими рекомендациями по сопроводительной терапии.

* **Рекомендуется** всем пациентам, обследуемым по поводу АА, ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, органов малого таза у женщин старше 18 лет и ультразвукового исследования предстательной железы у мужчин после 40 лет, ультразвукового исследования периферических и внутрибрюшных лимфоузлов для выявления сопутствующей патологии в соответствии с методическими рекомендациями по сопроводительной терапии [12].

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

**Комментарии:** *УЗИ органов брюшной полости проводится для оценки размеров печени, селезенки и наличия лимфаденопатии; малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин - для исключения патологических новообразований; периферических и внутрибрюшных лимфоузлов – с целью исключения лимфаденопатии.*

* **Рекомендуется** всем пациентам, обследуемым по поводу АА эхокардиографию (ЭХО-КГ) для выявления сопутствующей патологии в соответствии с методическими рекомендациями по сопроводительной терапии [12].

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

## 2.5 Иная диагностика

* **Рекомендуется** всем пациентам старше 18 лет при диагностике АА: определение содержания в крови антител к кардиолипину, антител к бета-2-гликопротеину в крови; исследование уровня антител фосфолипидов в крови (волчаночный антикоагулянт); определение содержания антинукеарных антител, антител к двуспиральной (нативной) ДНК для исключения системных коллагенозов [13].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с рефрактерным к ИСТ течением АА: исследование клеток крови для определения кариотипа методом дифференциальной окраски хромосом при различных генетических нарушениях с целью исключения генетических аномалий, характерных для конституциональных форм АА [2].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на конституциональную АА: проведение теста на ломкость хромосом с использованием бифункционального алкилирующего агента (диэпоксибутан) для исключения анемии Фанкони и секвенирования панели генов анемии Фанкони и врожденного дискератоза [13,34].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА, констатации рефрактерности АА а также их сиблингам молекулярно-генетическое исследование гистосовместимости (HLA высокого разрешения при помощи секвенирования) для подбора родственного донора костного мозга и консультация в трансплантационном центре с целью выбора метода лечения [13].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)**

* **Рекомендуется** пациентам при диагностике АА при наличии клинических и/или лабораторных показаний консультация врача-ревматолога для дифференциальной диагностики с системными коллагенозами [12].

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

* **Рекомендуется** пациентам при диагностике АА при наличии геморрагического синдрома консультация врача-офтальмолога для диагностики сопутствующей патологии [12,13].

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

* **Рекомендуется** пациентам при диагностике АА при наличии инфекционных, геморрагических и иных осложнений со стороны ЛОР-органов консультация врача-оториноларинголога для диагностики сопутствующей патологии [12,13].

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

* **Рекомендуется** пациентам при диагностике АА при наличии геморрагического, инфекционного или иного поражения нервной системы консультация врача-невролога для диагностики сопутствующей патологии [12,13].

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

* По клиническим показаниям, для диагностики осложнений АА, а также диагностике осложнений терапии АА, **рекомендуется** проведение необходимого комплекса исследований согласно Методическому руководству по сопроводительной терапии в гематологии [12,13].

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

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

*Программа лечения взрослых пациентов с апластической анемией — это комбинированная иммуносупрессивная терапия, проводимая с использованием двух основных препаратов, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием: АТГ\*\* и циклоспорин\*\*, и/или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)* [12,35–37]

*Современная патогенетическая терапия пациентов с апластической анемией может включать кроме препаратов с иммуносупрессивным действием (АТГ\*\*, циклоспорин\*\*) лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения и одновременное подавление активации цитотоксических клеток. Многочисленными клиническими исследованиями было показано значительное улучшение гематологических показателей под влиянием элтромбопага\*\** [37,38]*. Элтромбопаг\*\* является агонистом тромбопоэтиновых рецепторов, которые локализуются не только на мегакариоцитах, но и на стволовых клетках крови. Элтромбопаг\*\* связывается с трансмембранным доменом тромбопоэтиновых рецепторов, не конкурируя с эндогенным тромбопоэтином, и обладает иммуномодулирующими свойствами посредством активации Т-регуляторных клеток. Кроме того элтромбопаг\*\* обладает хелаторной активностью и способствует выведению токсического железа из клеток печени, сердца и других внутренних органов при перегрузке железом у пациентов с АА, зависимых от трансфузий донорских эритроцитов* [39]*. Клиническое использование элтромбопага\*\* может сопровождаться моно-, би-, трехлинейным гематологическим ответом у пациентов с рефрактерной апластической анемией, а его использование в программах комбинированной терапии апластической анемии достоверно повышает частоту достижения полного ответа и общую выживаемость пациентов* [37]*. Программа лечения может включать и другие терапевтические воздействия, в частности хелаторную терапию, а также спленэктомию* [2,12,40]*. Огромную роль в реализации программы лечения больных апластической анемией играет заместительная гемотрансфузионная терапия: трансфузии донорских клеток крови (эритроцитная взвесь и тромбоконцентраты)* [12,17,22]*.*

*ТГСК в рамках алгоритма лечения пациентов с АА занимает определенное место: наличие HLA-идентичного родственного донора, молодой возраст, короткий гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания — условия, при которых ТГСК может рассматриваться как терапия выбора (терапия 1 линии)* [41]*. Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием родственного донора костного мозга у большинства взрослых больных. Тем не менее, ТГСК в настоящее время рассматривается как терапия выбора на первом этапе лечения молодых больных тяжелой апластической анемией, имеющих HLA-идентичного родственного донора костного мозга* [42,43]*. Поэтому, уже при диагностировании АА необходимо выполнение HLA-типирования пациентов и поиск возможного родственного донора. Абсолютным показанием к проведению ТГСК при АА на любом этапе течения болезни является выявление при цитогенетическом исследовании неблагоприятных хромосомных аберраций и, прежде всего, моносомии 7 хромосомы, свидетельствующие о прогрессии в МДС или ОМЛ.*

*Совершенствование иммуносупрессивной терапии, реализация программы на ранних этапах течения болезни позволили значительно повысить эффективность лечения апластической анемии: вероятность длительной выживаемости пациентов с апластической анемией возросла до 80 - 90%* [44,45]*. Эффективность лечения в первую очередь зависит от своевременной диагностики апластической анемии, от тяжести заболевания, от возраста пациента, сопутствующей патологии и возможности проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии или ТГСК уже на первых этапах лечения* [12,17,46,47]*. Использование при лечении пациентов апластической анемией глюкокортикостероидов как основного метода терапии, неконтролируемой длительной монотерапии циклоспорином\*\* (более 6 месяцев) и необоснованное применение колониестимулирующих факторов создают неблагоприятные условия для начала комбинированной иммуносупрессивной терапии и ухудшают ее эффективность* [12,13]*.*

*Анализ эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии взрослых пациентов с апластической анемией, представленный в систематических обзорах клинических исследований в 2010—2019 гг., посвященных проблеме лечения пациентов с апластической анемией, позволяет рекомендовать разработанный алгоритм лечения как основной протокол иммуносупрессивной терапии взрослых пациентов с апластической анемией* [13,26,35,48,49]*.*

*Программная комбинированная ИСТ проводится у* пациентов с *приобретенной* АА*, установленной на основании данных комплексного обследования, в т.ч. анализа периферической крови, миелограммы (стернальная пункция), просмотра гистологических препаратов КМ (билатеральная трепанобиопсия подвздошной кости), исключения клональных заболеваний (цитогенетическое исследование клеток КМ) при отсутствии клинических противопоказаний.*

## 3.1 Консервативная терапия

* **Рекомендуется** пациентам с АА моложе 40 лет и наличием HLA-идентичного родственного донора проведение трансплантации костного мозга (аллоТГСК) в первой линии терапии для достижения излечения при отсутствии клинических противопоказаний как у пациента, так и у донора [41].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии**: *HLA-типирование* пациентов с АА *и сиблингов должно проводиться сразу после установления диагноза. При наличии родственного полностью совместимого донора должна быть проведена консультация* пациентов с АА *в трансплантационном центре.*

* **Рекомендуется** пациентам с АА без родственного HLA-идентичного донора проведение курса терапии лошадиным #АТГ\*\* в\в в сочетании с циклоспорином\*\* в дозе 5-10 мг/кг/сутки [50,51,52]

Доза лошадиного #АТГ\*\* составляет 20 или 40 мг/кг/сутки (что соответствует отечественным и мировым протоколам лечения), при продолжительности курса 5 и 4 дня соответственно, включает непрерывное введение суточной дозы препарата 12-ти часовой инфузией. #АТГ\*\* должен назначаться в рамках Протокола *№1 (см. Приложение А3)* [12,13,17,35,48,50,51]

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Учитывая данные многоцентровых исследований, демонстрирующих терапевтический эффект лошадиного #АТГ\*\*, превосходящий кроличий, представленные рекомендации включают лишь протокол лечения лошадиным АТГ\*\* [52].

*В связи с высоким риском развития инфекционных осложнений в курсовом и посткурсовом периоде, курс терапии лошадиным #АТГ\*\* рекомендуется проводить в условиях асептической одноместной палаты. Также пациенту рекомендуется пребывание в ней в течение 21-28 дней после окончания курса.*

* **Рекомендуется** пациентам, которым проводится курс #АТГ (лошадиного)\*\*, проведение сопроводительной терапии в возрастных дозировках, включающей профилактику инфекционных осложнений в соответствии с зарегистрированными показаниями (Ко-тримоксазол\*\*, флуконазол\*\*, ацикловир\*\*), профилактику развития аллергических реакций, в том числе и сывороточной болезни [13,53].

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

**Комментарии:** Проведение профилактики возможных осложнений на курсе начинается за 2 дня от начала терапии и продолжается 2 недели после окончания курса.

**Рекомендуется** пациентам с АА без родственного HLA-идентичного донора или старше 40 лет длительная терапия Циклоспорином\*\*, назначается с 14 дня курса #АТГ\*\* в зависимости от функции почек и эффективности контроля артериального давления. Начальная доза препарата — 5 мг/кг в сутки внутрь или в\в. У пациентов старше 60 лет стартовая доза может быть снижена до 3 мг/кг в сутки. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от индивидуальной фармакокинетики и индивидуальной переносимости препарата [54]***.***

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии**: Циклоспорин\*\* назначается через 2—3 недели после начала курса лошадиным #АТГ\*\* или после спленэктомии. Целевая резидуальная (то есть взятая перед приемом) концентрация циклоспорина\*\* в цельной крови составляет 200-400 нг/мл. При развитии почечной токсичности (повышение мочевины и креатинина), неконтролируемой двумя препаратами артериальной гипертензии и печеночной токсичности циклоспорин\*\* останавливается полностью, независимо от дозы и концентрации в крови. После полного купирования токсичности циклоспорина\*\* возобновляется в суточной дозе, равной ½ дозы на которой развилась токсичность. При повышении уровня циклоспорина\*\* в плазме выше 400 нг/мл проводится снижение суточной дозы для вхождения в терапевтических коридор. Средняя суточная доза циклоспорина\*\* на протяжении курса лечения определяется переносимостью и уровнем достигнутой концентрации. Не рекомендуется повышать дозу до терапевтической при плохой переносимости. Терапия циклоспорином\*\* продолжается 2 года с медленной отменой.

* **Рекомендуется** применение хелаторной терапии деферазироксом\*\* у пациентов с АА и наличием перегрузки железом в начальной дозе 10 мг/кг/сутки внутрь, с дальнейшим постепенным увеличением дозы при неэффективности до 30 мг/кг/сутки и отсутствии признаков токсичности для купирования перегрузки железом [40].

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

**Комментарии**: *перегрузка железом в результате множественных гемотрансфузий служит показанием к проведению хелаторной терапии. При повышении ферритина сыворотки >1000 нг/мл в программу лечения пациентов с рефрактерной АА рекомендуется включить деферазирокс\*\*. Деферазирокс\*\* назначают внутрь в таблетках в средней суточной дозе 20 мг/кг; в зависимости от уровня ферритина сыворотки, переносимости терапии препаратом и сопутствующей патологии, возможно уменьшение или увеличение дозы на 5—10 мг/кг/сут.* При сочетанном применении с циклоспорином\*\* необходим более тщательный мониторинг состояния функции почек.

* **Рекомендуется** пациентам c рефрактерной АА проведение терапии элтромбопагом\*\* в дозе до 150 мг/сут в течение 6 месяцев и более при достижении гематологического эффекта [55].

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

**Комментарии**: проведение терапии элтромбопагом\*\* возможно при отсутствии эффекта от проведенных 2х курсов лошадиным #АТГ\*\* в сочетании с циклоспорином\*\* и отсутствии возможности проведения алло-ТКМ. Также терапия элтромбопагом\*\* возможна как при сохранении одноростковой цитопении (тромбоцитопении), так и панцитопении для улучшения полученных результатов лечения.

* **Рекомендуется** рефрактерным пациентам проведение повторного курса терапии лошадиным #АТГ\*\* через 3-6 месяцев при отсутствии эффективности после 1-го курса. В некоторых случаях может быть обсужден вопрос о возможности проведения cочетанной терапии с элтромбопагом\*\* в первой линии [56,57].

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

**Комментарии:** в настоящее время для повторного курса терапией выбора является также лошадиный #АТГ\*\*.

* Пациентам с констатированной рефрактерностью к 1-му курсу терапии #АТГ\*\* **рекомендуется** консультация в трансплантационном центре с целью оценки возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток крови или костного мозга от неродственного или гаплоидентичного донора [58].

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

* **Рекомендуется** пациентам с циклоспоринзависимым рецидивом (развитием рецидива на фоне постепенного снижения дозы или сразу после полной отмены - возобновление терапии циклоспорином\*\* в соответствии с зарегистрированными показаниями даже при отсутствии трансфузионной зависимости [12,57].

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

**Комментарии:** при отсутствии эффекта через 2-3 месяца – обсуждение вопроса о проведении курса #АТГ\*\*.

* **Рекомендуется** пациентампри развитии рецидива АА проведение повторного курса лошадиного #АТГ\*\* в прежнем режиме дозирования (20 мг/кг/сут или 40 мг/кг/сут) [2,57].

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

* **Не рекомендуется** пациентам с АА проведение терапии глюкокортикостероидами [12,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии: *терапия глюкокортикостероидными средствами не является патогенетической для АА. Применение глюкокортикостероидов целесообразно лишь в рамках протокола введения лошадиного #АТГ\*\*.***

* **Рекомендуется всем пациентам с АА при наличии показаний проведение** заместительной трансфузионной терапии компонентами крови для купирования анемического и геморрагического синдромов [12,13,22] .

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** *применяется эритроцитная масса и тромбоконцентрат, алгоритм применения которых определяется тяжестью течения болезни, то есть выраженностью анемического и геморрагического синдромов и этапом терапии.*

*Для купирования анемического синдрома при АА должна использоваться эритроцитная масса, очищенная от лейкоцитов и тромбоцитов, с учетом фенотипа эритроцитов донора и реципиента. Для однократного переливания донорских тромбоцитов используют не менее 6—10 доз (одна доза - 0,5-0,7х1011) тромбоконцентрата, полученного от одного донора; трансфузии проводят с частотой от 1 раза в неделю до 1 раза в день в зависимости от следующих факторов: проведение терапии #АТГ\*\* (в дни введения), наличие кровоточивости, лечение антикоагулянтами, наличие активной инфекции, адекватность трансфузионного прироста. Использование тромбоконцентратов, приготовленных при тромбоцитаферезе, позволяет значительно уменьшить число доноров на реципиента и снизить риск аллосенсибилизации пациентов. При тяжелом геморрагическом синдроме, характеризующимся маточными, желудочно-кишечными кровотечениями, сопровождающимся развитием ДВС-синдрома, необходимо использовать свежезамороженную плазму.*

*Тактика использования компонентов крови зависит от этапа ИСТ.*

*В период подготовки к курсу лечения лошадиным #АТГ\*\* необходимо купировать геморрагический синдром, если он имеет место, и повысить количество тромбоцитов выше 30,0 х 109/л, а уровень гемоглобина — выше 90,0 г/л. (кровотечение лучше останавливается при хорошем гемоглобине!!!) Частота переливаний определяется индивидуально.*

*Тактика гемотрансфузионной терапии в период индукции ремиссии на фоне приема* циклоспорина\*\* *вырабатывается индивидуально и зависит от минимально оптимальных для данного пациента уровней гемоглобина и тромбоцитов.*

*Тактика заместительной трансфузионной терапии компонентами крови (донорские эритроциты и тромбоциты) при рефрактерной АА определяется степенью трансфузионной зависимости пациента.*

* **Рекомендуется всем пациентам с АА проведение премедикации перед трансфузиями донорских компонентов крови #кальция глюконатом\*\* в сочетании с** противоаллергическими средствами (блокаторами Н1-гистаминовых рецепторов)  **в соответствии с зарегистрированными показаниями [12].**

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

**Комментарии*:*** *премедикация перед трансфузиями необходима как для предупреждения цитратной реакции, так и для подавления аллергической реакции.*

* **Рекомендуется всем пациентам с АА, при развитии осложнений инфекционного, геморрагического характера, проведение терапии в соответствие с методическими рекомендациями по проведению сопутствующей терапии у больных с заболеваниями системы крови [12].**

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

## 3.2 Хирургическое лечение

* **Рекомендуется проведение лапароскопической спленэктомии рефрактерным пациентам после неэффективной ИСТ в сочетании с элтромбопагом\*\* и отсутствии возможности проведения трансплантации костного мозга от альтернативного донора** а так же в ряде случаев необходимости проведения дифференциальной диагностики **[12].**

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

**Комментарии: *в случаях непереносимости АТГ\*\*, при констатации рефрактерной АА, отсутствии других терапевтических опций и возможности проведения трансплантации костного мозга в программу лечения может быть включена спленэктомия.***

* **Не рекомендуется проведение лапароскопической спленэктомии у пациентов с размером ПНГ-клона более 10% и/или наличием ПНГ-синдрома [10].**

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

**Комментарии: *существующие клинические наблюдения свидетельствуют о быстрой прогрессии в гемолитическую форму ПНГ с характерными тяжелыми тромботическими осложнениями.***

* **Не рекомендуется проведение лапароскопической спленэктомии у пациентов с выявленными аномалиями кариотипа [12].**

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

**Комментарии: *высокая частота трансформации в МДС/ОМЛ.***

* По клиническим показаниям, для лечения осложнений АА, а также лечения осложнений терапии АА, профилактики осложнений, **рекомендуется** проведение необходимого комплекса лечения и профилактики согласно Методическому руководству по сопроводительной терапии в гематологии [12,13].

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

**Диетотерапия и обезболивание 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 АА не существует.

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

*Методов профилактики АА в настоящее время не существует.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА диспансерное наблюдение у врача- гематолога (режим определяется в индивидуальном порядке) для ранней диагностики рецидивов и своевременного начала их лечения [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: частота наблюдения пациентов с АА после завершения лечения не регламентирована. В течение первого года после завершения лечения пациент должен наблюдаться у врача-гематолога не реже 1 раза в 3 месяца. Далее частота наблюдения устанавливается врачом-гематологом индивидуально, в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента, осложнений проведенной терапии, достигнутого ответа на терапию, но не должна быть реже 1 раза в год. При диспансерном наблюдении, кроме осмотра пациента и сбора анамнеза и жалоб, необходимо выполнять общий анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы. Остальные методы обследования могут применяться на усмотрение гематолога при наличии показаний.

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

6. Организация оказания медицинской помощи

**Показания для плановой госпитализации:**

1) Проведение курса терапии #АТГ\*\*;

2) Проведение трансплантации костного мозга;

3) Профилактические трансфузии донорских компонентов крови

4) Обследование пациента, в том числе включающее биопсии и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно

5) Плановое хирургическое вмешательство

**Показания для экстренной госпитализации:**

1) Развитие инфекционных и/или геморрагических осложнений;

2) Глубокая тромбоцитопения и/или анемия, требующие экстренных заместительных трансфузий;

**Показания к выписке пациента из стационара:**

1) После проведенного курса #АТГ\*\* или трансплантации костного мозга– наблюдение в амбулаторном режиме;

2) Купирование геморрагических и/или инфекционных осложнений в полном объеме.

3) Выполненный комплекс диагностических мероприятий

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

## ****7.1 Основные осложнения терапии АТГ****

**Аллергологические и анафилактические реакции** во время введения АТГ\*\*: озноб, лихорадка, эритематозная или уртикарная сыпь встречаются у 30—60% пациентов. В этих случаях увеличивают дозы вводимых глюкокортикостероидов и противоаллергических средств (блокаторов Н1-рецепторов) для системного применения в 1,5—2 раза и, по возможности, продолжают введение #АТГ\*\*.

Значительно реже (у 2—3% больных) развиваются бронхоспазм, отек Квинке, артериальная гипотензия. В этих случаях прекращают введение #АТГ\*\* и проводят соответствующее лечение.

**Сывороточная болезнь** обычно развивается на 7—14-й день (5—20-й день) от начала терапии более чем у 50% пациентов. Лихорадка, папулезные высыпания на коже, кожный зуд, полиартралгии, миалгии, головная боль, тошнота — наиболее часто встречающиеся симптомы сывороточной болезни; реже наблюдаются транзиторное повышение активности аминотрансфераз, повышение артериального давления, желудочно-кишечные расстройства; в 1—2% случаев могут иметь место эпилептические судороги. Назначение противоаллергических средств (блокаторов Н1-рецепторов) и глюкокортикостероидных средств (преднизолон\*\* 30—60 мг/сут) в течение 1—2 недель, как правило, купирует сывороточную болезнь. В тяжелых случаях проводят сеансы плазмафереза.

Для предупреждения развития тяжелых аллергических осложнений рекомендуется непосредственно перед введением АТГ\*\* обязательно проводить внутрикожные тесты на чувствительность пациента к препарату.

Усиление геморрагического синдрома на фоне введения или после введения АТГ требует интенсивной заместительной терапии трансфузиями тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы.

**Основные осложнения терапии циклоспорином\*\***

Наиболее часто встречающимся осложнением можно считать нарушение функции почек, связанное с нефротоксичностью препарата; при этом наблюдаются повышение содержания креатинина в сыворотке, периферические отеки и олигурия. Нередко повышается артериальное давление, появляются тремор пальцев рук, парестезии, головные боли, в редких случаях — энцефалопатия. У трети пациентов отмечается гиперплазия десен. Тошнота, рвота, боли в животе, диарея встречаются в 10—13% случаев. Гипербилирубинемию можно обнаружить у 30% пациентов, но повышение активности печеночных аминотрансфераз наблюдается значительно реже. Могут иметь место электролитные нарушения: гиперкалиемия, гипомагниемия. В некоторых случаях наблюдаются гинекомастия, гипертрихоз, а также аллергические реакции (аллергическая сыпь). Следует отметить, что чаще всего перечисленные осложнения появляются на фоне приема максимальной дозы циклоспорина\*\* (10 мг/кг/сут) в первые 2—3 недели терапии.

Токсические осложнения терапии циклоспорином\*\**,* как правило, корректируются уменьшением суточной дозы (на 25—50%) или временной отменой препарата. В ряде случаев необходима сопутствующая симптоматическая терапия.

**Инфекционные осложнения ИСТ**

Инфекционные осложнения при проведении ИСТ возникают у большинства пациентов АА. На первых этапах терапии преобладают инфекции, вызванные бактериями, в дальнейшем, по мере удлинения периода гранулоцитопении и усиления иммуносупрессии, доминируют оппортунистические инфекции, обусловленные грибами, прежде Aspergillus spp., пневмоцистами, герпесвирусами [2,9].

К особенностям инфекционных осложнений, регистрируемых при АА, относят высокую частоту выявления возбудителя (микробиологически подтвержденные инфекции составляют до 75%) и преобладание смешанной микрофлоры в этиологии инфекционного процесса. Инфекции, вызванные разными микроорганизмами, могут регистрироваться как на «старте» возникновения инфекционных осложнений, так и возникать последовательно в процессе терапии этих осложнений. Первым симптомом инфекции является лихорадка. Лихорадка при гранулоцитопении (нейтропении) расценивается как инфекционная, если температура тела поднимается выше 380С, сохраняется в течение 2 часов и не связана с введением пирогенных препаратов. Наличие лихорадки и/или очага инфекции у пациентов с АА является основанием для назначения антимикробных средств. На первом этапе эмпирической антибактериальной терапии применяют антибиотики, обладающие широким спектром действия, который обязательно включает грамотрицательные бактерии, в том числе синегнойную палочку. Антибиотики назначают в максимальных или субмаксимальных дозах до получения результатов бактериологического исследования. Используют сочетание цефалоспорина 3-го или 4-го поколения (цефоперазон+сульбактам\*\*, цефепима\*\* или цефтазидима\*\*) с амикацином\*\*. Эмпирическая терапия одним антибиотиком, за исключением карбапенемов, не проводится. Дальнейшая модификация терапии осуществляется в соответствии с результатами микробиологических исследований.

Эмпирическое назначение противогрибковых средств в возрастных дозировках (амфотерицина В\*\*, вориконазола\*\* или каспофунгина\*\*) проводится на 3—7-й день фебрильной лихорадки, сохраняющейся при терапии антибиотиками широкого спектра действия. Более раннее применение противогрибковых средств (на 3—4-й день) показано в случаях, когда, наряду с фебрильной лихорадкой, имеется один из следующих признаков: инфильтрат в легких, колонизация слизистых дрожжевыми грибами Candida spp., инвазивный микоз в анамнезе. При микробиологически подтвержденной инфекции, вызванной грамположительными бактериями (выделение бактерий из крови или бронхоальвеолярной жидкости), к антибиотикам первого этапа добавляют ванкомицин\*\*. При инфекциях, вызванных ванкомицинустойчивыми энтерококками, назначают линезолид\*\*.

Самыми частыми инфекционными осложнениями, развивающимися на фоне приема Цс\*\*, являются пневмоцистная пневмония и герпетические инфекции. Поражение легких, вызванное данными микроорганизмами, диагностируется при проведении бронхоальвеолярного лаважа с использованием комплекса исследований, включающего иммуноферментный метод и ПЦР [12].

## ****7.2****Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикостероидами

В абсолютное большинство протоколов противоопухолевого лечения онкогематологических заболеваний включены высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС). Язва желудка или двенадцатиперстной кишки является одним из серьёзных побочных эффектов терапии ГКС. Механизм ульцерогенного действия ГКС заключается в повышении секреции соляной кислоты в желудке, изменении качественного состава слизи, торможении регенерации поверхностного эпителия. При сочетанном применении ГКС с нестероидными противовоспалительными средствами и антикоагулянтами риск развития стероидных язв возрастает. В связи с ульцерогенностью, при использовании ГКС необходимо проводить антисекреторную терапию с целью профилактики стероидных язв [59,60].

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

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

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

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

По результатам мета-анализа 300 работ[61], язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПП или блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую рН-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуоденальных язв.

В настоящее время с антисекреторной целью для профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне терапии глюкокортикостероидами, применяются два класса препаратов: ингибиторы протонной помпы и блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов [62,63].

*Ингибиторы протонной помпы (ИПП)*

Ингибиторы протоновой помпы (ингибиторы протонового насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы Н+/К+-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие Н+/К+-АТФазу обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшающие секрецию соляной кислоты, путем проникновения в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, концентрации в секреторных канальцах, и активации при кислом значении рН. При активации ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков Н+/К+-АТФазы, блокируя действие протонной помпы так, что она необратимо исключается из процесса секреции соляной кислоты. Влияние ИПП на последнюю стадию процесса образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от фактора его вызывающего. В группу препаратов ИПП входят омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, зомепразол, применяемые во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в таблице 1 дозах [62–64].

Таблица 1. Режим дозирования ИПП с целью профилактики язвенной болезни

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

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

*Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов*

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

В группу препаратов – блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов входят ранитидин, фамотидин, применяемые во время проведения курсов противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в таблице А3.3.2 дозах [62,63,65].

Таблица 2. Режим дозирования блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов

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

## ****7.3**** Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений

Геморрагические проявления у гематологических пациентов отличаются многообразием и могут быть обусловлены как самим заболеванием, так и его осложнениями, в том числе вследствие проведения специфической терапии, а также появиться в результате проводимой антитромботической терапии. Геморрагические проявления могут встречаться на любом этапе диагностики и лечения гематологического заболевания. Для предотвращения геморрагических нарушений требуется динамический лабораторный контроль за показателями периферической крови и коагулограммы [66]. Если появляются ранние признаки геморрагического синдрома или лабораторные параметры указывают на выраженную гипокоагуляцию, необходимо решить вопрос о прекращении антикоагулянтной терапии в случае ее проведения или снижении доз препаратов.

*Клинические проявления.*

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

*Лабораторная диагностика.*

Для определения конкретного нарушения, вследствие которого появились геморрагические проявления, помимо тщательного сбора анамнеза и жалоб, а также оценки проводимой специфической терапии, в том числе химиотерапии (ХТ), обязательно проведение поэтапного лабораторного исследования.

Необходимо проведение следующих исследований [66,67]:

* 1. Исследование периферической крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, тромбоцитов (с подсчетом в мазке по Фонио), лейкоцитов, лейкоцитарной формулы – обязательно при диагностике, далее - по показаниям с целью оценки динамики гематологических показателей и для контроля эффективности лечения. При снижении количества тромбоцитов ≤ 20х109 мкл геморрагические осложнения высоковероятны. Однако не всегда тяжесть геморрагических проявлений прямо коррелирует со степенью тромбоцитопении.
  2. Коагулограмма с определением следующих показателей:
     + активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
     + тромбиновое время (ТВ);
     + протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО);
     + плазменная концентрация фибриногена;
     + активность фактора Виллебранда (vWF) и антигена vWF (ag-vWF) – по показаниям;
     + плазменная концентрация антитромбина III (АТ III) – по показаниям;
     + агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, адреналином, ристомицином, коллагеном, арахидоновой кислотой – по показаниям;
     + активность факторов свертывания крови II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII – по показаниям;
     + XIIa-зависимый фибринолиз.

Для исследования показателей гемостаза забор крови производят строго натощак, с помощью вакуумных пробирок. Забор крови из катетеров запрещен. Кровь набирают в пробирки, содержащие 3,2% цитрат натрия в соотношении 1:9. Исследование должно проводиться не позднее 2-х часов после забора крови. Достоверность результатов агрегабельности тромбоцитов можно оценить только при содержании в крови тромбоцитов ≥ 100х109/л.

У пациентов с лимфомами уменьшение протромбина по Квику (повышение МНО) может быть обусловлено различными видами приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса, в первую очередь вследствие тяжелой патологии печени, механической желтухи, вторичного антифосфолипидного синдрома, токсического действия антикоагулянтов непрямого действия, эндогенного дефицита витамина K, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний системы крови, системного амилоидоза и нефротического синдрома. Кроме того, подобные изменения характерны для наследственного дефицита К-зависимых факторов свертывания крови.

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

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

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

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

Лабораторную оценку состояния системы свертывания крови в объеме, определяемым лечащим врачом, осуществляют при первичном обследовании больного, до начала проведения специфической терапии, в том числе перед каждым курсом ХТ (по показаниям), а также в случае развития геморрагических осложнений на любом этапе наблюдения и лечения гематологического пациента [66,67].

*Инструментальная диагностика.*

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

По показаниям проводится: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС); колоноскопия; бронхоскопия; видеокапсульная эндоскопия; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, мочевыводящих путей, забрюшинного пространства, органов малого таза, суставов (при наличии гемартрозов); рентгенологическое исследование органов грудной клетки, суставов; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, головного мозга, брюшной полости; магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки, головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, суставов, мягких тканей [66,67].

*Медикаментозная терапия.*

Геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии

Тяжелые геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии диктуют необходимость применения антидотов [66]. При передозировке гепаринов в качестве антидота используют протамина сульфат: 1 мг его нейтрализует 80*—*120 Ед гепарина в крови. Действие препарата после в/в введения наступает мгновенно и продолжается в течение 2 ч. После в/в введения образуется комплекс протамин*—*гепарин, который может разрушаться с высвобождением гепарина. При передозировке может снижаться свертываемость крови, поскольку сам протамина сульфат проявляет антикоагулянтную активность. Если НФГ вводился в/в капельно, необходимо прекратить его инфузию и ввести 25*—*30 мг протамина сульфата.

При передозировке варфарина и значительном увеличении МНО (больше 3,5*—*4) без геморрагических проявлений корректируют дозу варфарина. Назначают препараты витамина К1. Для купирования геморрагического синдрома при передозировке варфарина используют концентраты факторов протромбинового комплекса (концентрат II+IX+X или концентрат II+VIIa+IX+X), которые вводят в/в в дозе 20-50 МЕ/кг массы тела пациента. Альтернативой введения концентратов факторов протромбинового комплекса является свежезамороженная плазма (СЗП) в дозе 20*—*25 мл/кг массы тела. При тяжелых кровотечениях СЗП можно вводить в дозе 30*—*45 мл на кг массы тела. Для купирования геморрагического синдрома в некоторых случаях используют также и эптаког альфа (активированный).

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

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

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

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

Геморрагический синдром у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях

В случае развития геморрагического синдрома у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях используются по показаниям [66,68]:

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

При использовании препаратов шунтирующего действия возможны тромботические осложнения.

* 1. Трансфузии компонентов крови (дозы и режимы введения зависят от ситуации):
     + СЗП;
     + криопреципитат;
     + концентрат нативной плазмы;
     + тромбоконцентрат.
  2. При дефиците факторов свертывания крови проводятся инфузии препаратов:
     + концентрат фактора свертывания крови VII (при наследственной гипопроконвертинемии, некоторых видах наследственных тромбоцитопатий);
     + концентраты фактора свертывания крови VIII (FVIII), октоког альфа, мороктоког альфа, симоктоког альфа, туроктоког, эптаког альфа (активированный), АИКК (при гемофилии А);
     + концентрат фактора свертывания крови IX, нонаког альфа, эптаког альфа (активированный), АИКК (при гемофилии В);
     + эмицизумаб (для профилактики возникновения кровотечений у пациентов с тяжелой формой гемофилии А).
  3. Десмопрессин (при болезни Виллебранда).

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

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

## ****7.4**** Внутричерепные кровоизлияния у гематологических пациентов – тактика нейрохирургического лечения

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) – это нередкое (ожидаемое) осложнение основного заболевания и/или специфического (в том числе, химиотерапевтического) лечения у гематологических пациентов, в том числе, со всеми видами лейкозов и лимфом, часто сопряженное с патологией плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза [69]. Без оказания неотложной нейрохирургической помощи массивные ВЧК у гематологических больных закономерно приводят к фатальному исходу. Из всех ВЧК, требующих оперативного лечения, наиболее часто у гематологических пациентов встречаются следующие (в порядке убывания): внутримозговая гематома с признаками внутричерепной гипертензии и дислокационного синдрома (в т.ч. с прорывом в желудочки) по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга; острые и подострые субдуральные (СДГ) и острые эпидуральные гематомы (ЭДГ); декомпенсация хронической субдуральной гематомы (ХСДГ).

Основные причины ВЧК у гематологических пациентов – черепно-мозговая травма, нарушение венозного оттока (тромбоз синусов головного мозга), гипертонический криз, артериовенозная мальформация. При этом у пациентов могут не выявляться нарушения гемостаза, или иметься различные его нарушения – тромбоцитопения менее 50х109/л и/или нарушение плазменного гемостаза (гипокоагуляция).

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

*Клиническая картина*

Клиническая картина ВЧК зависит от локализации кровоизлияния.

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

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

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

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

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

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

*Инструментальная диагностика.*

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

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

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

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

*Лабораторная диагностика.*

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

Рекомендуемые исследования для выявления патологии гемостаза:

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

*Лечение* [69]

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

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

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

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

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

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

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

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

от комплекса факторов (таб.1)

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

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

## ****7.5**** Лечение меноррагий у пациенток с гематологическими заболеваниями

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

Основные причины АМК у пациенток с гематологическими заболеваниями [70]:

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

**Диагностика маточных кровотечений.**

АМК проявляются обильными, длительными (более 7 дней), иногда болезненными кровянистыми выделениями из половых путей [70,71].

*Обязательные методы первичного обследования при АМК:*

1. Клинико-анамнестическое обследование (жалобы, анамнез, прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный, повторный).
2. Лабораторная диагностика:

* клинический анализ крови (гемоглобин, тромбоциты, в том числе и с подсчетом в мазке крови по Фонио, лейкоциты с лейкоцитарной формулой, СОЭ)
* биохимический анализ крови (общий белок, мочевая кислота, билирубин общий, мочевина, креатинин, калий, натрий, кальций, АСТ, АЛТ, ЛДГ, железо сыворотки, глюкоза крови)
* развернутая коагулограмма (АЧТВ, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена, XIIa зависимый фибринолиз, Фактор VIII, Фактор Виллебранда, агрегация тромбоцитов с ристомицином).
* тромбоэластограмма (при наличии возможности);

1. Инструменальная диагностика:

* Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ)

*Дополнительные методы обследования*проводятся при необходимости (по клиническим показаниям) [70,71]:

1. МРТ органов малого таза.
2. Определение онкомаркеров в сыворотке крови (при подозрении на злокачественные образования матки, яичников):

* РЭА раково-эмбриональный антиген-рак матки, рак яичников.
* СА-125-рак яичников, рак матки, молочной железы.
* СА15-3- рак молочной железы.
* ХГЧ-хорионкарцинома яичника.
* СА72-4-рак яичников.
* НЕ4-рак яичников.

1. Гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса (при внутриматочной патологии) с последующим гистологическим, и при необходимости микробиологическим исследованием биоптатов, отделяемого.

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

**Лечебная тактика при маточных кровотечениях:**

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

*Основные цели терапии АМК* [70,71]*:*

1. Остановка кровотечения;
2. Профилактика рецидивов АМК.

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

*Консервативные методы гемостаза* [70,71]*.*

1. Заместительная гемотрансфузионная терапия компонентами крови:

- концентрат тромбоцитов;

- свежезамороженная плазма;

- криопреципитат;

- эритроцитсодержащие компоненты крови

1. Ингибиторы фибринолиза:

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

1. Гормональный гемостаз:

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

Гормональный гемостаз КОК целесообразно проводить:

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

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

Различают монофазные, двухфазные и трехфазные КОК:

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

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

В эту группу всходят препараты:

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

2) этинилэстрадиол-20мкг-дезогестрел-150мкг

3) этинилэстрадиол-30мкг-дезогестрел-150мкг

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

5) этинилэстрадиол-20мкг –гестоден-75мкг

6) этинилэстрадиол-20мкг- дроспиренон- 3 мг

7) этинилэстрадиол-30мкг- дроспиренон- 3 мг

8) этинилэстрадиол-30мкг- диеногест-2мг

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Хирургические методы гемостаза* [70,71]*.*

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

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

**Методы профилактики АМК.**

В репродуктивном периоде для профилактики АМК у пациенток с гематологической патологией в период проведения химиотерапии или другого лечения с риском развития АМК проводится циклическая или непрерывная терапия КОК, или гестагенами во 2-й фазе менструального цикла до 6 месяцев, или агонистами ГнРГ (гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней, курс терапии до 6 месяцев) [70,71].

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

## ****7.6**** Профилактика, диагностика и лечение асептических остеонекрозов.

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

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

*Диагностика*

Выявить остеонекроз возможно при рентгенографии и КТ костей по характерному признаку – наличие географической формы тонкой линии остеосклероза, которая формируется при прорастании костной ткани из непораженного участка в очаг остеонекроза. При секвестрировании выявляется полоска просветления по форме очага. Рентгенография и КТ костей и суставов используются также при планировании оперативных вмешательств на поздних стадиях остеонекроза при развитии деформации суставного отдела длинной трубчатой кости. Дополнить инструментальную диагностику может двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, которая позволяет выявить проявления системного остеопороза и состояние костной ткани в области установленных имплантов, если пациентам выполнялось эндопротезирование суставов.

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

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

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

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

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

Подгруппы в зависимости от площади поражения суставной поверхности:

A – менее 15%

B – 15-30%

C – более 30%

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

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

A – менее 15%

B – 15-30%

C – более 30%

Стадия 4: признаки уплощения или коллапса головки.

Подгруппы:

A – менее 15% суставной поверхности.

B – 15-30% суставной поверхности.

C – более 30% суставной поверхности.

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

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

*Лечение*

**Консервативное лечение:**

* Охранительный режим
* Нормализация костного метаболизма
* Обезболивание

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

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

**Хирургическое лечение:**

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

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

## 7.7. 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%) [72,73]. 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 [72]. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов – 7,4% [74]. 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% [75]. 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* [74].

*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 [76].

*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 [77]. 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 [78]. 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 [79]. 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 [77]. 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%.

## 7.8 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами

Высокотехнологичные методы лечения и особенности иммунодефицита у пациентов с гематологическими заболеваниями, в том числе, пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, 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 [75,76,80,81]

**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%) [82]. 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 [75,76,80]

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 [75,76,80]

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 [75,76,80,81,83]

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 [75,76,80,81,84]

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 [75,76,80,85]

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 [75,76,80,86]

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.

## 7.9. 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 [87].

*Диагностика*

Серологические тесты (выявление антител в крови, биологических жидкостях) проводят до индукционного курса ПХТ и перед ТГСК с целью выявдения серопозитивных пациентов [87].

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 [87].

*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 [87].

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 [87].

*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 [88].

*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 [88]. 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) [88]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не мене 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [88].

*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 [87].

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 [87]. 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 [88].

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

## 7.10. 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* [89]

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* [76]

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 [81]:

* 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* [87,88]

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.

## 7.11 Диагностика гемотрансмиссивных инфекций

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

*Лабораторная диагностика*

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

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

В клинических рекомендациях международных ассоциаций приведены различные стратегии скрининга маркеров ВГВ [90]. Европейской ассоциацией по изучению печени рекомендовано мониторирование у пациентов при отсутствии HBsAg и возможном наличии анти-НВс активности АЛТ, концентрации ДНК ВГВ и проведение терапии аналогами нуклеозидов в случае подтверждения реактивации гепатита до повышения активности АЛТ [91].

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

* Обследование всех первичных пациентов на регламентированые исследования:

1. Определение анти-ВИЧ (антитела IgM, IgG к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2, антиген p24 ВИЧ-1);
2. Определение HBsAg;
3. Определение антител к ВГС;
4. Определение РНК ВГС (ПЦР, качественное);
5. Серологические реакции на сифилис (определение антител к бледной трепонеме качественное и полуколичественное в сыворотке крови; определение антител к бледной трепонеме иммуноферментным методом в крови).

* Дополнительное обследование всех первичных пациентов – кандидатов на трансфузии на наличие:

1. Определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита B;
2. Определение антител к поверхностному антигену (anti-HBs) вируса гепатита B;
3. Определение ДНК ВГB методом ПЦР, качественное исследование.

* Дополнительное обследование по показаниям:

1. В случае обнаружения HBsAg — дополнительное исследование HВеAg.
2. В случае обнаружения анти-HBс — дополнительное исследование анти-НВс IgM.
3. При наличии только анти-HBs (с учетом анамнестических данных больного о проведении вакцинации или отсутствии) — исследование анти-НВе для подтверждения инфицированности ВГВ.
4. При отсутствии анти-HBс, анти-HBs у больных с нарушенным иммунитетом — мониторинг этих маркеров не реже 1 раза в 3—6 месяцев в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей.

* Повторное ежемесячное обследование на маркеры HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС – для реципиентов трансфузий компонентов крови, органов и тканей, пациентов гематологических и других смежных подразделений, пребывающих в стационаре свыше 1 месяца.
* Остальные контингенты пациентов вне зависимости от результатов тестирования при поступлении обследуются на инфекционные маркеры ВГВ и ВГС по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

*Инструментальная диагностика*

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

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

*Лечение и профилактика вирусных гепатитов В и С*

Современные противовирусные препараты позволяют эффективно лечить острые и тяжелые формы вирусных гепатитов В и С, однако эффективность такой терапии зависит от сроков начала лечения [92,93]. Несколько зарубежных рандомизированных контролируемых исследований с метаанализом данных показали, что для профилактики реактивации ВГВ целесообразно использовать ламивудин [94–97], а также другие более новые и эффективные нуклеозидные аналоги с меньшей скоростью развития к ним резистентности — адефовир, дипивоксил, энтекавир, телбивудин [98]. Рекомендовано проведение профилактики гепатита В у HBsAg-отрицательных пациентов, которым планируется пересадка костного мозга от анти-НВс-позитивных доноров: в первую очередь – вакцинация; при дефиците времени для вакцинации вследствие экстренных показаний к лечению гематологического заболевания профилактику проводят с помощью специфического иммуноглобулина, ламивудина или их сочетания. При необходимости назначения терапии моноклональным антителом анти-CD20 у гематологических пациентов с положительными маркерами анти-НВс и/или анти-НВs показан постоянный прием энтекавира 0,5 мг/сут на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК ВГВ в крови; при развитии устойчивости к энтекавиру показан переход на тенофовир.

Профилактика реактивации ВГС и терапия ВГС у гематологических больных с нарушениями иммунитета на этапах программной терапии представляется более затруднительной, чем у лиц с нормальным иммунитетом [99]. Терапия ВГС с применением новых препаратов прямого противовирусного действия на основе ингибиторов ферментов ВГС — NS3 и NS5B, а также блокаторов белка NS5A, позволяет достигнуть хороших результатов лечения у большинства пациентов [100]. ВОЗ рекомендует использовать пангенотипные комбинации противовирусных препаратов прямого действия:

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

*Алгоритм действий врача*

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

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

## 7.12 Диагностика и лечение септического шока и острой дыхательной недостаточности у гематологических пациентов

*Сепсис и септический шок*

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

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

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

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

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

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

В январе 2014 г. Европейское общество специалистов интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) и Общество специалистов критической медицины (Society of Critical Care Medicine) создали рабочую группу по разработке нового определения сепсиса. Это новое определение сепсиса и его осложнений получило название «Сепсис-3» [101].

**«Сепсис-3»: отличительные особенности**

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

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

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

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

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

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

1. Нарушенный ментальный статус (шкала комы Глазго < 15).

2. Систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.

3. Число дыханий ≥ 22/мин.

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

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Системы органов | Баллы | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| **Дыхание**  PaO2/FIO2, мм рт. ст. | 399—300 | 299—200 | 199—100 | < 100 |
| **Коагуляция**  Тромбоциты,  103/мм3 | < 150 | < 100 | < 50 | < 20 |
| **Печень**  Билирубин, мкмоль/л | 20—30 | 33—101 | 102—204 | > 204 |
| **Сердечно-сосудистая система**  Артериальная гипотензия | АД ср < 65 мм рт. ст. | Допамин < 5 мкг/кг/мин или добутамин (любая доза)\* | Допамин > 5 мкг/кг/мин, или адреналин ≤ 0,1 мкг/кг/мин или норадреналин ≤ 0,1 мкг/кг/мин | Допамин > 15 мкг/кг/мин, или адреналин > 0,1 мкг/кг/мин, или норадреналин > 0,1 мкг/кг/мин |
| ЦНС  Шкала комы Глазго, баллы | 3—14 | 10—12 | 6—9 | < 6 |
| **Почки** |  |  |  |  |
| Креатинин, ммоль/л | 0,11—0,17 | 0,171—0,299 | 0,3—0,44 или | > 0,44 или |
| Диурез, мл/сут |  |  | < 500 мл/сут | < 200 мл/сут |
| \* Применение ≥ 1 ч; дозы в мкг/кг/мин. | | | | |

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

**4. Исключено понятие «тяжелый сепсис».** «Сепсис» и «септический шок» — это две оставшиеся категории, поскольку, согласно новому определению, сепсис — это системный ответ на инфекцию, сопровождающихся развитием органной дисфункции. По сути то, что раньше называлось тяжелым сепсисом стало называться сепсисом, а то, что раньше называли просто «сепсис», отнесено к категории инфекции. Таким образом, сепсис, согласно определению «Сепсис-3», это инфекция, протекающая с органной дисфункцией.

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

**Эпидемиология сепсиса в гематологической клинике**

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

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

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

**Диагностические критерии сепсиса**

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

1. Нарушенный ментальный статус (шкала комы Глазго < 15).

2. Систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.

3. Число дыханий ≥ 22/мин.

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

Под артериальной гипотензией понимается снижение систолического АД < 100 мм рт. ст. либо среднего АД < 65 мм рт. ст. в течение более 1 часа, сохраняющееся, несмотря на адекватную инфузионную терапию. Критерием адекватности проводимой инфузионной терапии считается повышение ЦВД до 12 мм рт. ст., нормализация индекса глобального конечно-диастолического объема (ГКДО) по данным транспульмональной термодилюции, то есть > 680 мл/м2.

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

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

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

Критерии острой дыхательной недостаточности — тахипноэ (число дыханий в покое > 30/мин), артериальная гипоксемия (РaО2 < 60 мм рт. ст.) или гиперкапния (РаСО2 > 50 мм рт. ст.) при дыхании воздухом, появление обширного двустороннего поражения легких по рентгенологическим данным при отсутствии клинических признаков первичной сердечной недостаточности и хронического заболевания легких.

Выраженность дыхательной недостаточности оценивается у больных по респираторному индексу, вычисляемому по формуле PaO2/FIO2, где PaO2 — это напряжения кислорода в артериальной крови, а FIO2 — процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси, выраженное в долях единицы. В норме этот показатель превышает 350—400 мм рт. ст.

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

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

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

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

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

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

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

6. Установление артериальной линии для инвазивного мониторинга АД и взятия проб крови для анализа кислотно-щелочного состояния, газов крови у всех пациентов. Устанавливается катетер в a. radialis или a. femoralis либо катетер PiCCO. Цель терапии — достижение среднего АД ≥ 65 мм рт. ст., ЦВД 8—12 мм рт. ст., диуреза > 0,5 мл/кг/ч, ScvO2 ≥ 70%, индекса ГКДО ≥ 680 мл/м2. Индекс ГКДО необходимо оценивать в динамике. Но не надо стремиться к достижению условных норм индекса ГКДО при появлении признаков перегрузки объемом, так как это условные нормы не всегда отражают волемический статус пациента.

7. При катетеризации сосудов уровень тромбоцитов < 20х109/л является показанием для трансфузии концентрата тромбоцитов. Процедуры катетеризации сосудов следует выполнять под ультразвуковым контролем. В неотложных ситуациях катетеризация выполняется при любом уровне тромбоцитов.

8. При возникновении подозрения на сепсис должна быть начата эмпирическая антибактериальная терапия с использованием одного или более препаратов, имеющих активность против всех потенциальных патогенов (бактерии и/или грибы) и создающих адекватную концентрацию в предполагаемых источниках сепсиса. Антибактериальная терапия должна быть видоизменена с учетом профиля чувствительности микроорганизма к антибиотикам в наиболее ранние сроки. Модификацию антибактериальной терапии проводят согласно результатам микробиологических исследований.

9. Волемическая нагрузка кристаллоидами — препаратами выбора в инфузионной терапии тяжелого сепсиса и септического шока. В инфузионной терапии сепсиса и септического шока не рекомендованы препараты гидроксиэтилкрахмала. Альбумин человека используется в инфузионной терапии тяжелого сепсиса и септического шока у пациентов, нуждающихся в значительных дозах кристаллоидов. Начальная водная нагрузка должна составлять не менее 30 мл/кг кристаллоидов (часть этой дозы можно заменить на альбумин человека). Для некоторых пациентов требуются большая доза и скорость введения. Начальной целью инфузии является ЦВД 8 мм рт. ст. (12 мм рт. ст. при проведении инвазивной вентиляции легких (ИВЛ). Часто инфузия необходима и в дальнейшем. Рекомендуется продолжать инфузию до тех пор, пока продолжается гемодинамическое улучшение (АД, ЧСС, темп диуреза, нормализация повышенного уровня лактата). Рекомендуется значительно уменьшить скорость инфузии, когда увеличение преднагрузки сердца (ЦВД) не приводит к гемодинамическому улучшению (возрастанию сердечного выброса). Таким образом, целевые значения жизненно важных параметров: ЦВД 8—12 мм рт. ст., индекс ГКДО 680 мл/м2, среднее АД 65 мм рт. ст., диурез 0,5 мл/кг в час, оксигенация в смешанной венозной крови 70% или в венозной крови из верхней полой вены 65%.

10. Вазопрессорная терапия должна начинаться при сохраняющемся в течение > 1 часа, несмотря на инфузию адекватных объемов жидкости, систолическом АД < 90 мм рт. ст. или среднем АД < 65 мм рт. ст. Увеличение дозы препарата продолжается до достижения целевого уровня среднего АД ≥ 65 мм рт. ст. Норэпинефрин — препарат выбора среди вазопрессоров, его начальная доза 0,5—1 мкг/кг/мин. Эпинефрин может использоваться и в качестве второго вазопрессора и в качестве потенциальной замены норэпинефрина в случае, когда необходим дополнительный вазопрессор для поддержания адекватного артериального давления. Терлипрессин (Реместип) в дозе 1,3 мк/кг/ч может использоваться совместно с норэпинефрином как для поддержания среднего АД, так и для снижения дозы норэпинефрина. Допамин в качестве альтернативного вазопрессора должен использоваться только у строго определенных групп пациентов (например, у пациентов с низким риском тахиаритмии, у пациентов с брадикардией). Не следует использовать низкие дозы допамина для защиты почек. Инфузия добутамина в дозе до 20 мкг/кг в минуту может быть назначена или добавлена к вазопрессорам в следующих случаях: дисфункция миокарда, выражающаяся в виде роста давления наполнения и низкого сердечного выброса; сохраняющиеся симптомы гипоперфузии несмотря на достигнутый адекватный внутрисосудистый объем и нормальное среднее АД.

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

12. Препараты крови: показанием для трансфузии эритроцитов является снижение уровня Hb < 70 г/л (целевой уровень Hb — 70—90 г/л) у взрослых. Не следует использовать эритропоэтин в качестве специфической терапии анемии, связанной с тяжелым сепсисом. Трансфузию тромбоцитов рекомендовано проводить при снижении уровня тромбоцитов менее 20х109/л либо при наличии геморрагического синдрома. Свежезамороженная плазма (СЗП) не должна применяться для коррекции лабораторных показателей при отсутствии кровотечения или планируемого инвазивного вмешательства. Трансфузия СЗП осуществляется только при развитии геморрагического синдрома.

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

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

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

*Острая дыхательная недостаточность у гематологических пациентов*

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

**Обструктивная ОДН**

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

**Паренхиматозная ОДН**

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

#### Инфекционные поражения легких

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

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

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

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

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

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

**Пневмоцистная пневмония** является причиной ОДН у гематологических пациентов в 10% случаев. Вариант основного заболевания рассматривается как фактор риска, поскольку определяет глубину и характер иммуносупрессии. Основной иммунный дефект, способствующий пневмоцистной инфекции, — это уменьшение числа СD4-клеток (T-хелперов). Поражение T-клеточного звена иммунитета свойственно лимфопролиферативным заболеваниям, и при них пневмоцистная пневмония встречается наиболее часто, но она возможна при любых других гематологичесикх заболеваниях, сопровождающихся иммуносупрессией – острых лейкозах, хроническом лимфолейкозе, лимфомах, множественной миеломе и других. До начала иммуносупрессивной терапии пневмоцистная инфекция у онкогематологических пациентов встречается редко, обычно она возникает через месяц после начала специфической терапии. Риск развития пневмоцистоза особенно высок в течение первых 5—6 мес после трансплантации костного мозга, а также у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина».

#### Неинфекционные поражения легких

**Опухолевые поражения легких** встречаются значительно чаще, чем диагностируются прижизненно. По данным гистологических исследований, частота лейкемических поражений легких колеблется от 8 до 77%. Выделяют паренхиматозные поражения, к которым относят лейкозную инфильтрацию интерстиция, и непаренхиматозные поражения, то есть инфильтрацию бронхов, сосудов и плевры, внутрисосудистые скопления лейкозных клеток (лейкостазы). Развитие ОДН до начала химиотерапии, а также наличие большого количества бластных клеток в крови косвенно свидетельствует о диффузной лейкозной инфильтрации легких. Так, на аутопсии при остром миелобластном лейкозе, когда число лейкоцитов больше 100х109/л, лейкостазы в легких выявляются в 35% случаев. При миеломной болезни в легких нередко обнаруживаются плазмоклеточная и лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани, скопление парапротеина, отложение амилоида в альвеолах и межальвеолярных перегородках, кальцификация легких, выпот в плевральных полостях. При поражении легких лимфомой в легочной ткани может быть найдена клональная B-клеточная пролиферация.

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

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

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

Выделяется ряд отличительных черт паренхиматозной ОДН при гематологических заболеваниях:

1. Полиэтиологичность.

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

1. Однообразие и гетерогенность клинических проявлений.

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

1. Тяжесть состояния.

Легочная патология при гематологических заболеваниях протекает тяжело – средняя сумма баллов по шкале АРАСНЕ II у этой категории пациентов при ОДН равна 23, а на основании отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (PaO2/FIO2) большинству из этих больных можно поставить диагноз острого респираторного дистресс-синдрома.

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

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

1. Скоротечность.

От первых симптомов поражения легких до возникновения ОДН, требующей ИВЛ, проходит от нескольких часов до нескольких дней. При неблагоприятном исходе пациенты погибают в течение первой недели. Вследствие быстроты, с которое развивается легочная патология, необходимо обследовать гематологических пациентов в сжатые сроки, чтобы успеть начать эффективную этиотропную терапию.

**Обследование гематологических пациентов с поражениями легких**

**Клиническая картина**

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

Данные анамнеза:

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

При длительной иммуносупрессивной терапии препаратами, подавляющими T-клеточный иммунитет (циклоспорин. глюкокортикоиды, флударабин и т. д.), велик риск цитомегаловирусной и/или пневмоцистной пневмонии.

При поражении легких в период миелотоксического агранулоцитоза велика вероятность бактериальной и/или грибковой пневмонии.

Если изменения в легких возникают или прогрессируют, несмотря на лечение антибиотиками, то следует исключить инвазию легочной ткани грибами.

Вариант заболевания системы крови позволяет отнести гематологического пациента с ОДН к группе риска по тем или иным факторам. Бактериальная пневмония одинаково часто встречается у пациентов с различными гематологическими заболеваниями, однако причиной ОДН она чаще всего служит у пациентов с острыми лейкозами. При хроническом лимфолейкозе пневмоцистная пневмония встречается чаще, чем при остром лейкозе, а у пациентов с лимфомами преобладает вирусная пневмония, которая у них выявляется чаще, чем поражение легких опухолевыми клетками.

Возникновение легочной патологии нередко связано с предшествующим лечением. Срок от окончания химиотерапии до развития ОДН при бактериальных пневмониях значительно меньше, чем при пневмоцистных и вирусных пневмониях.

Наличие миелотоксического агранулоцитозаявляется решающим фактором, влияющим на возникновение легочной патологии. У пациентов с агранулоцитозом бактериальные и грибковые пневмонии встречаются значительно чаще, чем вирусные и пневмоцистные пневмонии или опухолевое поражение легких.

**Лабораторные исследования**

* Рутинные общетерапевтические исследования – клинический анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин (в том числе по фракциям), мочевая кислота, панкреатическая аимлаза, амилаза, липаза, альбумин, АЛТ/АСТ, КФК/КФК-МВ, глюкоза, калий, натрий, кальций ионизированный, хлор, другие параметры по показаниям), коагулограмма (АЧТВ, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III, другие параметры по показаниям);
* Исследование газов артериальной крови – обязательно при обследовании пациента с подозрением на ОДН.

**Инструментальные исследования**

* Исследование показателей легочной вентиляции и резервов дыхания – позволяет оценить функциональную способность легких. Большое значение исследование функции внешнего дыхания имеет в диагностике облитерирующего бронхиолита, при котором на ранних стадиях выявляется уменьшение форсированного экспираторного потока, а позже — объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких.
* Радиологическое исследование легких – в первую очередь, СКТ, поскольку рентгенологическое исследование легких, выполняемое в условиях ОРИТ на портативных рентгеновских установках, малоинформативно и не имеет существенного диагностического значения у иммунокомпрометированных гематологических пациентов. Небольшая мощность излучения портативного аппарата приводит к тому, что для снимка требуется большее время экспозиции, а пациенты с ОДН не могут надолго задержать дыхание, поэтому высок риск артефактов, связанных с дыханием. Короткое фокусное расстояние может приводить к эффекту увеличения теней на снимках, в частности сердечной тени. При использовании портативной рентгеновской установки для повторных снимков обычно не удается воспроизвести условия съемки, поэтому рентгенограммы трудно сопоставлять между собой. С помощью рентгеновских снимков можно лишь исключить экстрапульмональные причины ОДН (пневмоторакс, пневмомедиастинум, гидроторакс и т. д.) и провести первичную оценку состояния легочной ткани, поскольку у пациентов с агранулоцитозом пневмония протекает без нейтрофильной инфильтрации легочной ткани, и при лейкопении в первые дни развития пневмонии не обнаруживаются рентгенологические изменения в легких. Сложности в диагностике легочного поражения возникают не только при агранулоцитозе, но и при гиперлейкоцитозе – в ряде случаев у пациентов с гемобластозами, протекающими с гиперлейкоцитозом и лейкостазами, даже при развитии ОДН на рентгенограмме легких не находят изменений. Скудные рентгенографические изменения выявляются и при грибковых, вирусных и пневмоцистных пневмониях. При сравнении рентгенологического заключения с данными аутопсии при лейкемических повреждениях легких полное совпадение диагнозов обнаружено лишь в 3% случаев, частичное — в 60%, расхождение — в 38% случаев. Поэтому основным методом диагностики легочного поражения у гематологических пациентов является СКТ легких, при которой значимо чаще, чем при рентгенографии, обнаруживаются усиление и деформация легочного рисунка, выпот в плевральной полости, отек легочной ткани, перивазальные и перибронхиальные инфильтраты, утолщение и инфильтрация плевры, буллезные изменения легких. Проводить СКТ рекомендуется всем гематологическим пациентам с поражениями легких, но в обязательном порядке она показана при несоответствии между клиническими проявлениями и рентгенологическими изменениями в легких, при подозрении на полостные образования, при сохраняющемся легочном поражении, несмотря на проводимую терапию.
* При подозрении на ТЭЛА проводят СКТ с в/в контрастным усилением, позволяющим выявить тромб в ветвях легочной артерии.
* Ультразвуковая диагностика поражений легких и плевры – в последние годы в ОРИТ для выявления легочных поражений широкое применение находит ультразвуковое сканирование. Неинвазивность, быстрота выполнения, точность, доступность, мобильность, отсутствие необходимости в транспортировке больных позволяют рассматривать его как прикроватный метод диагностики. Много лет ультразвук не использовался для диагностики легочной патологии, поскольку считалось, что из-за содержащегося в них воздуха легкие не имеют акустического сопротивления. Однако при отеке легких, пневмонии, фиброзе легких содержание воздуха в легких снижается, происходит утолщение интралобулярных септ, которые находятся на поверхности висцеральной плевры, что создает акустическое сопротивление тканей легких, от них отражаются ультразвуковые волны, и на экране монитора формируется изображение. Для получения общей картины патологических изменений и визуализации глубоко расположенных объектов (например, ателектаз, долевая пневмония) применяют датчик с частотой 3—5 МГц. Для изучения поверхностных структур (плевра, мягкие ткани грудной стенки) применяют датчик с частотой 7—10 МГц. Для получения оптимального изображения объектов, находящихся в грудной полости на разной глубине, лучше иметь два разных по форме датчика с различным набором частот и, соответственно, функциональным предназначением.
* Микробиологическое исследование посевов со слизистой ротоглотки и прямой кишки – бактериологическое исследование мазков со слизистых оболочек ротоглотки и прямой кишки проводится на агаризованной среде Эндо для выявления грамотрицательных бактерий и на хромогенной селективной среде CHROMagarТМESBL (CHROMagar, Франция), предназначенной для прямого выделения энтеробактерий, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра действия. Между колонизацией слизистой ротоглотки бактериями и больничной пневмонией имеется взаимосвязь. Колонизация слизистой ротоглотки A. baumannii на 2 недели опережает появление этих микроорганизмов в жидкости БАЛ. P. aeruginosa выделяют со слизистой ротоглотки на 7 дней раньше, чем в жидкости БАЛ.
* Исследование мокроты – исследование мокроты с целью верификации этиологии легочного поражения имеет низкую диагностическую ценность из-за возможной контаминации материала микрофлорой полости рта и вследствие особенностей воспалительного процесса в условиях нейтропении. Другой метод диагностики легочной инфекции — это исследование трахеального аспирата. Метод был предложен более 30 лет назад, однако вследствие частой бактериальной колонизации трахеобронхиального дерева получаемые с помощью трахеальной аспирации результаты часто не отражают истинной причины поражения легких. С помощью исследования трахеального аспирата нельзя выявить многие внутриклеточные микроорганизмы, такие как пневмоцисты, легионеллы.
* Фибробронхоскопия с БАЛ – является следующим этапом диагностики легочной патологии. Сроки проведения исследования зависят от клинической ситуации:
  + при очаговых поражениях легких, если антибиотики не назначались и легочный процесс не имеет скоротечного характера, может быть предпринята попытка лечения антибиотиками по результатам микробиологического исследования либо попытка эмпирической антибактериальной терапии в течение 2—7 дней (при прогрессировании заболевания эти сроки можно сократить);
  + при ОДН БАЛ проводят сразу же, не теряя время на эмпирическую антибактериальную терапию.

Процедура БАЛ выполняется под контролем ЭКГ-мониторинга и пульс-оксиметрии. Обязательным условием во время бронхоскопии и проведения лаважа является SaO2 не ниже 90%. Бронхоскопия выполняется в условиях оксигенотерапии (ингаляция кислорода через носовые катетеры, с помощью маски Вентури либо маски с резервуаром, в которой вырезано боковое отверстие для бронхоскопа). Если не удается обеспечить достаточную оксигенацию крови, бронхоскопия выполняется в условиях неинвазивной вентиляции легких. Для анестезии верхних дыхательных путей применяют 10% раствор лидокаина в виде аэрозоля. При трансназальном введении бронхоскопа анестезию слизистой носа проводят аппликационно, установив в носовой ход турунду, смоченную растворами лидокаина и адреналина. У больных с тромбоцитопенией (число тромбоцитов < 30  109 л–1), выраженной коагулопатией и кровоточивостью бронхоскоп проводят трансорально, поскольку трансназальное введение может осложниться носовым кровотечением.

Для локальной анестезии голосовых связок используют 10% раствор лидокаина, для анестезии бифуркации трахеи и шпор бронхов — 2% раствор лидокаина. Суммарная доза лидокаина за процедуру не должна превышать 600 мг. Если состояние больного тяжелое, и у него выражена ОДН, на время проведения бронхоскопии и лаважа он может быть переведен на ИВЛ. У больных на ИВЛ процедура выполняется под общей анестезией через адаптер респиратора, снабженный клапаном для бронхоскопа.

При проведении бронхоскопа избегают отсасывания во избежание контаминации канала бронхоскопа. После осмотра трахеобронхиального дерева выполняют бронхоальвеолярный лаваж. Место проведения лаважа определяют по данным рентгенографии и КТ: либо в области наибольшего поражения, либо, при диффузном поражении легких, — в средней доле правого легкого или в язычковом сегменте левого легкого.

К бронхоскопу через трехходовой краник присоединяется стерильный пластикатный мешок (как правило, мешки, используемые для забора крови, но без консерванта гемаконы). Лаваж выполняется путем введения подогретого до 37о C физиологического раствора одноразовыми шприцами — 8 порций по 20 мл. Отсасывание должно быть мягким (под давлением меньше 50—80 мм рт. ст.), чтобы избежать коллапса альвеол и нарушения отсасывания жидкости. Первую порцию лаважной жидкости отделяют от остальных, поскольку она представляет собой преимущественно бронхиальный смыв и не отражает состав альвеолярной клеточной популяции. Остальную жидкость собирают в мешок. При процедуре возвращается 40—60% объема введенной жидкости. После окончания процедуры лаважная жидкость перемешивается и направляется на исследование.

Хотя фибробронхоскопия и лаваж считаются безопасными процедурами, их проведение у больных с геморрагическим синдромом и артериальной гипоксемией требует специальной подготовки. При глубокой тромбоцитопении (число тромбоцитов < 30 109 л–1) перед процедурой производится переливание концентрата тромбоцитов (400—500  109 клеток) c целью повышения числа тромбоцитов до 40—50  109 л–1 или нормализации времени кровотечения. Если геморрагический синдром обусловлен нарушениями коагуляционного гемостаза, то подготовка к бронхоскопии осуществляется переливанием свежезамороженной плазмы (500—1000 мл), криопреципитата и факторов свертывания до достижения нормального АЧТВ и повышения уровней факторов свертывания.

Цитологическое исследование лаважа может помочь в диагностике опухолевых поражений легких у пациентов с гематологическими заболеваниями, но в основном помогает выявить возбудителя легочной инфекции, в том числе, цитомегаловирусной и пневмоцистной природы (возбудители этих инфекций в ряде случаев могут быть выявлены при окраске мазка БАЛ по Романовскому—Гимзе).

##### Бактериоскопия

При микроскопии нативного материала для выявления бактерий и грибов проводят окрашивание по Граму и Романовскому—Гимзе, для выявления грибов — окрашивание калькофлуором белым. Для выявления кислотоустойчивых микроорганизмов (микобактерий туберкулеза, нокардий) просматривают препараты, окрашенные по Цилю—Нильсену. Данные микроскопии должны быть получены в первые же сутки после выполнения лаважа.

##### Посев на количественную культуру

При микробиологическом исследовании с целью отличить колонизацию от инвазии микроорганизмами проводится количественный анализ лаважной жидкости. Клинически значимая инфекция возникает при наличии 104 КОЕ на 1 г ткани легкого или при наличии более 105 бактерий в 1 мл экссудата. Поскольку при лаваже происходит разведение секрета приблизительно в 100 раз, то рост 103—104 КОЕ/мл соответствует присутствию 105—106 бактерий в легочном секрете. Именно эта величина принята за диагностически значимую для БАЛ. Однако у иммунокомпрометированных больных, большинство из которых к моменту выполнения БАЛ уже получают массивную антибактериальную терапию, даже 103 КОЕ/мл свидетельствует об этиологической роли микроорганизмов в поражении легких.

Для выявления легионеллеза исследуются образец лаважной жидкости и мочи пациента – в моче иммунохроматографическим методом выявляется растворимый липополисахаридный антиген Legionella pneumophila серогруппы 1.

##### Исследование на пневмоцистную инфекцию

Наиболее доступным методом является выявление пневмоцист в мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе. Эта окраска позволяет выявить пневмоцисты на всех стадиях их жизненного цикла: на стадии цист, прецист, трофозоитов, — а также окрашивает экссудативный материал в виде «ячеистой пены». Недостатком метода является интенсивная окраска не только микроорганизмов, но и всего мазка, на фоне которого можно не заметить *Pneumocystis carinii*. Для выявления *P. carinii* используется также импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори или серебром по Грокотту. Оба метода не выявляют трофозоиты и требуют для своей постановки длительного времени. В настоящее время появились наборы для модифицированной быстрой окраски серебром. Однако все эти виды окраски низкоспецифичны и могут не выявить пневмоцисты при небольшом количестве микроорганизмов в материале. Иммунофлюоресцентная окраска более чувствительна, чем окраска серебром или по Романовскому—Гимзе, что важно при малой контаминации материала пневмоцистами. Иммунофлюоресцентные методы основаны на использовании мышиных антител к пневмоцистам. Антитела могут быть специфично направлены либо только против цист, либо против трофозоитов, цист и спорозоитов и т. д. Антитела могут быть моно- и поликлональными. В последние годы показано, что характерная для пневмоцист последовательность ДНК может быть выявлена в мокроте, лаважной жидкости и легочной ткани с помощью ПЦР.

##### Исследование лаважной жидкости на наличие ЦМВ

Высокочувствительным методом выявления ЦМВ является ПЦР, позволяющая обнаружить очень малые количества ДНК вируса. Интерпретация результатов исследования на цитомегаловирусную инфекцию представляет большие сложности, поскольку выявление ЦМВ в лаважной жидкости не всегда бывает признаком инфекции, а может быть проявлением носительства вируса. Диагноз цитомегаловирусной пневмонии становится вероятным при обнаружении наряду с ДНК вируса в лаважной жидкости повышенного уровня антител к ЦМВ в сыворотке (в частности IgM), антигена вируса в лейкоцитах крови, а также при положительном результате теста в культуре диплоидных фибробластов человека, свидетельствующем о репликации вируса. Однако в условиях глубокой иммуносупрессии серологический ответ на инфекцию может отсутствовать, цитомегаловирусная пневмония не обязательно сопровождается виремией, а для проведения теста в культуре фибробластов необходим слишком длительный срок (не менее 3 нед).

В связи с этим, и со скоротечным течением поражения легких при ЦМВ-инфекции у гематологических пациентов обнаружение ЦМВ в лаважной жидкости должно рассматриваться как проявление цитомегаловирусной пневмонии и служить показанием для начала противовирусной терапии. У больных с поражением легких без ОДН (за исключением пациентов после трансплантации костного мозга, которые также относятся к группе высокого риска) может быть предпринята попытка лечения других причин легочной патологии и лишь при неэффективности последней назначают противовирусную терапию. Исследование жидкости БАЛ является важным этапом диагностики поражения легких, однако несмотря на весь комплекс исследований, в 38% случаев выявить этиологию поражения легких не удается, и в этих случаях иногда приходится прибегать к биопсии легкого.

**Биопсия легкого**

Если проведенное исследование не выявило причины поражения легких, диагноз может быть поставлен с помощью биопсии легкого. Результаты, полученные при биопсии, можно разделить на специфические, по которым устанавливается причина поражения легких, и неспецифические — изменения, отражающие различные стадии острого повреждения легких, по которым нельзя установить егоэтиологию: воспалительные изменения, фиброз, гиалиноз, хроническая пневмония и т. д.

Может быть выполнена трансбронхиальная, торакоскопическая либо открытая биопсия легкого.Трансбронхиальная биопсия — наименее инвазивный метод получения легочной ткани. Однако число больных в гематологической клинике, которым может быть выполнена трансбронхиальная биопсия, невелико из-за высокой частоты осложнений, возникающих при выполнении биопсии, наиболее серьезными из которых являются пневмоторакс и кровотечение. Трансбронхиальная биопсия противопоказана больным с тромбоцитопенией, ДВС-синдромом, легочной гипертензией, уремией, глубокой анемией и больным, находящимся на ИВЛ. Точность диагностики при трансбронхиальной биопсии составляет лишь 26%. Поэтому трансбронхиальная биопсия проводится лишь у ограниченного круга больных, и ее отрицательный результат не позволяет полностью исключить причину поражения легких.

Открытую биопсию легкого называют золотым стандартом диагностики легочной патологии. В последние годы в качестве альтернативы открытой биопсии применяется торакоскопическая биопсия легкого. Эта процедура значительно менее травматична, чем открытая биопсия, и в то же время позволяет получить ткань легкого под визуальным контролем. Торакоскопическую биопсию невозможно выполнить при массивном спаечном процессе в плевральной полости, ее проведению мешает также выраженная эмфизема. Для выполнения торакоскопической биопсии биоптируемые участки должны быть доступны.

Биопсия легкого позволяет получить дополнительную информацию об этиологии поражения легких в 73% случаев. Среди видов патологии, дополнительно выявляемых при биопсии легкого, — вирусные, пневмоцистные, грибковые пневмонии, интерстициальный легочный фиброз, опухоли.

После биопсии легкого модификация терапии проводится у 7—77% больных с гемобластозами, однако улучшение состояния в результате этого отмечалось лишь у 18—39% больных.

Таким образом, биопсия легкого может решить диагностические проблемы лишь при соблюдении ряда условий:

* биопсия должна проводиться после выполнения всего комплекса менее инвазивных методов обследования, включая бронхоскопию с БАЛ, и попыток эмпирической терапии предполагаемой причины поражения легких;
* эмпирическая терапия не должна быть длительной, а биопсия легкого не должна рассматриваться как крайняя мера, выполняемая лишь при ухудшении состояния пациента, ее необходимо проводить до развития ОДН.
* исследование полученного биопсийного материала должно включать в себя кроме цитологического и гистологического (при необходимости, иммуногистохимического) исследований, также поиск всех вероятных возбудителей микробиологическими, молекулярно-биологическими и др. методами иследований.

**Интерпретация результатов**

1. Бактериальная пневмония диагностируется при выявлении в количественном посеве лаважной жидкости микроорганизмов в количестве 103 КОЕ/мл или выше. Выявления 101—102 КОЕ/мл недостаточно для подтверждения бактериального характера поражения легких, однако рост в любом количестве высокопатогенных грамположительных (*S. aureus*) или грамотрицательных (*P. aeruginosa, Acinetobacter spp., S. maltophilia* и др.) микроорганизмов должен учитываться при назначении антибактериальных препаратов.

Исследование мочи иммунохроматографическим методом позволяет выявить растворимый антиген *Legionella pneumophila*, но только серогруппы 1. Ответ может быть получен уже в течение первых суток. Положительный результат является показанием к целенаправленной антибактериальной терапии легионеллеза («респираторные» фторхинолоны, макролиды). В то же время отрицательный результат исследования мочи не исключает легионеллеза, поскольку заболевание может быть вызвано другими серотипами возбудителя. Окончательно подтвердить или отвергнуть диагноз легионеллеза можно только бактериологически (выделение легионелл на селективном буферном угольно-дрожжевом агаре), для чего требуется не менее 5—7 дней.

До получения результатов исследования жидкости БАЛ при назначении антибиотиков могут учитываться результаты посевов со слизистой ротоглотки и прямой кишки. Выявление на слизистой ротоглотки у больных с пневмонией *A. baumannii* или *P. aeruginosa* с большой долей вероятности указывает на то, что именно эти патогены являются возбудителями пневмонии.

2. Аспергиллез подтверждается выявлением в лаважной жидкости мицелия грибов (при микроскопии) и повышенного уровня индекса оптической плотности галактоманнана (выше 1). В то же время повышение уровня индекса оптической плотности в лаважной жидкости, даже весьма значительное (в ряде случаев до 6—7), может быть ложным. Диагноз аспергиллеза становится более достоверным при соответствующей рентгенологической картине, одновременном выявлении повышенного (выше 0,5) уровня индекса оптической плотности галактоманнана в крови, выявлении мицелия грибов при микроскопии лаважной жидкости и росте аспергиллов при бактериологическом исследовании.

3. Туберкулез легких может быть диагностирован при выявлении микобактерий в лаважной жидкости при окраске ее по Цилю—Нильсену. При выявлении ДНК микобактерий методом ПЦР диагноз туберкулеза представляется более вероятным при наличии соответствующей клинической и рентгенологической картина и неэффективности терапии антибиотиками широкого спектра действия.

4. Пневмоцистная пневмония диагностируется при выявлении в лаважной жидкости или биоптате легкого пневмоцист одним из следующих методов: реакция иммунофлюоресценции; окраска по Романовскому—Гимзе, толуидиновым синим, гематоксилин-эозином или по Папаниколау; импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори или серебром по Грокотту. Обнаружение или отсутствие антипневмоцистных антител в сыворотке не является критерием диагноза.

5. Диагноз цитомегаловирусной пневмонии представляется достоверным в следующих случаях: а) при наличии клинической картины интерстициальной пневмонии, развившейся у пациентов, входящих в группу риска (пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга, длительно получавшие иммуносупрессивную терапию, пациенты лимфопролиферативными заболеваниями и т. д.); б) при выявлении высокого титра антител к ЦМВ, относящихся к иммуноглобулинам класса М; в) при выявлении в лаважной жидкости или легочном биоптате ЦМВ; г) при положительном результате теста в культуре диплоидных фибробластов человека. В сомнительных случаях, когда в биологическом материале обнаруживается только ДНК или антиген вируса, принятие решения о начале противовирусной терапии должно исходить из конкретной клинической ситуации. Выявление ЦМВ в лаважной жидкости или биоптате легкого у пациентов с ОДН и перенесших трансплантацию костного мозга или интенсивную иммуносупрессивную и химиотерапию должно рассматриваться как проявление цитомегаловирусной пневмонии и являться показанием к началу противовирусной терапии. В остальных группах пациентов может быть предпринята попытка лечения других причин поражения легких и лишь при его неэффективности может быть назначена противовирусная терапия.

6. Выявление опухолевых клеток в лаважной жидкости свидетельствует о поражении легких опухолью при условии, что эти клетки отсутствуют в периферической крови. При одновременном выявлении опухолевых клеток в периферической крови диагноз носит вероятностный характер, поскольку возможно их попадание в лаважную жидкость из крови. Поражение легких при гематологических заболеваниях может быть подтверждено исследованием биоптата легкого.

7. При неинфекционных поражениях легких (интерстициальном легочном фиброзе, облитерирующем бронхиолите, легочных формах реакции «трансплантат против хозяина» и т. д.) для подтверждения диагноза требуются биопсия легкого и гистологическое исследование.

**Лечение острых паренхиматозных повреждений легких**

Лечение ОДН заключается в решении двух тесно взаимосвязанных задач: устранение повреждающего фактора и компенсация ОДН. Первая задача решается посредством этиотропной терапии, вторая — с помощью оксигенотерапии или респираторной поддержки.

Антибактериальная терапия пневмоний основывается на выявленном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам. При развитии **ретиноидного синдрома** назначают дексаметазон по схеме лечения ретиноидного синдрома. **Специфические опухолевые поражения легких у пациентов с гемобластозами** являются показанием к незамедлительному началу противоопухолевой терапии. При ОДН, вызванной **цитолитическим синдромом,** продолжают начатую ранее химиотерапию и одновременно принимают меры для профилактики других осложнений, вызываемых цитолизом (гиперурикемии, острой почечной недостаточности и т. д.): водная нагрузка, подщелачивание, назначение аллопуринола, проведение плазмафереза, цитафереза. Разрешение патологии легких наблюдается, как правило, одновременно со снижением количества лейкоцитов крови и развитием миелотоксического агранулоцитоза. При интерстициальном легочном фиброзе и облитерирующем бронхиолите назначают глюкокортикоиды, усиливают иммуносупрессивную терапию, если данное осложнение возникло при обострении реакции «трансплантат против хозяина».

**Респираторная терапия острой дыхательной недостаточности**

Стратегическим принципом терапии ОДН при заболеваниях системы крови является этапность лечения: оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ.

Лечение ОДН целесообразно начинать с оксигенотерапии через носовой кататер либо маску. При ее неэффективности начинают респираторную поддержку с помощью респиратора для неинвазивной вентиляции легких и лишь в случае неэффективности последней переводят больного на ИВЛ.

#### Неинвазивная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

Неинвазивную вентиляцию легких необходимо рассматривать как первый этап респираторной поддержки при ОДН у гематологических пациентов. Показанием к неинвазивной вентиляции является гипоксемия (РаО2 < 60 мм рт. ст.), сохраняющаяся при ингаляции дыхательной смеси с FIO2 более 50%. По сравнению с оксигенотерапией, проводимой с помощью маски Вентури, неинвазивная вентиляция — более эффективный метод респираторной поддержки. Этот метод обеспечивает рекрутирование неаэрируемых альвеол и раздувание зон микроателектазов, в результате чего улучшаются вентиляционно-перфузионные отношения, повышается легочный комплайнс, уменьшается работа дыхательных мышц.

Неинвазивная вентиляции легких позволяет избежать интубации трахеи у гематологических пациентов и ОДН в 41% случаев. Именно с использованием неинвазивной вентиляции легких связаны успехи респираторной поддержки у онкогематологических пациентов.

К побочным эффектам неинвазивной вентиляции легких относятся мацерация кожи, гематомы на переносице, а при тромбоцитопении — также носовые кровотечения и геморрагический стоматит. Основными причинами неэффективности неинвазивной вентиляции у этих больных являются нарастание тяжести ОДН и нарушения сознания различного генеза (вследствие энцефалита, нейролейкемии, кровоизлияния в мозг).

#### Искусственная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

ИВЛ была и остается основным методом лечения тяжелой ОДН при заболеваниях системы крови. Проведение ИВЛ позволяет не только компенсировать ОДН у большинства больных, но и выполнять ряд лечебных и диагностических процедур (химиотерапия, бронхоскопия с БАЛ, биопсия легкого и т. д.).

Первым шагом при проведении ИВЛ является присоединение респиратора к дыхательным путям пациента, то есть обеспечение эндотрахеального доступа. Основные проблемы, возникающие при этом у пациентов с заболеваниями системы крови, связаны с нарушением проходимости дыхательных путей вследствие геморрагического синдрома, воспалительных изменений и отека мягких тканей или сдавлении дыхательных путей опухолевым конгломератом. В этой связи следует подчеркнуть важность выбора рациональной тактики при заведомо сложной интубации. При показаниях к экстренному переводу этих больных на ИВЛ выполняется оротрахеальная интубация. При невозможности по каким-либо причинам выполнить прямую ларингоскопию проводится интубация по фибробронхоскопу под местной анестезией при сохраненном сознании. При интубации этих больных в условиях общей анестезии с миорелаксацией велика опасность того, что не удастся добиться адекватной вентиляции с помощью маски и провести прямую ларингоскопию. При невозможности выполнить прямую ларингоскопию либо интубацию по фибробронхоскопу может быть произведена трахеостомия под местной анестезией.

После интубации трахеи лишь у 15% гематологических пациентов не обнаруживается повреждений в дыхательных путях. Геморрагический трахеобронхит, кровоизлияния в слизистую и мягкие ткани трахеи и бронхов являются наиболее частыми клиническими и морфологическими формами поражения трахеобронхиального дерева: кровоизлияния в слизистую трахеи и бронхов встречаются у 67% пациентов. Тяжесть геморрагического трахеобронхита определяется не столько общим геморрагическим синдромом, сколько выраженностью местного воспаления в трахеобронхиальном дереве. В этих условиях оптимальным способом присоединения респиратора к дыхательным путям пациента является ранняя трахеостомия, выполняемая в течение первых трех суток после перевода больного на ИВЛ.

Трахеостомия — оптимальный метод обеспечения проходимости дыхательных путей при длительной ИВЛ. По сравнению с трансларингеальной интубацией она лучше переносится больными, позволяет уменьшить сопротивление дыхательных путей и объем мертвого пространства, облегчить туалет дыхательных путей, избежать травмы голосовых связок.

Обязательное условие респираторной терапии ОДН, особенно при наличии геморрагического синдрома — ежедневные санационные бронхоскопии.

Прогноз при ОДН гематологических пациентов зависит от характера поражения легких и выраженности нарушения их функции. Общая выживаемость больных с ОДН в палате интенсивной терапии составляет 51%, но она существенно различается в зависимости от выраженности ОДН и вида респираторной поддержки. Выживаемость пациентов, которым проводилась только оксигенотерапия, составляет 82%. Относительно высокая выживаемость (41%) достигнута среди пациентов, которым проводилась эффективная респираторная поддержка с помощью неинвазивной вентиляции легких. В то же время, несмотря на применение современных респираторов, пока не удалось добиться увеличения выживаемости пациентовх, которым проводилась ИВЛ (в настоящее время этот показатель не превышает 15%).

Помимо тяжести поражения легких неблагоприятными прогностическими факторами при ОДН у больных с гемобластозами являются: а) длительно сохраняющаяся нейтропения; б) поражение нескольких органов и систем; в) резистентность гемобластоза к химиотерапии; г) сочетание ОДН с септическим шоком, ОПН.

Исход лечения ОДН во многом зависит от этиотропной терапии: при эмпирической терапии он будет хуже, чем при этиотропной, а выживаемость больных даже при одинаковых режимах ИВЛ будет отличаться в зависимости от поражения легких (бактериальные, вирусные и т. д.). Так, у гематологических пациентов смертность при ОДН установленной этиологии почти в два раза ниже, чем при ОДН невыясненной этиологии.

При интерстициальном легочном фиброзе и опухолевых поражениях легких прогноз чаще неблагоприятный, и значительно лучше — при пневмониях, ретиноидном и цитолитическом синдромах. Улучшить результаты интенсивной терапии при поражениях легких позволяют точная диагностика, переход от эмпирической к этиотропной терапии, перевод больного в палату интенсивной терапии, мониторинг сердечной, почечной и дыхательной функций, протезирование нарушенных функций органов и систем (ИВЛ, гемодиализ, инотропная терапия и т. д.) – рис.1.

Рисунок 1. Протокол обследования больных с ОДН.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кашель, одышка, лихорадка, аускультативная картина | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | |  | | | | | |
|  | | | | | | | |  | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | |  | | | | | | | | | | Исследование газов артериальной крови | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | |  | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | |  | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |
| Ультразвуковое исследование легких | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | |  | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| СКТ легких - желательна у всех больных. Абсолютные показания - наличие полостей, подозрение на поражение легких ЦМВ, пневмоцистами, грибами, опухолевыми клетками. При ОДН СКТ выполняется у всех больных | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | |  | |  | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |
| Диффузные изменения в легких | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | Очаговые изменения в легких | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | |  | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |
| Исключить сердечную недостаточность, при показаниях - диуретики | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |
|  | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | |  | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Сохраняются изменения | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Фибробронхоскопия + бронхоальвеолярный лаваж | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | |  | | | |
|  | | | | | |  | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |
| Исследование лаважной жидкости, сыворотки, мочи | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | |
|  | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Микробиологическое исследование + исследование на легионеллез (моча, лаваж) | | | | | | | | | | | | | | Исследование на уровень галактоманнана лаважа, сыворотки. | | | | | | | | | | | | | | Бактериоскопия: окраски по Граму, Романовскому-Гимзе, Циль-Нильсену | | | | | | | | | | | | | | | | Цитологическое исследование: окраска по Романовскому-Гимзе | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Выявление пневмоцист в мазках по Романовскому-Гимза, РИФ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Выявление ЦМВ методом ПЦР (кровь, лаваж), определение  антител IgM и IgG в сыворотке | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | |  | | | |  | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Диагноз установлен | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Диагноз не установлен | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |
| Лечение 3-10 дней | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |
|  | | | | | |  | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Лечение эффективно | | | | | | | | | | | | | | | |  | | Отсутствует или недостаточный эффект лечения | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | |  | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Биопсия легкого | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | |  | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Цитология отпечатков | | | | | | | | Гистологическое исследование | | | | | | | | | | | | | Бактериоскопия (окраски по Романовскому-Гимзе, Граму) | | | | | | | | | | | | | | | | | Посев ткани | | | | Определение пневмоцист, ЦМВ, вируса Эпштейна-Барр  Иммуногистохимическим методом | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

СКТ — компьютерная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РИФ — реакция иммунофлюоресценции; ЦМВ — цитомегаловирус.

## 7.13 Диагностика и лечение почечной недостаточности в гематологии

Поражения почек у гематологических пациентов имеют многофакторный характер, включающий течение основного заболевания, нефротоксичность проводимой терапии, а также развитие таких осложнений, как сепсис, нарушение водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза. Проявления нефрологической патологии разнообразны и могут манифестировать на любом этапе течения гематологического заболевания: во время диагностики, наблюдения, в период проведения противоопухолевого лечения или после его завершения. Патогенетические механизмы и формы повреждения почек при заболеваниях системы крови также разнообразны и включают поражения, вызванные инфильтрацией опухолевыми клетками паренхимы почек, паранеопластические гломерулонефриты, сдавление увеличенными лимфатическими узлами мочевыводящих структур, отложение в структурах нефрона моноклонального иммуноглобулина, его фрагментов или амилоида, поражение сосудов, метаболические нарушения и пр. (таб.1) [102–104]. Кроме того, у гематологического пациента может иметься хроническая болезнь почек (ХБП) не опухолевого генеза (ХБП отмечается примерно у 15% населения).

Таблица 1. Этиопатогенетические механизмы поражения почек при гематологических заболеваниях и формы почечной патологии [102–104]

|  |  |
| --- | --- |
| Этиопатогенетические механизмы | Формы почечной патологии |
| Поражения, вызванные инфильтрацией паренхимы почек | Диффузная и очаговая интерстициальная опухолевая инфильтрация |
| Поражения, вызванные механическим воздействием опухоли | Сдавление увеличенными лимфатическими узлами мочевыводящих структур  Сдавление почечных сосудов |
| Опухолевая гломерулопатия | Мезангиопролиферативный ГН  Мезангиокапиллярный ГН  Фибриллярный ГН  Иммунотактоидный ГН  Гломерулопатии с минимальными изменениями |
| Отложение моноклонального иммуноглобулина или его фрагментов в структурах нефрона | Сast- нефропатия  Амилоидоз  Болезнь депозитов легких и тяжелых цепей |
| Поражение сосудов при различной гематологической патологии:  Тромботическая микроангиопатия  Антифосфолипидный синдром  Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура  Пурпура Шенлейна-Геноха  Тромбоз почечных сосудов  ДВС-синдром  Радиационная нефропатия  Болезнь Фабри | Микроангиопатия, тромбоз сосудов почки |
| Поражения, обусловленные метаболическими факторами при: Первичный и вторичный гемохроматоз Нефрокальциноз, фосфорно-кальциевый литиаз Острый и хронический цитолиз Гемолиз, миолиз Гиперурикемия Сольтеряющая, гипокалиемическая почка | Смешанные |

*Основные синдромы с поражением почек при гематологических заболеваниях* [102–104]*.*

*Синдром лизиса опухоли* сопровождается гиперфосфатемией, гиперкалиемией, гиперурикемией и/или гипокальциемией, что приводит к осаждению в почечных канальцах и паренхиме метаболитов нуклеиновых кислот, кристаллов мочевой кислоты и фосфата кальция с острой обструкцией мочевыводящих путей. Синдром лизиса опухоли развивается при спонтанной гибели опухолевых клеток или при их лизисе, индуцированном химиотерапией. Частота развития синдрома при неходжкинских лимфомах превышает 40%, а общая смертность при его развитии составляет от 0,9% до 17,5%.

*Синдром Фанкони* характеризуется нарушением функции проксимальных канальцев и развитием тубулярного ацидоза, аминоацидурии, глюкозурии, фосфатурии, канальцевой протеинурии, гипокалиемии, гипоурикемии, полиурии с развитием дегидратации и почечной недостаточности разной степени выраженности. При морфологическом исследовании выявляются кристаллические (игольчатой формы) фибриллоподобные включения в эпителии проксимальных канальцев и тубулярная атрофия.

*Гиперкальциемия* развивается в результате остеолизиса и подавления функции остеобластов под воздействием секретируемых опухолевыми клетками паратгормоноподобного белка (РТН-fP) или активной формы витамина D — 1, 25-дигитроокси-холекальциферола, которые стимулируют резорбцию костной ткани и/или реабсорбцию кальция в собирательных трубочках нефрона с развитием гиперкальцийурии. Поступление в сосудистое русло ионов кальция в количестве, значительно превышающем экскреторные возможности почек, приводит к снижению почечного плазмотока и развитию ОПП.

*Тромботическая микроангиопатия* (ТМА) патогенетически объединяет тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС), характеризуется сочетанием гемолитической анемии, тромбоцитопении и полиорганной патологией. Клинически наблюдается тяжелая артериальная гипертензия, протеинурия и гематурия различной степени выраженности, прогрессирующим ухудшением функции почек. В патогенезе ГУС центральную роль играет первичное поражение эндотелия, активация эндотелина – 1 и цитокинов, что вызывает фокальную ишемию коркового слоя почек, стимуляцию адгезии клеток и тромбообразование. В основе генеза гемолиза лежит механическое разрушение эритроцитов при прохождении их по измененной капиллярной сети, из–за их структурной неполноценности, обусловленной активацией перекисного окисления липидов клеточных мембран, приводящей к ухудшению деформируемости эритроцитов и снижению их устойчивости к механическому повреждению. Тромбоцитопения при ГУС обусловлена, как возросшим потреблением тромбоцитов, так и сокращением периода их жизни. ТТП обусловлена дефицитом металлопротеазы ADAMTS-13, способной расщеплять крупные мультимеры фактора Виллебранда. Нерасщепленные мультимеры способствуют диссеминированной внутрисосудистой агрегации тромбоцитов.

*Диагностика острого повреждения почек и хронической болезни почек* [102–104]*.*

Острое повреждение почек (ОПП) *–* внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации или объема мочи или того и другого вместе, сопровождающееся изменениями гомеостаза (таб.2).

Для диагностики ОПП достаточно наличия одного из трех следующих критериев:

* повышение креатинина в сыворотке крови более чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов;
* повышение креатинина крови не менее чем в 1,5 раза в течение 7 дней;
* диурез менее 0,5 мл/кг/час за 6 часов (при условии нормоволемии).

Таблица 2. Стадии острого повреждения почек (KDIGO, 2012)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Критерии диагностики и стадии ОПП | | |
| Стадия | Повышение уровня креатинина сыворотки крови | Диурез |
| 1 | в 1,5-1,9 раза выше исходного в течение недели  или  более чем на 26,5 мкмоль/л в течение 2 дней (48 часов) | Менее 0,5 мл/кг/час в течение 6-12 часов |
| 2 | в 2,0-2,9 раза выше исходного в течение нескольких дней | Менее 0,5 мл/кг/час в течение более 12 часов |
| 3 | в 3,0 раза выше исходного в течение нескольких дней  и более 354 мкмоль/л  илирасчетная СКФ\* стала менее 35 мл/мин//1,73 м2 | Менее 0,3 мл/кг/час в течение суток и дольше |

\* СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Хроническая болезнь почек (ХБП) – синдром, характеризующийся стойким уменьшением массы действующих нефронов или их повреждением и проявляющийся изменением состава мочи, альбуминурией и/или снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ, в норме составляет 100-120 мл/мин), которые сохраняются в течение 3 и более месяцев. Критерием диагноза ХБП является наличие любого из следующих маркеров повреждения почек:

* необратимых структурных изменений, выявленных методами медицинской визуализации или при морфологическом исследовании почечного биоптата;
* выраженного изменения состава мочи или альбуминурии (более 30 мг/сут.), сохраняющихся при повторных исследованиях в течение не менее 3 мес.;
* стойкого снижения СКФ до уровня менее 60 мл/мин./1,73 м2 (таб.3).

Таблица 3. Стадии хронической болезни почек в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| СКФ, мл/мин./1,73 м2 | Мочевой синдром или изолированная альбуминурия | Стадия ХБП |
| Выше 90 | Есть | 1 |
| 60-89 | Есть | 2 |
| 45-59 | Не обязательно | 3а |
| 30-44 | Не обязательно | 3б |
| 15-29 | Не обязательно | 4 |
| Ниже 15 | Не обязательно | 5 |

*Лабораторная и инструментальная диагностика патологии функции почек* [102–104]*.*

Полноценное нефрологическое обследование пациента до начала специфического лечения является принципиально важным как для ранней диагностики уже имеющихся изменений функционального состояния почек, оценки вероятности и предупреждения нефротоксичности планируемого лечения так и для своевременного начала заместительной почечной терапии. Обследование до начала лечения должно проводиться независимо от наличия или отсутствия нефрологических жалоб и/или отягощенного нефрологического анамнеза, в т. ч. наличие артериальной гипертензии и ее длительность, никтурии.

Базовое обследование включает:

1. Общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка
2. Определение уровня суточной альбуминурии
3. Бактериологическое исследование мочи
4. Определение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови.
5. Определение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на основе концентрации креатинина в сыворотке крови (таб.4).

Желательно пользоваться формулой CKD-EPI, обеспечивающей лучшую, чем традиционно применяемая формула Cockcroft–Gault, точность в широком диапазоне значений СКФ и отклонения массы тела пациента от нормальной. В отличие от формулы Cockcroft–Gault, формулы CKD-EPI определяют значение СКФ в размерности [мл/мин/1,73 м2], то есть уже приведенное к «нормальной» площади поверхности тела.

1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.
2. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (для выявления секреции моноклонального парапротеина и криоглобулина, свободных легких цепей, определения уровня бета -2 микроглобулина).

Таблица 4. Рекомендуемая формула расчета скорости клубочковой фильтрации CKD-EPI.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Пол | Креатинин крови | Расчетная СКФ (CKD-EPI, 2009-11) [мл/мин./1,73 м2] |
| Европейцы | | |
| Женщины | <62 мкмоль/л | 144 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/62)−0,328 |
| ≥62 мкмоль/л | 144 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/62)−1,210 |
| Мужчины | <80 мкмоль/л | 141 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/80)−0,412 |
| ≥80 мкмоль/л | 141 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/80)−1,210 |
| Азиаты | | |
| Женщины | <62 мкмоль/л | 151 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/62)−0,328 |
| ≥62 мкмоль/л | 151 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/62)−1,210 |
| Мужчины | <80 мкмоль/л | 149 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/80)−0,412 |
| ≥80 мкмоль/л | 149 × (0,993) Возраст × (креатинин крови/80)−1,210 |

Расчетные методы оценки СКФ не применимы в период развития и разрешения ОПП, но могут оказаться полезными для оценки функции почек после ее стабилизации. Формулу CRD-EPI не используют у детей до 18 лет, пациентов с нестандартными размерами тела (например, ампутация конечностей), выраженным истощением или ожирением (ИМТ<15 и > 40 кг/ м2), заболеваниями скелетной мускулатуры, параплегиями и квадраплегиями, вегетарианцев. Для оценки функционального состояния почек перед назначением нефротоксичных лекарственных средств и при решении вопроса о начале ЗПТ определение расчетной СКФ необходимо дополнить данными о клиренсе эндогенного креатинина. Клиренс эндогенного креатинина определяется по формуле:

СКФ = Ucr х V/ Scr

где V — объём мочи за данное время, мл/мин; Scr — концентрация креатинина в сыворотке; Ucr — концентрация креатинина в моче.

Помимо классического интервала сбора мочи 24 часа, используют 4 или даже 2 часа.

Если базовое обследование выявило патологию мочевыводящей системы, проводят дополнительные исследования. Сроки и объем их выполнения во время поведения лечения зависят от степени тяжести выявленных до лечения или появившихся за время лечения изменений функционального состояния почек, связанных с прогрессированием ХБП, развитием ОПП, проявлением нефротоксичности.

Дополнительное обследование:

1. Определение показателей КЩС (для выявления метаболического ацидоза)
2. Определение концентрации ионов калия, натрия и кальция в плазме (для решения вопроса об экстренности начала проведения ЗПТ)
3. Магнитно-резонансная томография почек и мочевыводящих путей (позволяет определить структуру почечной ткани, наличия опухолевых образований и воспалительных процессов).

Решение вопроса о контрастировании при крайней необходимости внутривенного введения рентгеноконтрастного препарата определяется консилиумом с участием гематолога, нефролога и рентгенолога.

1. Радиоизотопная ренография (позволяет количественно определить скорость канальцевой секреции, время прохождения изотопа через почки и скорость его экскреции, что предоставит возможность оценить клиренсовую способность почек и состояние уродинамики верхних отделов мочевых путей).
2. Биопсия почки (позволит выявить причину, характер почечных повреждений и их обратимость, что необходимо для решения вопроса о дальнейшем продолжении полихимиотерапии и ее интенсификации).

Решение о выполнении биопсии почки принимается консилиумом с участием гематолога и нефролога. В каждом случае определяется целесообразность выполнения биопсии почки, чтобы диагностические цели не превышали риск возможных осложнений.

Биопсия почки показана при:

* подозрении на опухолевое поражение почки;
* патологии почки неясной этиологии;
* нефротическом синдроме;
* длительной, неуточненной микрогематурии
* быстром снижении функции почек и развитии острого повреждения почек.

Необходимые условия для выполнения биопсии:

* отсутствие аномалии развития почек (нефроптоз, неполное/полное удвоение почки и др.);
* отсутствие лейкоцитурии, бактериурии;
* количество тромбоцитов в периферической крови ≥ 70х109/л;
* контроль показателей тромбоэластограммы;
* предварительная коррекция выявленных нарушений гемостаза.

Гистологическое исследование нефробиоптата позволяет выявить наличие опухолевой инфильтрации в паренхиме почки, оценить обратимость повреждения нефрона. Необходимо выполнить иммуногистохимическое, иммунофлюоресцентное и электронно-микроскопическое исследование нефробиоптата.

*Рекомендации по лечению гематологических заболеваний, сопровождающихся поражением почек* [102–104]*.*

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении гематологических заболеваний, в особенности лейкозов и лимфом, что связано с интенсификацией режимов терапии, включением таргетных препаратов, проведением высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. От выбора препаратов и определения интенсивности лечения зависит не только прогноз заболевания в целом, но и тяжесть возможных осложнений. В связи с этим возникает необходимость поиска баланса между токсичностью и эффективностью лекарственных препаратов, поскольку ряд химиопрепаратов вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности, ТМА, ГУС, ТТП, ДВС, синдрома Фанкони, почечного несахарного диабета, электролитных нарушений и синдрома лизиса опухоли. Исходно вовлеченные в паранеопластический процесс почки наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов. При химиотерапии пациентов с гематологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови (таб. 5).

Таблица 5. Коррекция дозы препаратов в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [102–104]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Лекарственный препарат | Уменьшение дозы лекарственных препаратов на указанный % от расчетной дозы, при скорости клубочковой фильтрации, мл/мин | | | |
| СКФ 60-30 мл/мин | СКФ 29-10 мл/мин | | СКФ <10 мл/мин |
| Блеомицин | 50% | Отмена | | Отмена |
| Карбоплатин | Расчет дозы препарата по формуле Калверта\* | | | |
| Цисплатин | 50% | Отмена | Отмена | |
| Циклофосфамид | не требуется | | 50% | |
| Цитозин-арабинозид | 50% | Отмена | Отмена | |
| Дакарбазин | 25% | 50% | Отмена | |
| Этопозид | не требуется | | 50% | |
| Гемцитабин | неизвестно | | отмена | |
| Доксорубицин | неизвестно | отмена | | |
| Митомицин C | 25% | 50% | Отмена | |
| Флударабин | 25% | 50% | Отмена | |
| Гидроксимочевина | 25% | 75% | 50% | |
| Ифосфамид | 25% | 50% | Отмена | |
| Мелфалан | 25% | 75% | 50% | |
| Метотрексат | 50% | Отмена | Отмена | |

Формула Калверта\*: Доза препарата(мг) **=** [AUC(мг/мл x мин)] x [СКФ (мл/мин) +25],

где AUC – эта концентрация препарата в крови в течение конкретного отрезка времени; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Если больному проводится гемодиализ, то коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора (таб. 6).

Таблица 6. Рекомендации по коррекции дозы противоопухолевых препаратов у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [102–104]

|  |  |
| --- | --- |
| Лекарственный препарат | Рекомендации и комментарии |
| Цисплатин | Дозу снижать на 50%. Выводится при гемодиализе |
| Карбоплатин | Период между введением препарата и гемодиализом не должен превышать 16 ч. Дозу рассчитывают по формуле Калверта с учетом СКФ |
| Этопозид | Около 40% препарата выводится почками. Дозу назначаемого препарата снижают на 60%. Плохо выводится при гемодиализе |
| Метотрексат | Степень элиминации препарата увеличивается при удлинении диализа, но высокие дозы препарата сохраняются несколько дней. Назначается лейковорин (фолиновая кислота) по 15 мг (10мг/м2) внутрь через каждые 6 часов пока концентрация метотрексата в плазме не станет ниже 0,05 мкмоль. |
| Ифосфамид Циклофосфамид, | Гемодиализ следует проводить через 12 ч после введения препарата с целью предотвратить его выведение в ранней фазе распределения |
| Противоопухолевые антибиотики (митомицин С, дактиномицин) | Препараты распределяются в тканях и очень медленно выводятся с мочой; период полувыведения длительный. Не рекомендуется назначать в высоких дозах |
| Антрациклины (доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин) | Не выводятся при гемодиализе. После введения препарата распределяется в тканях. Период полувыведения препарата длительный. Нет данных по редукции дозы препаратов. Можно назначать липосомальные формы препаратов. |
| Винкаалкалоиды (винкристин, винбластин, виндезин) | Не диализируются из-за большого объема распределения в тканях и длительного периода полувыведения. Необходимо следить за содержанием мочевой кислоты в плазме и обеспечить адекватный диурез для профилактики развития уратной нефропатиии. Нет данных по редукции дозы препарата. |
| Бифосфонаты | С осторожностью применять у пациентов со СКФ менее 30 мл/мин |

## 7.14 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 (тактика нейрохирургического лечения внутричерепных геморрагических осложнений – см. раздел 7.4).
* 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

## 7.15 Диагностика и лечение психических расстройств у пациентов с гематологическими заболеваниями

Эффективное лечение заболеваний системы крови может быть достигнуто только за счет реализации в полном объеме принципов, основанных на соблюдении дозы и интенсивности химиотерапевтического воздействия, что предполагает выполнение протокола лечения в максимально полном объеме. Нарушение этого принципа неизбежно приведет к нарушению принципа лечения. Затруднять реализацию протокола могут такие факторы, как токсические, инфекционные осложнения, и в том числе психические нарушения. Кроме того, последние существенно нарушают качество жизни пациентов. Следовательно, их купирование является важным не только само по себе, но и способствует реализации химиотерапевтического протокола в полном объеме, т.е. влияет на результаты лечения. Психические расстройства при заболеваниях системы крови характеризуются достаточно высокой частотой встречаемости, по данным различных авторов составляющей 9,6-71,3%, в зависимости от используемых критериев и методов оценки психических расстройств [105,106].

*Клинические проявления*

Среди психических расстройств у больных с гематологическими заболеваниями традиционно рассматриваются две категории нарушений:

* соматогенные психозы, включающие:
  + делирий (F05.0 Делирий не на фоне деменции, так описанный);
  + эндогеноморфные психозы (F06.2 Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство) – галлюцинаторно-бредовые, депрессивно-бредовые, онейроидные симптомокомплексы;
  + соматогенно провоцированные обострения шизофрении (F20.0 Параноидная шизофрения);
* нозогенные реакции, включающие психогении, сопряженные с соматическим заболеванием (F43.2 Расстройство приспособительных реакций).

*Лекарственные терапия*

Терапия соматогенных психозов у гематологических пациентов носит поэтапный характер. Целью первого этапа является купирование психоза, второго – поддерживающее лечение, направленное на профилактику рецидива психотического расстройства.

Предпочтение отдается внутривенному введению психотропных средств (в большинстве случаев - через венозный катетер), что соответствует рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями системы крови [Воробьев А.И., 2005].

При делириозных расстройствах сознания основной объем терапевтического вмешательства концентрируется на первом этапе; лечение непродолжительно и включает применение антипсихотиков бутирофенонового ряда (галоперидол до 15 мг/сут). При необходимости быстрой седации или купирования тревожных/инсомнических расстройств в терапевтическую схему вводится диазепам (до 20 мг/сут).

Терапия эндогеноморфных психозов требует более интенсивных воздействий (суточные дозы антипсихотиков повышаются: галоперидол до 20-30 мг) и большей длительности (до 2 недель). При умеренном и слабо выраженном психомоторном возбуждении у некоторых больных используется трифлуоперазин (до 10 мг/сут). На втором этапе лечения эндогеноморфных психозов дозировки применяемых психотропных средств снижаются (галоперидол до 5 мг/сут, трифлуоперазин до 5 мг/сут).

Наиболее продолжительного (до 1,5-2 мес.) лечения с использованием указанных в таблице 1 максимальных дозировок препаратов требуют соматогенно провоцированные приступы шизофрении. При этом назначения корректируются в соответствии с динамикой соматической патологии (снижаются при утяжелении соматического состояния).

Таблица 1. Психотропные средства, использующиеся в терапии соматогенных психозов у больных с заболеваниями системы крови

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тип СП** | **Галоперидол** | | **Трифлуоперазин** | | **Рисперидон** | | **Кветиапин** | | **Диазепам** | |
| мг/сут | сут | мг/сут | сут | мг/сут | сут | мг/сут | сут | мг/сут | сут |
| **Делирий** | 10-15 | 1-4 | 5-10 | 1-2 | 0,25–4,0 | 1-4 | 25-50 | 1-4 | 10-20 | При необходим |
| **ЭМП** | 10-30 | 5-11 | 5-10 | 4-8 | 0,25-6,0 | 5-14 | 12,5-100 | 5-14 | 10-20 |
| **ПШ** | 10-40 | 30-41 | 10-15 | 25-36 | 0,5-6,0 | 30-60 | 12,5-100 | 30-60 | 20-40 |

ЭМП – эндогеноморфные психозы; ПШ – приступ шизофрении

Дозы транквилизаторов, антидепрессантов и нейролептиков при лечении нозогенных расстройств соответствуют стандартным рекомендованным средним суточным дозам. Лечение пациентов осуществляется как на стационарном, так и на амбулаторном этапах. Общая продолжительность лечения составляет в среднем 8 недель. Выбор психотропных средств, назначающихся как в виде монотерапии, так и комбинированной терапии, во многом определяется структурой психопатологических проявлений. Транквилизаторы (анксиолитики) назначаются при нозогенных реакциях, протекающих с преобладанием невротических расстройств (тревожно-фобические) и нарушениями сна. Антидепрессанты (тимолептики) используются при нозогенных тревожно-депрессивных реакциях. Нейролептики показаны в первую очередь при лечении шизофренических нозогенных реакций. При выраженных нарушениях сна в структуре нозогенной реакции применяется комбинированная терапия антидепрессант - транквилизатор (снотворное), нейролептик - транквилизатор (снотворное) в указанных дозах (см. Таблицу 2).

Выбор лекарственного препарата для лечения психиатрического растройства у пациентов с порфирией осуществляется с учетом особенностей нозологии (в соответствии со списком разрешенных препаратов при порфирии).

Таблица 2. Дозы (максимальные, минимальные, средние) психотропных средств, использующиеся в фармакотерапии нозогенных реакций у больных гематологического стационара

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название препарата** | **Дозировка** | | |
| **минимальная (мг)** | **максимальная (мг)** | **средняя (мг)** |
| кветиапин | 25 | 600 | 300 |
| сульпирид | 50 | 400 | 200 |
| галоперидол | 0,5 | 10 | 2,5 |
| рисперидон | 2 | 4 | 3 |
| оланзапин | 5 | 15 | 7,5 |
| лоразепам | 0,5 | 2,5 | 1 |
| феназепам | 0,5 | 2 | 1,5 |
| сертралин | 25 | 150 | 50 |
| пароксетин | 20 | 40 | 30 |
| ципралекс | 10 | 20 | 15 |
| зопиклон | 3,75 | 15 | 7,5 |

*Алгоритм действий врача:*

Неотложные терапевтические мероприятия показаны пациентам, состояние которых представляет угрозу для себя и других лиц, в первую очередь при наличии возбуждения и агрессивности, суицидальном поведении больного, состоянии измененного сознания, при отказе пациента от приема пищи и жидкости, его неспособности к самообслуживанию.

Острые расстройства психики выявляют прежде всего во время беседы с пациентом, в ходе которой определяют тактику ведения пациента. Основные задачи такой беседы определяют правила общения с пациентами с острыми расстройствами психики:

1. установление первоначального контакта;
2. налаживание доверительных отношений между врачом и пациентом;
3. определение диагноза на синдромальном уровне;
4. разработка плана оказания медицинской помощи и дальнейшей тактики, заключающейся, в общем плане, в изоляции пациента, при необходимости – фиксации в пределах постели и проведение терапевтических мероприятий при участии психиатра.

При выявлении нозогенных реакций терапия проводится консультирующим психиатром.

## 7.16 Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями

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

Поражения сердечно-сосудистой системы, выявляемые у гематологических больных, можно разделить на несколько категорий [107]:

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 [107].

* 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) [108]. 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* [107]

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 [107].

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 [107]:

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 [107]:

* 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) [107]:

* 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 [107].

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 [109].

|  |  |
| --- | --- |
| 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 [107]:

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 [107]. 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 [109,110].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 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) [107].

Модифицируемые факторы риска ИБС: АГ, курение, ожирение, недостаточная физическая активность; потенциально или частично модифицируемые – дислипидемия, сахарный диабет, психоэмоциональное перенапряжение [107].

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 [110].

|  |  |
| --- | --- |
| **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 [110].

|  |  |
| --- | --- |
| **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

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

## 7.17 Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии

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

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

Необходимость создания специализированных ОРИТ для гематологических пациентов обусловлена как высокой частотой развития критических осложнений во время индукционных курсов ХТ, так и успешным лечением этих осложнений и последующей благоприятной долгосрочной перспективой при достижении ремиссии заболевания. Наличие критических синдромов и жизнеугрожающих состояний не является противопоказанием для проведения ХТ. Так, от 15% до 47% больных онкогематологическими заболеваниями нуждаются в переводе в ОРИТ во время лечения (таб. 1).

Таблица 1. Потребность в переводе в ОРИТ пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ)

|  |  |
| --- | --- |
| Источник | Доля пациентов, переведенных в ОРИТ (%) |
| Roze des Ordons A. и соавт., 2010 [111] | 13% |
| Schellongowski P. и соавт., 2011 [112] | 15,6% |
| Lengline E. и соавт., 2012 [113] | 47,6% |
| Jackson K. и соавт., 2013 [114] | 16,4% |
| Pohlen M. и соавт., 2016 [115] | 13% |
| Halpern A. и соавт., 2017 [116] | 26,1% |

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

Таблица 2. Причины перевода в ОРИТ пациентов с гемобластозами

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Источник | Причины перевода в ОРИТ | | | | | | |
| ОДН, % | Сепсис, СШ, % | Острая патология  ЦНС, % | Нарушение ритма сердца, % | ОПН, % | Кровотечения, % | Прочее,  % |
| Воробьев А.И. и соавт., 1993 [117] | 43 | 16 | н/д\* | н/д | 5 | 16 | 20 |
| Галстян Г.М. и соавт., 2011 [118] | 30 | 22 | 7 | 11 | н/д | н/д | 30 |
| Lamia E. и соавт., 2006 [119] | 51 | 36 | 13 | н/д | н/д | н/д | н/д |
| Evison K. и соавт., 2001 [120] | 31 | 19 | 8 | 10 | н/д | 1 | 31 |
| Silfvast D. и соавт., 2003 [121] | 50 | 23 | 10 | 10 | н/д | н/д | 7 |
| Benoit F. и соавт., 2003 [122] | 39,5 | 18,5 | 17 | 13 | н/д | 2 | 10 |
| Schellongowski P. и соавт., 2011 [112] | 50 | 8 | н/д | 3,2 | 3,2 | 22 | н/д |
| Grgić M. и соавт., 2014 [123] | 45 | 37 | 5 | н/д | н/д | н/д | 13 |
| Jackson K. и соавт., 2014 [114] | 47 | 42 | н/д | н/д | н/д | 7,2 | н/д |
| Ahmed T. и соавт., 2017 [124] | 88 | 17 | н/д | 18 | 8,5 | 2,1 | н/д |

\* н/д – нет данных.

Нередки иные причины перевода в ОРИТ гематологических пациентов – внезапно резвившиеся судороги в результате острой надпочечниковой недостаточности и гипонатриемии, отек головного мозга, судорожный синдром в результате инфекции центральной нервной системы (ЦНС), удлинение электрической систолы сердца и развитие желудочковой тахикардии по типу «torsades-de-puantes» и др.

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

Таблица 3. Потребность в различных методиках жизнеобеспечения у пациентов с с онкогематологическими заболеваниями

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Источник | ИВЛ, % | Заместительная почечная терапия, % | Вазопрессоры, % |
| Jackson K. и соавт., 2014 [114] | 60 | 15,7 | 67,5 |
| Roze des Ordons A. и соавт., 2010 [111] | 66 | 47,8 | 75,6 |
| Wohlfarth P. и соавт., 2014 [125] | 61 | 61 | 39 |
| Schellongowski P.и соавт., 2010 [112] | 50 | 3,2 | 8 |
| Ahmed T. и соавт., 2017 [124] | 85 | 30 | 62 |

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

Показания к переводу в ОРИТ у гематологических пациентов

Критическими синдромами, требующими перевода в ОРИТ являются: сепсис, септический шок (СШ), ОДН, ОПН, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому или геморрагическому типу, синдром массивного лизиса опухоли, жизнеугрожающее нарушение сердечного ритма, массивное желудочно-кишечное кровотечение.

Диагноз *сепсиса* устанавливается согласно критериям, которые приняты на 3 медународной конференции по согласованию определения сепсиса и СШ. Сепсисом считается жизнеугрожающее состояние с дисфункцией органов и систем в результате дизрегуляторного ответа организма на инфекционный процесс. В качестве диагностического критерия используют шкалу тяжести больных SOFA. Резкое повышение по шкале SOFA более чем на 2 балла по сравнению с предыдущим состоянием больного вместе с предполагаемым инфекционным процессом являются необходимыми критериями для установления диагноза сепсиса.

*Диагноз СШ* устанавливаливают при выявлении сепсиса, который протекает с органной дисфункцией, а именно с оценкой в более чем 2 балла по шкале SOFA и артериальной гипотензией, которая сохраняется после инфузии 2000 мл кристаллоидных растворов, и требует для своей коррекции введения инотропных и/или вазопрессорных препаратов, с повышением концентрации лактата артериальной крови более 2,0 ммоль/л.

*ОДН* устанваливается при наличии следующих критериев (одного или нескольких): тахипноэ (число дыханий в покое более 30 в 1 мин), артериальная гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт.ст. при дыхании воздухом или снижение PaO2/FiO2 менее 300); гиперкапния (повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови выше 50 мм рт.ст.) [126]. Для уточнения характера повреждения легких необходимо провести КТ исследования органов грудной клетки. Это необходимо как для наблюдения за динамикой так и для определения сегмента, где будет выполняться бронхоальвеолярный лаваж.

Для *ОНМК* типично внезапное появление очаговой неврологической симптоматики и/или общемозговых нарушений (угнетение сознания, головная боль, тошнота и/или рвота). Диагноз ОНМК подтверждается при проведении магнитно-резонансной томографии и/или компьютерной томографии головного мозга (по показаниям с контрастированием), по результатам которых выставляется вариант ОНМК: ишемический или геморрагический.

*ОПН* принято считать повышение сывороточной концентрации креатинина более 200 мкмоль/л в двух последовательных исследованиях в течение 12часов и/или олигурию (диурез менее 0,5 мл/кг/час) за тот же промежуток времени.

К *жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма* относят желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий, сопровождающуюся снижением среднего артериального давления ниже 65 мм рт.ст. или систолического артериального давления ниже 80 мм рт.ст., атриовентрикулярную блокаду III степени.

При массивных желудочно-кишечных кровотечениях требуется перевод больных в ОРИТ для стабилизации состояния и проведения экстренных эндоскопических исследований.

*Задачи врача – реаниматолога*

При поступлении в ОРИТ гематологического пациента врач – реаниматолог решает несколько задач:

* диагностика и установление этиологической причины развития жизнеугрожающего состояния (осмотр, опрос, анамнез, клинико-лабораторные и инструментальные методы);
* манипуляции, направленные на обеспечение сосудистого доступа (установка центрального венозного катетера, периферических венозных доступов), поддержание проходимости дыхательных путей (установка воздуховода, интубация трахеи), инвазивного мониторинга показателей гемодинамики (установка артериального катетера), декомпрессия желудка, катетеризация мочевого пузыря;
* стабилизация состояния пациента с применением методик протезирования жизненно-важных органов (ИВЛ, вазопрессорная поддержка, заместительная почечная терапия);
* проведение сопроводительной терапии, которая включает в себя антибиотическую (как противогрибковую, так и противовирусную) терапию, инфузионную, гемостатическую терапию, нутритивную поддержку и др.
* контроль лабораторных и витальных показателей пациента;
* организация консультаций специалистов при необходимости;
* выполнение диагностических и лечебных манипуляций и исследований (проведение спиннномозговой/люмбальной пункции, наложение дилятационной трахеостомы и/или гастростомы).

*Алгоритм действия врача при поступлении гематологического пациента в ОРИТ*

Перечень основных диагностических исследований (лабораторные):

* Общий (клинический) анализ крови развернутый;
* Анализ крови биохимический (мочевина, креатинин, билирубин (в том числе по фракциям), мочевая кислота, панкреатическая аимлаза, амилаза, липаза, альбумин, АЛТ/АСТ, КФК/КФК-МВ, глюкоза, калий, натрий, кальций ионизированный, хлор);
* Коагулограмма; (АЧТВ, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III);
* Общий анализ мочи;
* Тромбоэластография;
* Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность (вена/катетер);
* Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены;
* Микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно – анаэробные микроорганизмы;
* Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (на пневмоцисты, грибы, бактериальные патогены);
* Микроскопическое исследование лаважной жидкости;
* Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости;
* Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (подсчет цитоза);
* Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на криптококк (Cryptococcus neoformans);
* Определение ДНК вирусов простого герпеса, вируса герпеса 6 типа, цитомегалловируса и Эпштена-Барр (HSV–1,2; HHV – 6; CMV, EBV) в крови, спинномозговой и лаважной жидкости;
* Определение антител (IgG и IgM) к Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophilia, Chlamydia pneumoniae в крови;
* Антиген Legionella pneumophilia в моче.

Перечень основных диагностических исследований (инструментальные):

* Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, головного мозга (с контрастным усилением);
* Магнитно-резонансная томография головного мозга (с контрастным усиленеием);
* Фибробронхосокпия с выполнением бронхоальвеолярного лаважа;
* Эзофагогастродуоденоскпия (диагностическая и/или лечебная);
* Колоноскопия (диагностическая и/или лечебная);
* Ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей;
* Электрокардиография;
* Эхокардиография;
* Электроэнцефалограмма;
* Измерение центрального венозного давления;
* Инвазивный мониторинг гемодинамики;
* Прикроватный мониторинг (артериальное давление, ЧСС, SpO2, ЧД);

Манипуляции направленные на обеспечение жизнеподдержания, контроля состояния пациента:

* Катетеризация центральной (подключичной, яремной) вены;
* Установка катетера для проведения заместительной почечной терапии, плазмафереза и лейкоцитафереза;
* Установка артериального катетера для инвазивного мониторинга артериального давления и параметров оксигенации;
* Интубация трахеи, установка трахеостомы;
* Выполнение дилятационной трахеостомии;
* Дренирование плевральной полости;
* Пункция и дренирование перикарда;
* Установка мочевого катетера, желудочного зонда;

Основные методики жизнеобеспечения:

* Для оксигенотерапии используются носовые катетеры, маска, маска с резервуаром, высокопоточные носовые канюли;
* Механическая вентиляция легких: неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), ИВЛ;
* Плазмаферез и лейкоцитаферез;
* Заместительная почечная терапия (гемодиафильтрация и гемодиализ);

Консультации специалистов:невропатолога, кардиолога, эндокринолога, хирурга и др. по показаниям

Перечень основных медикаментозных препаратов, использующих в ОРИТ у пациентов с гематологическими заболеваниями.

* Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты (с примерной суточной дозировкой без перерасчета на вес и без поправок на скорость клубочковой фильтрации), внутривенные формы:
* меропенем 3 гр/сут, имипенем/циластатин 2000 мг/сут, дорипенем 1500 мг/сут полимиксин В 150 мг/сут, ванкомицин 2 гр/сут, линезолид 1200 мг/сут, даптомицин 500 мг/сут, амикацин 1500 мг, цефтазидим/авиабактам 5 гр/сут, тигециклин 100 мг/сут, метронидазол 1500 мг/сут, триметоприм/сульфаметаксозол (20 мг триметоприма на 1 кг), анидулафунгин 200 мг/сут, вориконазол 600 мг/сут, амфотерицин В (липосомальный комплекс) 350 мг/сут, ацикловир 750 мг/сут, ганцикловир 250 мг/сут, эритромицин 300 мг/сут (как прокинетическое средство).
* Вазоактивные препараты (дозировка и скорость введения широко варьирует в зависимости от клинической ситуации), внутривенные формы:
* норадреналин, адреналин, добутамин, допамин, фенилэфрин, атропин.
* Антиаритмические препараты, внутривенные формы:
* амиодарон, лидокаин 10%, новокаинамид, метопролол, атропин.
* Препараты, влияющие на нейромышечное проведение, седативные и противосудорожные, антипсихотические внутривенные формы:
* пипекурония бромид, цис-атракуриум, мидазолам, диазепам, феназепам, галоперидол, пропофол, кетамин, габапентин, левитерацитам, вальпроевая кислота.
* Анальгетики:
* трансдермальная форма фентанила, в/в раствор фентнила, промедола, трамадола. Нефопам, парацетамол, кетанол.
* Инфузионная терапия и парентеральное питание:
* изотонический раствор натрия хлорида, сбалансированные кристаллоидные растворы (рингер-лактат, стерофундин), вольювен, раствор глюкозы 5% и 20%. Смеси для парентерального питания (3 в 1): оликлиномель N7, нутрифлекс140/80, кабивен центральный и периферический.
* Антигистаминные и противорвотные препараты, внутривенные формы: блокаторы H1 – первого поколения (дифенгидрамин), супрастин, метоклопрамид, ондансетрон.
* Прочие препараты, применяющиеся у гематологических пациентов, находящихся в ОРИТ, внутривенные формы:
* фуросемид, маннитол, натрия гидрокарбонат, дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, тиамин, цианкобаламин, витамин К1, пиридоксин, инсулин, транексамовая кислота, растворы солей кальция и калия.
* Цитостатики, иммунодепрессанты, иммуноглобулины и иная специфическая и сопроводительная терапия основного гематологического заболевания по клиническим показаниям в период пребывания пациента в ОРИТ.

Также у гематологических пациентов в ОРИТ производятся заместительные гемокомпонентные трансфузии при наличии показаний:

* трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови обычно проводится при снижении концентрации гемоглобина менее 60 г/л (у больных среднего возраста и без сопутствующей сердечной патологии; при наличии сердечно-сосудистой патологии и в пожилом возрасте трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови проводится при более высокой концентрации гемоглобина в крови, по клиническим показаниям);
* концентрат тромбоцитов в ОРИТ используется как с лечебной целью, так и с профилактической; обычно трансфузии концентрата тромбоцитов проводят при снижении концентрации тромбоцитов менее 20х109/л;
* показанием к трансфузии криопреципитата является снижение концентрации фибриногена менее 1,0 г/л при отсутствии геморрагического синдрома или при снижении менее 2,0 г/л при наличии геморрагического синдрома;
* трансфузию свежезамороженной плазмы (СЗП) производят при массивных кровотечениях в зависимости от клинико-лабораторных показателей.

# Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | **Критерии качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности рекомендаций** |
| 1. | Проведен осмотр врачом-гематологом пациента при подозрении на апластическую анемию, выполнен сбор анамнеза, физикальное обследование | 5 | С |
| 2. | Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнен общий (клинический) анализ крови с определением абсолютного количества ретикулоцитов и подсчетом тромбоцитов | 5 | С |
| 3. | Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнено получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия) цитологическое исследование препарата костного мозга (миелограммы) с оценкой костномозгового кроветворения, выполнение патолого-анатомическое исследования биопсийного (операционного) материала костного мозга | 5 | С |
| 4. | Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнено стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ | 2 | В |
| 5. | Пациенту с установленной апластической анемией, не кандидату на трансплантацию костного мозга, без противопоказаний к иммуносупрессивной терапии проведено этиотропное лечения | 1 | A |
| 6. | Пациенту с установленной апластической анемией до начала терапии выполнено молекулярно-генетическое исследование гистосовместимости (HLA высокого разрешения при помощи секвенирования) для подбора родственного донора костного мозга и консультация в трансплантационном центре с целью выбора метода лечения | 5 | С |
| 7. | Пациенту с констатированной рефрактерностью к 1-му курсу терапии #АТГ\*\* проведена консультация в трансплантационном центре с целью оценки возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток крови или костного мозга от неродственного или гаплоидентичного донора | 3 | В |
| 9. | Пациенту с установленной апластической анемией проведено иммунофенотипирование клеток периферической крови для диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии расширенной панелью маркеров, включая FLAER (флюоресцентно-меченый аэролизин) и оценка клинико-лабораторных признаков гемолиза | 5 | С |
| 10. | Пациенту с установленной апластической анемией перед очередным этапом лечения выполнены цитологическое исследование препарата костного мозга (миелограммы) с оценкой костномозгового кроветворения; патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ | 5 | С |

# Список литературы

1. Isidori A. et al. Iron toxicity - Its effect on the bone marrow. // Blood Rev. England, 2018. Vol. 32, № 6. P. 473–479.

2. Marsh J.C.W., Kulasekararaj A.G. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? // Blood. 2013. Vol. 122, № 22. P. 3561–3567.

3. Frickhofen N. et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-Year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia // Blood. 2003. Vol. 101, № 4. P. 1236–1242.

4. Kulasekararaj A.G. et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome // Blood. 2014. Vol. 124, № 17. P. 2698–2704.

5. Afable M.G., Tiu R. V, Maciejewski J.P. Clonal Evolution in Aplastic Anemia // Hematology. 2011. № 1. P. 90–95.

6. Pu J.J. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia // Eur. J. Haematol. 2011. Vol. 87, № 1. P. 37–45.

7. Socié G. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors // Lancet. 1996. Vol. 348, № 9027. P. 573–577.

8. Kulagin A. et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: Results of two-centre prospective study // Br. J. Haematol. 2014. Vol. 164, № 4. P. 546–554.

9. Li Y. et al. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: A single-center experience // Ann. Hematol. 2011. Vol. 90, № 5. P. 529–537.

10. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В., Шилова Е.Р., Цветаева Н.В. М.Е.А. Национальные рекомендации по диагностике и лечениюпроксизмальной ночной гемоглобинурии // Онкогематология. 2014. Vol. 2. P. 20–28.

11. Kaufman D.W. et al. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia // Am. J. Hematol. 2006.

12. Михайлова Е.А., Савченко В.Г. Протокол программного лечения больных апластической анемией: комбинированная иммуносупрессивная терапия // Программное лечение заболеваний системы крови / ed. В.Г.Савченко. Москва: Практика, 2012. P. 135–150.

13. Killick S.B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. // Br. J. Haematol. England, 2016. Vol. 172, № 2. P. 187–207.

14. Dokal I. Dyskeratosis congenita. // Hematology. 2011. Vol. 2011. P. 480–486.

15. Soulier J. Fanconi anemia. // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2011. Vol. 2011. P. 492–497.

16. Camitta B.M. What is the definition of cure for aplastic anemia? // Acta Haematologica. 2000. Vol. 103, № 1. P. 16–18.

17. Marsh J.C.W. et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia // Br. J. Haematol. 2009. Vol. 147, № 1. P. 43–70.

18. Peslak S.A., Olson T., Babushok D. V. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia // Current Treatment Options in Oncology. Springer New York LLC, 2017. Vol. 18, № 12.

19. Nielsen P. et al. Iron Stores in Patients with Myelodysplasia and Aplastic Anemia. // Blood. 2006. Vol. 108, № 11. P. 3726–3726.

20. Barone A. et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) // Blood Cells, Mol. Dis. Elsevier B.V., 2015. Vol. 55, № 1. P. 40–47.

21. Frisch B., Lewis S.M. The bone marrow in aplastic anaemia: diagnostic and prognostic features // J. Clin. Pathol. 1974. Vol. 27, № 3. P. 231–241.

22. Kelsey P. et al. Guidelines for the use of platelet transfusions // Br. J. Haematol. 2003. Vol. 122, № 1. P. 10–23.

23. Maciejewski J.P., Mufti G.J. Whole genome scanning as a cytogenetic tool in hematologic malignancies // Blood. 2008. Vol. 112, № 4. P. 965–974.

24. Maciejewski J.P. et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia // Blood. 2002. Vol. 99, № 9. P. 3129–3135.

25. Gupta V. et al. Clinical relevance of cytogenetic abnormalities at diagnosis of acquired aplastic anaemia in adults // Br. J. Haematol. 2006. Vol. 134, № 1. P. 95–99.

26. Miano M., Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review // Int. J. Hematol. 2015. Vol. 101, № 6. P. 527–535.

27. Dumitriu B. et al. Red cells, iron, and erythropoiesis: Telomere attrition and candidate gene mutations preceding monosomy 7 in aplastic anemia // Blood. 2015. Vol. 125, № 4. P. 706–709.

28. Jerez A. et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients // Blood. 2013. Vol. 122, № 14. P. 2453–2459.

29. Du Y. et al. Observational Monitoring of Patients with Aplastic Anemia and Low/Intermediate-1 Risk of Myelodysplastic Syndromes Complicated with Iron Overload. // Acta Haematol. Switzerland, 2017. Vol. 138, № 2. P. 119–128.

30. Borowitz M.J. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry // Cytom. Part B - Clin. Cytom. Wiley-Liss Inc., 2010. Vol. 78, № 4. P. 211–230.

31. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia // Blood. 2016. Vol. 128, № 3. P. 337–347.

32. Parker C.J. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. // Hematology. United States, 2016. Vol. 2016, № 1. P. 208–216.

33. Brown K.E. et al. Hepatitis-associated aplastic anemia // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336, № 15. P. 1059–1064.

34. Alter B.P. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. // Hematology. 2007. P. 29–39.

35. Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. // Hematology. 2012. P. 292–300.

36. Townsley D.M., Winkler T. Nontransplant therapy for bone marrow failure // ASH Educ. Progr. B. 2016. Vol. 2016, № 1. P. 83–89.

37. Desmond R. et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug // Blood. 2014. Vol. 123, № 12. P. 1818–1825.

38. Desmond R. et al. Eltrombopag in Aplastic Anemia // Seminars in Hematology. 2015. Vol. 52, № 1. P. 31–37.

39. Fattizzo B. et al. Iron mobilization in a real life cohort of aplastic anemia patients treated with eltrombopag. // American journal of hematology. United States, 2019.

40. Lee J.W. et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: A subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial // Blood. 2010. Vol. 116, № 14. P. 2448–2454.

41. Bacigalupo A. et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: Bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy - The European Group for blood and marrow transplantation experience // Semin. Hematol. 2000. Vol. 37, № 1. P. 69–80.

42. Bacigalupo A. et al. Long‐term follow‐up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin // Br. J. Haematol. 1989. Vol. 73, № 1. P. 121–126.

43. Rosenfeld S. et al. Antithymocyte Globulin and Cyclosporine for Severe Aplastic Anemia: Association between Hematologic Response and Long-term Outcome // J. Am. Med. Assoc. 2003. Vol. 289, № 9. P. 1130–1135.

44. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Шитарева И.В. и др. Комбинированная иммуносупрессивная теарпия у больных апластической анемией: эффективность повторных курсов. // Гематология и трансфузиология. 2014. Vol. 59, № 4. P. 11–18.

45. Scheinberg P. et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia // Br. J. Haematol. 2009. Vol. 144, № 2. P. 206–216.

46. Marchiò C., Dowsett M., Reis-Filho J.S. Revisiting the technical validation of tumour biomarker assays: How to open a Pandora’s box // BMC Med. 2011. Vol. 9.

47. Bacigalupo A. et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): A report of the EBMT SAA Working Party // Br. J. Haematol. 1988. Vol. 70, № 2. P. 177–182.

48. Scheinberg P. et al. Horse antithymocyte globulin as salvage therapy after rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia // Am. J. Hematol. 2014. Vol. 89, № 5. P. 467–469.

49. Peffault de Latour R. et al. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. // Am. J. Hematol. United States, 2018. Vol. 93, № 5. P. 635–642.

50. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia // Blood. 2017. Vol. 129, № 11. P. 1428–1436.

51. Scheinberg P., Young N.S. How I treat acquired aplastic anemia. // Blood. 2012. Vol. 120, № 6. P. 1185–1196.

52. Scheinberg P. et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365, № 5. P. 430–438.

53. Valdez J.M.J.M. et al. Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades. // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52, № 6. P. 726–735.

54. Gafter-Gvili A. et al. ATG plus cyclosporine reduces all-cause mortality in patients with severe aplastic anemia--systematic review and meta-analysis. // Acta Haematol. 2008. Vol. 120, № 4. P. 237–243.

55. Hong Y. et al. Efficacy and Safety of Eltrombopag for Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis. // Clin. Drug Investig. 2019. Vol. 39, № 2. P. 141–156.

56. Olnes M.J. et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367, № 1. P. 11–19.

57. Михайлова Е.А. et al. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: повторные курсы антитимоцитарного глобулина // ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ. 2014. Vol. 59, № 4. P. 11–18.

58. Horan J. et al. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders // Blood. 2012. Vol. 120, № 14. P. 2918–2924.

59. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis // BMJ Open. BMJ Publishing Group, 2014. Vol. 4, № 5.

60. Conn H.O., Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. // J. Intern. Med. J Intern Med, 1994. Vol. 236, № 6. P. 619–632.

61. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // Gastroenterology. Gastroenterology, 1990. Vol. 99, № 2. P. 345–351.

62. Ивашкин В.Т. et al. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Vol. 30, № 1. P. 49–70.

63. Scally B. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials // Lancet Gastroenterol. Hepatol. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 3, № 4. P. 231–241.

64. Hu Z.-H. et al. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials // Saudi J. Gastroenterol. Medknow Publications, 2017. Vol. 23, № 1. P. 11.

65. Poynard T., Lemaire M., Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1995. Vol. 7, № 7. P. 661–665.

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

67. Hayward C.P.M. How I investigate for bleeding disorders // International Journal of Laboratory Hematology. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 40. P. 6–14.

68. Falanga A., Rickles F.R. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in hematologic malignancies. // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007. P. 165–171.

69. Мамонов В.Е. Неотложная нейрохирургия внутричерепных кровоизлияний у пациентов гематологического стационара // Гематология и трансфузиология. 2020. Vol. 65, № S1. P. 174–175.

70. Чернуха Г.Е. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного периода // Гинекология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Г.М. Савельевой. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. P. 170–175.

71. Доброхотова Ю.Э. et al. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии // РМЖ. Мать и дитя. 2020. Vol. 3, № 1. P. 55–60.

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. 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.

76. 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.

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. 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.

81. 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.

82. 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.

83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

89. 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.

90. Титова В.Б., Беляева Н.М. Вирусный гепатит В у иммуносупрессивных пациентов с онкологическими заболеваниями: патогенез, ведение и профилактика // Инфекционные болезни. 2014. Vol. 12, № 3. P. 51–60.

91. Papatheodoridis G. et al. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // Journal of Hepatology. Elsevier B.V., 2012. Vol. 57, № 1. P. 167–185.

92. Coppola N. et al. Reactivation of overt and occult hepatitis B infection in various immunosuppressive settings // J. Med. Virol. J Med Virol, 2011. Vol. 83, № 11. P. 1909–1916.

93. Sanchez M.J. et al. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab q // J. Hepatol. Vol. 51. P. 1091–1096.

94. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation // Blood. American Society of Hematology, 2009. Vol. 113, № 14. P. 3147–3153.

95. Firpi R.J., Nelson D.R. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies // Blood Rev. 2008. Vol. 22, № 3. P. 117–126.

96. Ennishi D. et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy // Am. J. Hematol. John Wiley & Sons, Ltd, 2008. Vol. 83, № 1. P. 59–62.

97. Roche B., Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation // Liver Int. Liver Int, 2011. Vol. 31, № SUPPL. 1. P. 104–110.

98. Baumeister M.A. et al. Hepatitis B virus e antigen specific epitopes and limitations of commercial anti-HBe immunoassays // J. Med. Virol. John Wiley & Sons, Ltd, 2000. Vol. 60, № 3. P. 256–263.

99. Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer // Nature Reviews Clinical Oncology. Nat Rev Clin Oncol, 2012. Vol. 9, № 3. P. 156–166.

100. Rupp D., Bartenschlager R. Targets for antiviral therapy of hepatitis C // Semin. Liver Dis. Thieme Medical Publishers, Inc., 2014. Vol. 34, № 1. P. 9–21.

101. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2016. Vol. 315, № 8. P. 801–810.

102. Джумабаева Б.Т. et al. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях // Онкогематология. 2017. Vol. 7, № 1. P. 44–54.

103. Рехтина И.Г. et al. Морфологические и иммунохимические особенности нефропатий при множественной миеломе с тяжелой почечной недостаточностью // Терапевтический архив. 2013. Vol. 85, № 3. P. 80–85.

104. Ворожейкина Е.Г., Бирюкова Л.С., Савченко В.Г. Клинико-лабораторные проявления нефропатий у больных острыми лейкозами // Гематология и трансфузиология. 2011. Vol. 56, № 3. P. 24–27.

105. Prieto J.M. et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 2002. Vol. 20, № 7. P. 1907–1917.

106. Mitchell A.J. et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies // Lancet Oncol. Lancet Oncol, 2011. Vol. 12, № 2. P. 160–174.

107. 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.

108. 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.

109. 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.

110. 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.

111. Roze des Ordons A.L. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute myelogenous leukemia admitted to intensive care: A case-control study // BMC Cancer. 2010. Vol. 10. P. 516.

112. Schellongowski P. et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience // Haematologica. 2011. Vol. 96, № 2. P. 231–237.

113. Lengliné E. et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure // Leuk. Lymphoma. Leuk Lymphoma, 2012. Vol. 53, № 7. P. 1352–1359.

114. Jackson K. et al. Outcomes and prognostic factors for patients with acute myeloid leukemia admitted to the intensive care unit // Leuk. Lymphoma. Leuk Lymphoma, 2013. Vol. 55, № April. P. 1–8.

115. Pohlen M. et al. Patients with acute myeloid leukemia admitted to intensive care units: Outcome analysis and risk prediction // PLoS One. Public Library of Science, 2016. Vol. 11, № 8.

116. Halpern A.B. et al. Association of risk factors, mortality, and care costs of adults with acute myeloid leukemia with admission to the intensive care unit // JAMA Oncol. American Medical Association, 2017. Vol. 3, № 3. P. 374–381.

117. Воробьев А.И. et al. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации). // Терапевтический архив. 1993. Vol. 65, № 7. P. 3–6.

118. Галстян Г.М., Городецкий В.М. Опыт работы отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ // Клиническая онкогематология. 2011. Vol. 4, № 1. P. 75–78.

119. Lamia B. et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU // Intensive Care Med. Intensive Care Med, 2006. Vol. 32, № 10. P. 1560–1568.

120. Evison J.M. et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. 2001.

121. Silfvast T. et al. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy // Acta Anaesthesiol. Scand. Acta Anaesthesiol Scand, 2003. Vol. 47, № 3. P. 301–306.

122. Benoit D.D. et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication // Crit. Care Med. Crit Care Med, 2003. Vol. 31, № 1. P. 104–112.

123. Medić M.G. et al. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit – Outcomes and prognostic factors // Hematology. Maney Publishing, 2015. Vol. 20, № 5. P. 247–253.

124. Ahmed T. et al. Outcomes and changes in code status of patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy who were transferred to the intensive care unit // Leuk. Res. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 62. P. 51–55.

125. Wohlfarth P. et al. Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit // Ann. Hematol. Springer Verlag, 2014. Vol. 93, № 10. P. 1629–1636.

126. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute Respiratory Distress Syndrome // JAMA. American Medical Association, 2018. Vol. 319, № 7. P. 698.

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

128. Young P. et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial // JAMA - J. Am. Med. Assoc. American Medical Association, 2015. Vol. 314, № 16. P. 1701–1710.

129. Hoorn E.J. Intravenous fluids: balancing solutions // Journal of Nephrology. Springer New York LLC, 2017. Vol. 30, № 4. P. 485–492.

130. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.

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

132. 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.

133. SPIRIN M., GALSTYAN G., DROKOV M. Central venous access in lymphoma patients (pts) with superior vena cava syndrome (SVCS) // INTENSIVE CARE Med. Exp. 2019. Vol. 7, № Suppl. 3:001341. P. 388–389.

134. Pluschnig U. et al. Extravasation emergencies: state-of-the-art management and progress in clinical research. // Memo. Springer, 2016. Vol. 9, № 4. P. 226–230.

135. Zeidler K. et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. // Transfusion. 2011. Vol. 51, № 11. P. 2269–2276.

136. Zerati A.E. et al. Totally implantable venous catheters : history , implantation technique and complications. // J Vasc Bras. 2017. Vol. 16, № 2. P. 128–139.

137. Gow K.W., Tapper D., Hickman R.O. Between the lines: The 50th anniversary of long-term central venous catheters // Am. J. Surg. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 213, № 5. P. 837–848.

138. Yeral M. et al. Tunnelled central venous catheter-related problems in the early phase of haematopoietic stem cell transplantation and effects on transplant outcome. // Turkish J. Haematol. Off. J. Turkish Soc. Haematol. Galenos Yayinevi, 2015. Vol. 32, № 1. P. 51–57.

139. Maki D.G., Kluger D.M., Crnich C.J. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies // Mayo Clin. Proc. Elsevier, 2006. Vol. 81, № 9. P. 1159–1171.

140. Hamilton H. Central Venous Catheters / ed. Bodenham A.R. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.

141. Biffi R. Introduction and Overview of PICC History // Peripherally Inserted Central Venous Catheters. Milano: Springer Milan, 2014. P. 1–6.

142. Linenberger M.L. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2006. Vol. 4, № 9. P. 889–901.

143. Lee A.Y.Y., Kamphuisen P.W. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer // J. Thromb. Haemost. 2012. № 10. P. 1491–1499.

144. Цепенщинков Л.., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литераутры. // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7, № 2. P. 220–228.

145. Linder L.E. et al. Material thrombogenicity in central venous catheterization: a comparison between soft, antebrachial catheters of silicone elastomer and polyurethane. // JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr. 1984. Vol. 8, № 4. P. 399–406.

146. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // Ann. Surg. Vol. 225, № 2. P. 165–171.

147. Taal M.W., Chesterton L.J., McIntyre C.W. Venography at insertion of tunnelled internal jugular vein dialysis catheters reveals significant occult stenosis // Nephrol. Dial. Transplant. Oxford University Press, 2004. Vol. 19, № 6. P. 1542–1545.

148. Lobato E.B. et al. Cross-sectional area of the right and left internal jugular veins. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1999. Vol. 13, № 2. P. 136–138.

149. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. 2008.

150. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // Злокачественные опухоли. 2014. № 3. P. 164–171.

151. Bannon M.P., Heller S.F., Rivera M. Anatomic considerations for central venous cannulation. // Risk Manag. Healthc. Policy. Dove Press, 2011. Vol. 4. P. 27–39.

152. Milling T.J. et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: The Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial\* // Crit. Care Med. 2005. Vol. 33, № 8. P. 1764–1769.

153. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 1. Практика / ed. Савченко В.Г. Москва, 2018. P. 333–358.

154. Галстян Г.М. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИН К-ЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ — ПАТОГЕНЕЗ, СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ. // Гематология и трансфузиология. 2012. Vol. 27, № 2. P. 7–21.

155. Карагюлян С.Р. et al. Технические сложности выполнения спленэктомии при заболеваниях системы крови // Клиническая онкогематология. 2017. Vol. 10, № 1. P. 101–107.

156. Habermalz B. et al. Laparoscopic splenectomy: The clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) // Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. Surg Endosc, 2008. Vol. 22, № 4. P. 821–848.

157. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.

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

159. 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.

160. 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. **Войцеховский В.В.** д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии Амурской государственной медицинской академии, Благовещенск, Амурская область.
2. **Володичева Е.М.** заведующая отделением гематологии Тульской областной клинической больницы, главный гематолог Тульской области, Национальное гематологическое общество.
3. **Воронова Е.В.** заведующая отделением гематологии ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко», главный гематолог Тамбовской области, Национальное гематологическое общество.
4. **Гапонова Т.В.** к.м.н., заместитель Генерального директора ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва, Национальное гематологическое общество.
5. **Клясова Г.А.** д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией микробиологии ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва, Национальное гематологическое общество.
6. **Кулагин А.Д.**  д.м.н., заместитель главного врача по клинике ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Национальное гематологическое общество.
7. **Лапин В.А.** врач-гематолог ГБУЗ ЯО Областная клиническая больница, Ярославль, главный гематолог Ярославской области, Национальное гематологическое общество.
8. **Михайлова Е.А.** д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва, Национальное гематологическое общество.
9. **Паровичникова Е.Н.** д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва, Национальное гематологическое общество.
10. **Савченко В.Г.** академик, д.м.н., профессор, Генеральный директор ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва, Национальное гематологическое общество.
11. **Самойлова О.С.** к.м.н., заведующая отделение гематологии ГБУЗ Нижегородской области Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко, Нижний Новгород, Национальное гематологическое общество.
12. **Троицкая В.В.** к.м.н., заведующая научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва, Национальное гематологическое общество.
13. **Фидарова З.Т.** к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва, Национальное гематологическое общество.

**Блок по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток**

1. **Дроков М.Ю.,** к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
2. **Васильева В.А.,** к.м.н., заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
3. **Власова Ю.Ю.,** к.м.н., зав. отделением транспантации костного мозга для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
4. **Грицаев С.В.,** д.м.н., руководитель Республиканского центра ТКМ ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России
5. **Зарицкий А.Ю.,** д.м.н, профессор, директор института гематологии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова
6. **Зюзгин И.С.,** заведующий отделением гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
7. **Капорская Т.С.,** к.м.н., зав. отделением гематологии с блоком трансплантации костного мозга ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»
8. **Климко Н.Н.,** д.м.н, профессор заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им.И.И. Мечникова.
9. **Константинова Т.С.,** 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
10. **Кузьмина Л.А.,** зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
11. **Минаева Н.В.,** зам. директора по лечебной работе ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России
12. **Моисеев И.С.**, д.м.н., зам. директора по науке НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
13. **Морозова Е.В.,** к.м.н., руководитель отдела гематологии, онкологии и трансплантации для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
14. **Моторин Д.В.,** к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии №2, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
15. **Петрова Г.Д.,** к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ "НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина" Минздрава России,
16. **Попова М.О.,**  к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
17. **Эстрина М.А.,** к.м.н., зав. отделением клинической трансфузиологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Конфликт интересов**: авторы не имеют конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория клинических рекомендаций:**

1. Врачи-гематологи;
2. Врачи- онкологи;
3. Врачи- терапевты.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

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

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных КИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, 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 А2.2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематический обзор рандомизированных КИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ 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 А2.3.** 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) |

**Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации, регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:**

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте Национального гематологического общества с целью широкого обсуждения и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**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.

Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

## Приложение А3.1. Протокол применения АТГ\*\* при АА № 1

|  |  |
| --- | --- |
| **За 2 дня до начала терапии АТГ** | |
| Ко-тримоксазол\*\* | 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 960 мг 3 раза в неделю (при этом режиме дозирования расчет суточной дозы препарата проводят по триметоприму 2,5—5 мг/кг в сутки и разделяют ее на 2 приема в день) в течение 3 недель |
| Преднизолон\*\* | 30 мг в сутки внутрь |
| Препараты кальция | 500-1000 мг/сут эквивалентно элементарному кальцию, таблетки, в течение 4 недель |
| **Ежедневно в течение 5 дней** | |
| лошадиный #АТГ1\*\* | 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов3 |
| Глюкокортикостероиды | Преднизолон\*\*, 60 мг, или Метилпреднизолон\*\*, 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ\*\*) |
| Противоаллергическое средство – Н1-гистаминовых рецепторов блокатор | 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после #АТГ\*\*) в соответствии с зарегистрированными показаниями |
| **Трансфузионная терапия** | |
| Донорские тромбоциты | Тромбоконцентрат, при тромбоцитах менее 20,0 х 109/л и при геморрагическом синдроме ежедневно |
| Донорские эритроциты | Эритроцитная масса, при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день |

|  |
| --- |
| С 14-го дня курса4 (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы преднизолона\*\*,принимаемого внутрь,до полной отмены на 21—24-й день. |

*1 Перед первым введением #АТГ\*\* проверяется индивидуальная чувствительность пациента к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.*

*2 При отсутствии тяжелых инфекционных осложнений в течение 2-3-х месяцев перед началом ИСТ возможно использование 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней.*

*3 Суточная доза препарата вводится в 1200—1500 мл физиологического раствора (раствор хлорида натрия\*\*).*

*4 Первый день курса — день первого введения #АТГ\*\*.*

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

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

*Показания для проведения алло-ТГСК* [127]*:*

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* [127]*:*

* 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 Г2 и Г3).
* Оценка статуса кандидата в реципиенты согласно определению индекса Карновского и ECOG (приложение Г1)
* Оценка психологического статуса, отсутствие обострения психических заболеваний.
* Оценка функционального состояния почек: концентрация креатинина сыворотки < 177 мкмоль/л (< 2 мг/дл) или клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 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* [127]*:*

* 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* [127]*:*

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

*Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК* [127]*:*

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* [127]*:*

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* [127]*:*

* Оценка статуса кандидата в доноры согласно определению индекса Карновского и ECOG-ВОЗ (приложение Г1).
* Стандартный возраст кандидата в доноры 18–75 лет. В отдельных случаях в качестве доноров могут выступать несовершеннолетние сиблинги. Решение о допуске на донацию в данном случае принимается родителями в соответствии с действующим законадательством РФ.
* Адекватное психологическое состояние (юридическая дееспособность).
* Наличие HLA-типирования: для родственных — не менее чем по средне-низкому разрешению, для неродственных — по высокому разрешению. Окончательные требования к разрешению типирования остаются на усмотрение трансплатационного центра, в котором проводится алло-ТГСК.
* Оценка статуса по гемотрансмиссивным инфекциям (ВИЧ, вирусные гепатиты с дополнительными маркерами и ПЦР, сифилис) и герпес-вирусам (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр).
* Наличие результатов обследования.

*Дополнительные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК* [127]*:*

* 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* [127]

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* [127]*:*

* 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* [127]*:*

* 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* [127]*:*

* 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 А3.3. Инфузионная терапия у гематологических пациентов

Особое место в сопроводительной терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями занимает инфузионная терапия (ИТ). Она используется почти у всех пациентов, находящихся на стационарном лечении. Однако некорректное ее применение может приводить к тяжелым осложнениям. Инфузионные растворы должны рассматриваться как лекарственные препараты со своими показаниями и противопоказаниями. Необходим обоснованный выбор типа раствора, его количества и темпа введения. Несмотря на накопленный опыт использования ИТ (первое сообщение о применении внутривенной инфузии раствора солей у больных холерой появилось почти 200 лет назад), концепции и схемы ИТ продолжают развиваться.

ИТ в гематологии используется для решения таких задач, как создание гемоделюции и форсированного диуреза для профилактики синдрома лизиса опухоли, возмещение жидкостных потерь в результате диареи, лихорадки, сепсиса, кровотечения, депонирования в полостях организма и коррекция электролитных расстройств.

*Виды инфузионных растворов*

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

*Изотонический 0,9% раствор натрия хлорида (0,9% NaCl),* который исторически принято было называть физиологическим, таковым не является. Это связано с его высокой концентрацией ионов натрия 154 ммоль/л и хлорида 154 ммоль/л, что выше, чем в плазме здорового человека (см. таб. 1), и с отсутствием буфера. Поэтому инфузия изотонического раствора хлорида натрия может привести к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу с развитием хлорид-индуцированного спазма почечных капилляров с последующей острой почечной недостаточностью [128][128][128][128][1].

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

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

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

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

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

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

Таблица 1. Кристаллоидные растворы

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Компоненты** | **Плазма** | **0,9% NaCl** | **Рингер-лактат** | **Плазмалит** |
| Натрий (ммоль/л) | 135-145 | 154 | 130 | 140 |
| Хлорид (ммоль/л) | 98-106 | 154 | 109 | 98 |
| Калий (ммоль/л) | 3,5-5,0 | - | 4 | 5 |
| Кальций (мг/дл) | 3,0-4,5 | - | 4 | - |
| Магний (ммоль/л) | 0,7-1,2 | - | - | 3 |
| Буфер (ммоль/л) | HCO-3  (22-28) | - | Лактат (28) | Ацетат (27)  Глюканат (23) |
| Осмолярность (мОсм/л) | 290 | 308 | 273 | 295 |

*Показания к проведению инфузионной терапии*

Основными показаниями для инфузионной терапии у пацментов с онкогематологическими заболеваниями (лейкозы, лимфомы) являются:

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

*Выбор инфузионных растворов* [129]

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

Коллоидные растворы (такие как раствор альбумина), используются в сочетании с кристаллоидными для коррекции гиповолемии. Допустимо использовать только кристаллоидные растворы для коррекции гиповолемии легкой степени.

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

Объем инфузионной терапии определяется клиническими показаниями.

*Алгоритм действия врача*

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

## Приложение А3.4. Парентеральное питание у гематологических пациентов

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

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

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

Пациенты после ТГСК могут испытывать алиментарную нутритивную недостаточность в связи с прекращением приема пищи при наличии выраженного болевого синдрома слизистой полости рта (мукозит) или развитием реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) с поражением кишки и выраженным диарейным синдромом. В этих случаях пероральное и энтеральное питание противопоказано или затруднено и ПП является основным источником доставки нутриентов. Аналогичные изменения и показания к ПП могут так же наблюдаться при проведении химиотерапии и иммуносупрессивной терапии, в период миелотоксического агаранулоцитоза или гранулоцитопении при развитии язвенно-некротического стоматита или некротической энтеропатии.

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

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

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

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

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

*Компоненты парентерального питания*

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

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

ПП может быть как полным, то есть обеспечивать все энергетические и нутритивные потребности пациента, так и неполным (смешанным), когда потребность в питании удовлетворяется как пероральным, так и парентеральным питанием, например во время восстановления после перерыва в приеме пищи.

Существует две схемы парентерального питания:

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

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

*Методика проведения ПП:*

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

*Принятие решения о начале ПП.*

Перед началом ПП необходимо убедиться, что причины, побуждающие начать нутритивную поддержку, не могут быть устранены в первые сутки. К ним относятся: рвота, как побочный эффект химиотерапии; умеренный болевой синдром при мукозите, который может быть устранен анальгетической терапией; диарея, не связанная с некротической энтеропатией, или РТПХ с поражением кишечника. Перед началом ПП должны быть предприняты попытки медикаментозной коррекции данных состояний с целью возобновления перорального приема пищи. Следующим этапом следует оценить возможность начала энтерального (зондового) питания, например, у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При отсутствии альтернатив и наличии показаний начинают ПП, предварительно оценив метаболический статус пациента (определение индекса массы тела, оценка жидкости в плевральных, перитонеальной полостях, отечного синдрома с целью определения истинного веса без учета избыточной жидкости в организме) и определив исходные показатели общего белка, альбумина, липидного профиля, электролитный состав крови, концентрацию глюкозы, функции почек и печени. На основании этого рассчитывается суточная потребность в калориях из расчета 25-30 ккал/кг (вес без учета жидкости в полостях)/ сутки. Более точно потребность в калориях можно рассчитать с учетом потери массы тела и суточным азотистым балансом (см. табл.1).

*Показания для проведения ПП* [130]*:*

1. Невозможность проведения перорального или энтерального питания более 72 часов;
2. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность (индекс массы тела менее 19 кг/м2), которая не может быть полностью корригирована пероральным или энтеральным питанием;
3. Кишечная недостаточность или тяжелая диарея (> 500 мл/сутболее 3 суток);
4. Реакция трансплантат против хозяина с поражением кишечника с признаками тяжелой энтеропатии (диарея, кровоточивость);
5. Тяжелый мукозит (с прекращением перорального питания);
6. Тяжелый панкреатит;
7. Кишечная непроходимость;
8. Гастростаз или обструкция пилорического отдела желудка;
9. Критические состояния (шок, острая дыхательная недостаточность, проведение ИВЛ), когда невозможно проводить парентеральное питание;
10. Наружный свищ тонкой кишки.

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

*Противопоказания для ПП*[130]*:*

1. Возможность полноценного восполнения нутритивного дефицита перорально или энтерально;
2. Терминальное состояние пациента (относительное противопоказание);
3. Рекомендуется воздержаться в первые 48 часов после развития септического шока от парентерального питания.

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

*Осложнения проведения ПП:*

1. Осложнения связанные с катетеризацией центральных вен:

* + Инфекционные;
  + Тромботические;
  + Геморрагические;
  + Воздушная эмболия;
  + Пневмоторакс.

2. Метаболические осложнения:

* Гипергликемия;
* Водно-электролитные нарушения;
* Гипертриглицеридемия;
* Повышения концентрации азота мочевины;
* Повышение активности печеночных трансаминаз.

3. Дисфункция органов пищеварительной системы:

* Холестаз, холецистит;
* Гипотрофия стенки кишечника;
* Жировой стеатоз печени;
* Острый панкреатит (особенно в случае с сочетанием с врожденной гипертриглицеридемией)

4. Аллергические реакции на компоненты парентерального питания.

5. Образование преципитатов (солей) в случае несовместимых инфузий с ПП.

6. Токсические эффекты витаминных комплексов (аккумуляция жирорастворимых витаминов A,D,E,K).

7. Синдром возобновления питания или рефидинг-синдром.

*Алгоритм действия врача* [130]*:*

1. *Сосудистый доступ.* После принятия решения о начала ПП с учетом показаний и противопоказаний решается вопрос об обеспечении сосудистого доступа *(см. Приложение «Сосудистый доступ у гематологических пациентов»),* которыйустанавливается врачом-реаниматологом. При планировании ПП более 5 дней рекомендуется установка центрального венозного катетера. При проведении ПП менее 5 дней, при наличии смесей для парентерального питания с осмолярностью менее 900мОсмоль/л, возможно использование периферического сосудистого доступа.

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

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

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

Азотистый баланс (АБ) можно рассчитать по формуле:

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

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

4. *Начало введения ПП в первые сутки*. При нахождении больного в круглосуточном стационаре ПП вводится непрерывно в течении 24 часов. В первые сутки вводят 50% объема от требуемой пациенту калорийности с увеличением на 25% в последующие 2 суток. Для нутритивной поддержки больных в дневных стационарах возможен циклический режим: введение 8-12 часов (не более 50% объема от требуемой пациенту калорийности). Производители парентерального питания также рекомендуют постепенно увеличивать скорость до целевой в первые 30 минут введения ПП.

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

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

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

*8.Лабораторные исследования во время проведения ПП:*

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

*9.Регулярные обследования во время проведения ПП:*

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

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

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

*Особые указания*

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

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

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

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

*Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)*

Необходимые исследования до трансфузии

Всем гематологическим пациентам при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе AB0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию. После первичного определения группы крови образец крови больного направляется в клинико-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, где проводят следующие подтверждающие исследования, c внесением в медицинскую документацию:

1. определение группы крови по системе AB0 и резус-принадлежности;
2. определение антигена K;
3. скрининг аллоиммунных антител с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов;
4. определение антигенов эритроцитов C, c, E, e. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов C, c, E, e, K, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов C, c, E, e, K считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

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

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе AB0, резус-принадлежности и K. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов C, c, E, e, СW.

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

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

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

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

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

Показания к переливанию ЭСК

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

Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери

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

*Трансфузии концентрата тромбоцитов*

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет 10х109/л при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например, установка центрального венозного катетера (ЦВК), являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови 20-30х109/л и ниже, а перед люмбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до 50х109/л.

При некоторых гематологических заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском геморрагических осложнений, пороговый уровень тромбоцитов должен быть увеличен. Так, у всех пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) пороговый уровень тромбоцитов увеличен до 50х109/л, поскольку ОПЛ характеризуется тяжелым геморрагическим синдромом и избыточным активированным фибринолизом; у беременных пациенток с другими опухолевыми гематологическими заболеваниями пороговый уровень тромбоцитов составляет 30х109/л.

Переливание тромбоцитов не показано при тромбоцитопении иммунного генеза, за исключением случаев, когда оно необходимо по жизненным показаниям при развившемся кровотечении. При тромбоцитопатиях трансфузия тромбоцитов также рутинно не показана, и осуществляется только в неотложных ситуациях: при массивных кровотечениях, операциях, родах.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с профилактической целью приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показание | Количество тромбоцитов в периферической крови | Примечания |
| Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза | Менее 10  109/л | При синдроме повышенного потребления тромбоцитов\* данный порог необходимо повысить |
| Установка ЦВК | Менее 30  109/л | - |
| Люмбальная пункция | Менее 50  109/л | - |
| Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства | Менее 50  109/л | Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется массой тела пациента, а количество трансфузий — объемом операции |
| Беременные | Менее 30  109/л | - |
| Пациенты с ОПЛ | Менее 50  109/л | - |
| ДВС-синдром | Менее 50  109/л | Как часть основной терапии ДВС- синдрома |

\* Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с лечебной целью.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. 2).

Таблица 2. Шкала кровотечений по ВОЗ

|  |
| --- |
| 1 степень (не требует трансфузии) |
| Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта  Петехии менее 2 мм  Пурпура менее 2,54 см в диаметре  Экхимозы (очаги менее 10 см в диаметре)  Ротоглоточные кровотечения  Кровоизлияния в конъюнктиву  Носовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательства  Аномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки) |
| 2 степень (в основном не требуют трансфузии) |
| Экхимозы (более 10 см в диаметре)  Гематомы  Носовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампонады  Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения  Аномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки)  Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровью  Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния |
| 3 степень (требуют трансфузии) |
| Мелена  Рвота с кровью  Кровохарканье  Гематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания  Аномальные маточные кровотечения  Стул с кровью  Носовое кровотечение  Ротоглоточное кровотечение  Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани |
| 4 степень (требуют трансфузии) |
| Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зрения  Нефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикой  Фатальные кровотечения вне зависимости от источника |

Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета 50-70х109 тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или 200-250х109 тромбоцитов на 1м2 поверхности тела реципиента.

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

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов

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

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

Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил 10х109/л от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ):

СПТ = (АПТ х площадь поверхности тела, м2) / количество перелитых тромбоцитов х 1011

Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 час составил > 7,5 РЕ, а СПТ через 24 ч > 4,5 РЕ. В случае неэффективности трансфузий необходимо определить возможные причины. При возникновении рефрактерности к трансфузиям или наличия в анамнезе посттрансфузионных реакций и осложнений показан индивидуальный подбор тромбоцитов донора, применение плазмафереза (см. Приложение «Лечебный цитаферез и плазмаферез при гематологических заболеваниях»).

*Трансфузии СЗП*

Показания к переливанию СЗП:

* Экстренная реверсия действия непрямых антикоагулянтов (варфарин); переливают СЗП из расчета 5—8 мл/кг.
* Коррекция дефицита известного фактора свертывания, для которого нет в наличии специфического концентрата. Для достижения 30% концентрации факторов в плазме необходимо переливать СЗП в количестве 10—15 мл/кг.
* Коррекция геморрагического синдрома при увеличении (> 1,5 раз по сравнению с нормой) ПВ или АЧТВ.
* Возмещение объема при проведении плазмафереза.
* Дефицит антитромбина III в ходе терапии аспарагиназой. СЗП вводят в дозе 3—3,5 мл/кг/сут.
* Ингибиторная форма гемофилии A и массивные кровопотери. Показано переливание криосупернатантной плазмы (плазма со сниженной концентрацией фактора VIII).

Показания к переливанию криопреципитата

* Операции или роды у пациентов с болезнью Виллебранда (при отсутствии эффекта десмопрессина).
* Гипофибриногенемия (< 1 г/л).
* Болезнь Виллебранда с геморрагическими осложнениями.
* Периоперационный период или массивные кровотечения при уровне фибриногена < 1,5 г/л.

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

Качество компонентов крови, применяемых при сопроводительной терапии гематологических пациентов

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

* Лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до 1 х 106 клеток.
* Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентегновское излучение в дозе 25—50 Гр).
* Ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов.
* После исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.
* С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:
* Инактивация патогенов в концентрате тромбоцитов.
* Применение добавочных растворов для замещения донорской плазмы в концентрате тромбоцитов.
* Расширение спектра тестируемых маркеров вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус гепатита B, T-лимфотропный вирус человека и другие).

Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией приведены в табл. 3.

Таблица 3. Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией (переливанием) компонентов донорской крови

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Реакция (осложнение) | Причина | Лечение | Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования\* |
| Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких (синдром TACO, от transfusion associated circulatory overload) | Перегрузка объемом | Симптоматическая терапия отека легких |  |
| Острое обусловленное трансфузией повреждение легких (синдром TRALI, от transfusion-related acute lung injury) | Наличие донорских антилейкоцитарных антител в крови реципиента | Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, по 4—8 мг)  Симптоматическая терапия отека легких | Обязательные: рентгенография органов грудной клетки  Дополнительные: тесты на антилейкоцитарные антитела и антитела к нейтрофилам в сыворотке |
| Одышка, связанная с трансфузией (синдром TAD, от transfusion-associated dyspnea) | Острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся в течение 24 часов после трансфузии | Симптоматическая терапия |  |
| Аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок и др.) | Крапивница: наличие антител к белкам плазмы | Антигистаминные препараты (клемастин, 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием) |  |
| Анафилактический шок: первичный иммунодефицит IgA у реципиента | Противошоковая терапия | Дополнительные: оценка уровня сывороточного IgA у реципиента |
| Пострансфузионная артериальная гипотония (HTR, от post-transfusion hypotension) | Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина | Симптоматическая терапия, в тяжелых случаях — применение вазопрессоров |  |
| Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (FNHTR, от febrile non-hemolytic transfusion reaction) | Секреция цитокинов иммунокомпетентными клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38С | Антигистаминные препараты (клемастин 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием)  Наркотические анальгетики (промедол 2%, 2 мл)  Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) | Обязательные: бактериологическое исследование крови  Дополнительные: определение антилейкоцитарных антител, антитромбоцитарных антител, антител к нейтрофилам в сыворотке |
| Острый гемолиз (AHTR, от acute hemolytic transfusion reaction) | Иммунная реакция: наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (ABO, резус-фактор и другая несовместимость) | Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг)  Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза  Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи  При неэффективности консервативной терапии или анурии —плазмаферез и гемодиализ | Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию  Дополнительные: прямая проба Кумбса, оценка химеризма эритроцитов в периферической крови реципиента |
| Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами | Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию |
| Отсроченный гемолиз (DHTR, от delayed hemolytic transfusion reaction) | Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора  Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии | Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг)  Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза  Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи  При неэффективности консервативной терапии или анурии —плазмаферез и гемодиализ | Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию; прямая проба Кумбса  Дополнительные: выявление антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью |
| Отсроченная серологическая трансфузионная реакция (DSTR, от delayed serologic transfusion reaction) | Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок от 24 ч до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела |  | Обязательные: прямая проба Кумбса |
| Посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (TA-GVHD, от transfusion-associated graft-versus-host-disease) | Введение иммунокомпетентных клеток донора (T-лимфоцитов) иммунокомпрометированному реципиенту приводит к их пролиферации и дифференцировке в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены I и II классов (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг)  Характерны кожная эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией  Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии | Глюкокортикоиды | Обязательные: общий и биохимический (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень билирубина) анализ крови, коагулограмма (уровень фибриногена), биопсия кожи с гистологическим исследованием (при наличии кожной эритемы)  Дополнительные: исследование химеризма лейкоцитов; УЗИ брюшной полости |
| Пострансфузионная пурпура (PTP, от post-transfusion purpura) | Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-HPA) через 5—12 дней после трансфузии, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом | Глюкокортикоиды | Обязательные: общий анализ крови, выявление антилейкоцитарных аллоантител (анти-HLA) в сыворотке  Дополнительные: выявление антитромбоцитарных антител (анти-HPA) в сыворотке |
| Другие | Септический шок при переливании инфицированного компонента крови | Антибактериальная терапия широкого спектра действия, противошоковая терапия | Обязательные: бактериологическое исследование крови |
| Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов | Комплексообразующие средства (деферазирокс, 15—20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием) | Обязательные: определение уровня ферритина в сыворотке (не должен превышать 1000 мкг/л) |

\* Контейнер с компонентом крови, при трансфузии которого возникла реакция или осложнение, передается в установленном порядке для оценки параметров качества и безопасности.

Степень тяжести посттрансфузионных реакции и осложнений можно определить по шкале, приведенной в табл. 4.

Таблица 4. Шкала степени тяжести реакции или осложнения

|  |  |
| --- | --- |
| Категория | Определение |
| 0 | Реакции и осложнений нет |
| 1 | Легкой степени: температура < 38C, другие незначительные симптомы, без долгосрочных патологических последствий. Не требует терапевтического вмешательства |
| 2 | Средней степени: симптомы, требующие терапевтического вмешательства, стабильные гемодинамические и вентиляционные показатели, возможны долгосрочные последствия (например, аллосенсибилизация в качестве причины рефрактерности к трансфузиям) |
| 3 | Тяжелой степени (непосредственная угроза жизни реципиента): нестабильные гемодинамические и вентиляционные показатели |
| 4 | Смерть от осложнения, выявленного в первые 24 часов после трансфузии |

*Премедикация перед проведением трансфузии компонентов донорской крови*

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация. Алгоритм выбора премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови приведен в табл.5.

Таблица 5. Выбор премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях | Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии | Премедикация перед предстоящей трансфузией |
| **А. Пациент без трансфузий донорской крови и/или её компонентов в анамнезе** | | |
| - | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| **Б. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов без реакций или осложнений в анамнезе\*** | | |
| - | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| **В. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов с реакциями или осложнениями на в анамнезе** | | |
| 1. **Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести** | | |
| 1. Аллергические реакции легкой степени | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. Аллергические реакции средней тяжести (протекающие без нарушений гемодинамических и вентиляционных показателей) | Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее) | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. Тяжелые аллергические реакции (протекающие с нарушением гемодинамических и вентиляционных показателей) | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно.  Возможно разовое применение глюкокортикостероидов\*\* (следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу).  Уменьшение скорости трансфузии. |
| 1. **Однократная гипертермическая фебрильная негемолитическая реакция (ФНР) в анамнезе** | | |
| 1. Однократная ФНР в анамнезе | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. **Многократные (≥2) гипертермические фебрильные негемолитические реакции (ФНР) в анамнезе** | | |
| 1. Протекающие без потрясающего озноба | Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно.  При сохраняющихся ФНР, несмотря на добавление антигистаминных препаратов, дополнительно за 60 минут до трансфузии ввести 250-650 мг парацетамола в 250 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (не рекомендовано у пациентов с нейтропенией, глубокой тромбоцитопенией). |
| Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее) | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. Протекающие с потрясающим ознобом | Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. В случае сохранения тяжелых реакций возможно дополнительное введение 0,5-1 мл 2% промедола в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (до или параллельно с трансфузией).  Возможно разовое применение глюкокортикостероидов\*\* (следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу).  Уменьшение скорости трансфузии. |
| Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее) | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. **Отсроченная серологическая трансфузионная реакция:**   установленное наличие антиэритроцитарных антител: положительная непрямая проба Кумбса при определении индивидуальной совместимости крови донора и реципиента в лаборатории иммуногематологии или если таковая не проводилась, ЛИБО предполагаемое - при эритроцитарном химеризме | | |
| Отсроченная серологическая трансфузионная реакция | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. |
| 1. **Острый или отсроченный иммунный гемолиз** | | |
| 1. Гемолиз в анамнезе (клинических признаков гемолиза в настоящее время нет) | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. Активный гемолиз (признаки гемолиза сохраняются) | Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 250-500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно.  При высоком риске дальнейшего усиления иммунного гемолиза следует индивидуально рассмотреть возможность введения глюкокортикостероидов\*\*, ритуксимаба. |
| Концентрат тромбоцитов, свежезамороженная плазма, криопреципитат, криосупернатант | 10 мл 10% кальция глюконата в 500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. **Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»** | | |
| Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина» | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. **Посттрансфузионная пурпура:**   наличие антилейкоцитарных и (или) специфических антитромбоцитарных антител, рефрактерность к трансфузиям тромбоцитсодержащих сред | | |
| Посттрансфузионная пурпура | Индивидуально подобранный концентрат тромбоцитов методом адгезии на твердой фазе / в лимфоцитотоксическом тесте | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| Концентрат тромбоцитов с невозможностью проведения индивидуального подбора | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно.  Индивидуально рассмотреть возможность разового введения глюкокортикостероидов\*\* с целью снижения дальнейшей аллоиммунизации и уменьшения выраженности возможной посттрансфузионной реакции или осложнений на данную трансфузию (следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу). |
| Другие компоненты донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |

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

* Иммунные:

1. Обусловленное трансфузией острое повреждение легких
2. Обусловленная трансфузией одышка

* Неиммуные:

1. Обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка
2. Посттрансфузионная гипертензия
3. Острый неиммунный гемолиз
4. Септический шок
5. Хроническая перегрузка железом

\*\* Решение вопроса о введении глюкокортикостероидов и выбор дозы зависит от выраженности посттрансфузионной реакции или осложнения в анамнезе, степени тяжести сопутствующей патологии – инфекционные осложнения (особенно в период глубокой нейтропении), сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие. Глюкокортикостероидные препараты в эквивалентных дозировках, применяемые в качестве премедикации перед трансфузией: 10-50 мг преднизолона, либо 2-6 мг дексаметазона, либо 25-100 мг гидрокортизона, либо 62,5-250 мг метилпреднизолона.

*Лечебный плазмаферез в терапии рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов*

Если с помощью индивидуального подбора донорских тромбоцитов не удаётся получить достаточный прирост тромбоцитов и клинический эффект от трансфузий концентрата тромбоцитов, то для улучшения эффективности индивидуального подбора пары «донор-реципиент» к терапии добавляют процедуры плазмафереза. В основе развивающейся рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов лежит аллосенсибилизация реципиента лейкоцитарными и тромбоцитарными антигенами донорских клеток крови. В этом случае целью проведения ПА является уменьшение концентрации циркулирующих аллоантител и иммунных комплексов.

Для преодоления рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов в большинстве случаев достаточно провести 5-6 процедур (от 2 до 15 процедур) ПА в сочетании с индивидуальным подбором тромбоцитов.

* ПА проводятся 2-3 раза в неделю с интервалом 2-3 дня.
* Объём удаляемой плазмы: за одну процедуру удаляется 0,5 ОЦП, в среднем 1500 мл (1000 – 2000 мл).

С целью предупреждения дополнительной аллоиммунизации антигенами донорских клеток крови и белками донорской плазмы замещение объёма удалённой плазмы проводится 5%, 10%, 20% раствором альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.

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

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

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

1. При наличии глубокой тромбоцитопении (≤ 20х109/л) перед началом проведения процедуры ПА необходимо провести трансфузию 4 – 6 доз тромбоцитов, заказать концентрат тромбоцитов для трансфузии после окончания процедуры ПА.
2. После проведённой процедуры ПА уровень общего белка плазмы должен быть ≥ 50г/л; если уровень общего белка плазмы будет меньше, то требуется дополнительное введение альбумина.
3. После каждых 2 – 3 процедур ПА необходим контроль уровня сывороточного белка и коагулограммы для исключения дефицита факторов свёртывания крови и развития геморрагического синдрома. При сохранении дефицита факторов свёртывания крови замещение объёма удалённой плазмы надо проводить СЗП + р-ром 5% альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.
4. Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка ≥ 65г/л

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

Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% составляет 2:1 при уровне общего белка ≤ 55г/л:

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

С целью профилактики цитратной реакции на каждый 1л СЗП вводится внутривенно 5мл раствора кальция глюконата 10% или 5мл раствора кальция хлорида 10%.

При наличии негемолитической посттрансфузионной реакции на трансфузии СЗП перед процедурой необходима премедикация (антигистаминные препараты, 10% раствор кальция глюконата 10 мл).

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

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

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

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

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

*Показания к выполнению пункционного (аспирационного) исследования костного мозга* [131]

* 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)* [131]

* 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* [131]

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* [131]

* 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* [131]

* 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 [132].

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)* [131]

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* [131]

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

## Приложение А3.7. Обеспечение сосудистого доступа

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

Выделяют следующие особенности сосудистого доступа в гематологии: необходимость только внутривенного введения многих лекарственных препаратов, массивность инфузионных программ сдавление крупных венозных сосудов увеличенными лимфатическими узлами и/или опухолевой массой, как с внутригрудным, так и с внутрибрюшным поражением, что значительно затрудняет задачу обеспечения сосудистого доступа [133], высокий риск геморрагического синдрома (врожденные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопения), тромбоза, большая продолжительность лечения. В общей сложности, в надежном сосудистом доступе онкогематологические пациенты нуждаются от нескольких месяцев до года, как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Использование с этой целью периферического венозного доступа неприемлемо, поскольку большинство вводимых растворов обладает раздражающим действием (везиканты, ирританты, эксфолианты) и экстравазация таких препаратов в подкожную клетчатку может привести к ее некрозу [134]. Помимо этого, у многих больных вследствие проводимой ранее химиотерапии нередко отсутствуют доступные периферические вены.

*Показания к катетеризации центральных вен.*

* ограниченный доступ к периферическим венам,
* необходимость проведения химиотерапии или парентерального питания, массивная инфузионная терапия,
* необходимость мониторинга гемодинамики (центральное венозное давление),
* необходимость мониторинга давления в легочной артерии,
* установка кардиостимулятора,
* необходимость проведения заместительной почечной терапии.

*Противопоказания к катетеризации центральных вен*

* Абсолютные:
  + воспаление в планируемом месте доступа
  + недавно проведенное оперативное вмешательство в месте доступа
* Относительные
  + выраженный геморрагический синдром (вследствие тромбоцитопении, гипофибриногенемии, наследственных или приобретенных коагулопатий).

*Тромбоцитопения* – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более 20 х 109/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены под контролем ультразвука без использования дилататора, может быть безопасной даже при количестве тромбоцитов менее 20 х 109/л.

*Плазменная концентрация фибриногена* ассоциируется с геморрагическими осложнениями при установке ЦВК: она значимо ниже у больных с геморрагическими осложнениями, чем без осложнений [135].

*Типы катетеров*

*ЦВК* – это полая трубка, устанавливаемая в одну из центральных вен. ЦВК изготавливаются из различных материалов, имеют разный диаметр. ЦВК могут быть оснащены клапанами на разных концах, или камерой на проксимальном конце, а также иметь один или несколько просветов, для возможности проведения одновременных инфузий несовместимых между собой растворов.

*Нетуннелируемые катетеры*

Это полиуретановые устройства длиной от 20 до 30 см и с внешним диаметром до 8 Fr, а в случае с катетером для проведения гемодиализа 12 Fr, которые имплантируются путем чрескожной пункции вены (внутренней ярёмной, подключичной, подмышечной или бедренной вены), с позиционированием дистального конца катетера у кава-атриального соединения. Использование в амбулаторных условиях не рекомендуется, так как риск инфицирования или случайного повреждения/удаления у них выше, по сравнению с другими типами катетеров, вследствие того, что они не туннелированы и удерживаются на месте фиксирующим швом или при помощи устройства бесшовной фиксации на коже у места пункции [136]. Существуют версии катетеров с антимикробными или антисептическими покрытиями. Применение катетеров с покрытием требует дальнейшего изучения, так как не раскрыты вопросы антибиотикорезистентности.

*Туннелируемые катетеры*

Туннелируемые катетеры – это имплантируемые катетеры, у которых при помощи подкожного туннеля разнесены места пункции вены и выхода на кожу. Внутри туннеля катетер имеет манжету, которая, врастая в окружающие ткани, фиксирует катетер в туннеле и препятствует распространению инфекции [137].

Туннелируемый тип катетера предпочтительнее нетуннелируемого, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии в течение более 3 недель, особенно у онкогематологических пациентов [138].

*Порт-системы*

Полностью имплантируемые венозные устройства доступа используются для обеспечения долгосрочного центрального венозного доступа при проведении химиотерапии, парентерального питания, обеспечения возможности профилактического введения фактора свёртывания при наследственных коагулопатиях, например, гемофилии. Порт-системыполностью скрыты от внешней среды под кожей, их наличие никак не влияет на физическую активность пациентов и считается, что порт-система – это наименее подверженный инфицированию тип ЦВК [139].

В настоящее время существует множество модификаций порт-систем, в т.ч. МРТ совместимые модификации и изделия, обладающие высокой пропускной способностью, позволяющие проводить введение контрастных веществ с использованием автоматических устройств.

*Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры.*

Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры (ПИЦВК) – это катетеры для долговременного центрального венозного доступа, которые устанавливают через одну из периферических вен руки в центральную вену. ПИЦВК изготавливаются из силикона или полиуретана, они могут быть одно-, двух- и трехпросветными, их диаметр различный, от 3 Fr до 7 Fr. ПИЦВК используют для проведения терапии (химиотерапия, гемостатическая терапия и т.д.), в среднем, от 6 мес. до 1 года и рассматривают как вариант центрального венозного доступа, который может использоваться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, как ежедневно, так и периодически, обеспечивая пациенту безопасность и комфорт [140][141]. ПИЦВК имеют ряд преимуществ перед обычными ЦВК. При их установке исключен риск пневмоторакса и гемоторакса, пациенты отмечают больший комфорт, иногда предпочитают по косметическим причинам. Важным преимуществом ПИЦВК является и меньшее количество инфекционных осложнений. ПИЦВК практически незаменимы при наличии выраженного геморрагического синдрома.

*Диализные катетеры.*

Отдельное место занимают так называемые диализные катетеры, то есть катетеры, которые используются для проведения заместительной почечной терапии, а также процедур плазмафереза и лейкоцитафереза, сбора гемопоэтических стволовых клеток. Связано это с большим диаметром катетера, а также особенностями строения дистального конца катетера. Они устанавливаются на время формирования (“созревания”) фистулы или протеза у больных с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе или в качестве единственного сосудистого доступа при наличии тяжелой сердечной недостаточности.

*Осложнения катетеризации центральных вен*

*К ранним осложнениям* относят возникшие во время проведения манипуляции:

* ранение магистральных артерий,
* развитие гематомы в месте пункции сосуда
* развитие пневмоторакса, гемоторакса,
* ранение грудного лимфатического протока,
* повреждение нервных сплетений,
* неправильная установка катетера

*Поздние осложнения,* возникающие во время или после эксплуатации катетера, бывают тромботическими, стенотическими и инфекционными.

Под катетер-ассоциированным тромбозом (*КАТ)* понимают сочетание клинических и инструментальных признаков тромбоза.

* Клинические признаки: гиперемия кожи, отек подкожной клетчатки и боль, усиление подкожного сосудистого рисунка на стороне установки катетера, нарушение проходимости катетера, истечение жидкости по каналу катетера при проведении инфузии.
* Инструментальные признаки: выявление при *УЗИ* гиперэхогенного образования в месте установки катетера, полностью или частично перекрывающего просвет сосуда, препятствующее смыканию стенок вен при компрессии датчиком, полное или частичное отсутствие кровотока при УЗИ в допплеровском режиме, появление турбулентного тока крови; дефекты контрастирования сосудов при *КТ-ангиографии или прямой ангиографии*.

Тромботические осложнения, ассоциированные с ЦВК, можно разделить на три вида:

* «фибриновый чехол»,
* обструкция катетера
* пристеночный или обтурирующий внутрисосудистый тромбоз.

Бессимптомные КАТ более распространены, но их клиническое значение не ясно. Частота выявления КАТ колеблется, по разным данным, от 5% до 12-14% [142,143]. Факторы, предрасполагающие к развитию КАТ, разделяют на три группы:

1. связанные с пациентом (пол, возраст, наличие опухолевого заболевания, тромбофилии);
2. связанные с катетером (большой диаметр, материал катетера, т.е. «жесткий» катетер);
3. связанные с лечением (химиотерапия, парентеральное питание и введение других раздражающих веществ).

Наличие опухолевого заболевания увеличивает риск тромбоза.

Важную роль в формировании КАТ имеет соотношение диаметра катетера к диаметру вены, которое не должно превышать 1/3, иначе происходит дополнительная травма эндотелия [144]. При сравнении силиконовых и полиуретановых катетеров, установленных в вены плеча, значимой разницы в частоте развития КАТ не выявили, но отмечен факт повреждения эндотелия, способствующего развитию тромбоза [145]. Также в патогенезе развития КАТ значимы такие факторы, как травматичность установки ~~катетера~~, неправильное расположение дистального конца катетера, левостороннее размещение катетера, множественные попытки пункции вены, наличие предшествующих катетеризаций и их количество, а также эпизоды КАИК в анамнезе. Установка ЦВК сопровождается локальным повреждением стенки вены и эндотелия и образованием тромба, с дальнейшим формированием «фибринового» чехла. Одним из факторов развития венозных тромбозов является наличие венозных клапанов, создающих турбулентный поток. Фактором, способствующим возникновению КАТ, является позиционирование ЦВК, поскольку миграция катетера, окклюзия дистального конца катетера венозной стенкой, травма венозной стенки дистальным концом катетера, присасывание к стенке конца катетера во время аспирации образцов крови, а введение раздражающих растворов способствуют травме венозной стенке [146]. ЦВК находятся в непосредственном контакте с внутренней стенкой вен, в результате постоянного движения катетеров, связанного с дыханием, сокращениями сердца, поворотами головы, происходит еще большее повреждение эндотелия. Травма эндотелия усугубляется, если траектория катетера в вене характеризуется одним или несколькими изгибами [147]. В дополнение к травме происходит воспаление интимы как ответ на повреждение, которое приводит к гиперплазии интимы или развитию тромбоза. Пункция левой внутренней яремной вены по сравнению с пункцией правой яремной вены более сложная, так как у 34% пациентов внутренняя яремной вены слева меньше чем правая [148], что особенно важно при диагностике катетерассоциированного стеноза (КАC).

Катетер-ассоциированый стеноз (*КАС)* – стойкое сужение просвета сосуда, вплоть до полной облитерации, выявляемое при УЗИ в покое и при выполнении функциональных проб, возникшее после катетеризации, связанное или не связанное с КАТ. У онкогематологических пациентов, наряду с вышеуказанными причинами, значительное место в формировании КАТ и КАС занимает проведение химиотерапии [149].

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (*КАИК)* – выявление положительной гемокультуры в образце крови взятой из катетера на 2 и более часа ранее, чем в образце крови, взятом из периферической вены, рост микроорганизмов при микробиологическом исследовании дистального конца катетера [150].

При применении туннелируемых катетеров могут возникать следующие виды инфицирования:

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

*Способы контроля дистального конца ЦВК*

*Электрокардиографический метод*

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

*Рентгенологический метод*

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

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками.

- также ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК является правый трахебронхиальный угол, который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла.

- рентгенологическим ориентиром впадения ВПВ в правое предсердие также является пересечение дуги правой границы сердца и линии, идущей вдоль правой границы средостения.

*Обследование пациента, подготовка к манипуляции*

Для обеспечения сосудистого доступа необходима консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом.

Физикальный осмотр проводится перед катетеризацией на наличие воспалительных и послеоперационных изменений кожи в местах возможной пункции вен, наличие увеличенных и изменённых лимфоузлов, препятствующих катетеризации, наличие усиленного подкожного рисунка вен, наличие клинических проявлений синдрома сдавления верхней полой вены (осиплость голоса, одышка, кашель, невозможность принятия горизонтального положения и т. д.) Уточняются анамнестические данные – количество предшествующих катетеризаций, имели ли место осложнения катетеризации; интенсивность и сроки планируемого лечения, возможные осложнения (неблагоприятные реакции) терапии, возможность применения других методов лечения, например, лучевой терапии.

*Лабораторная диагностика.*

Перед установкой ЦВК необходимо выполнить:

* общий (клинический) анализ крови развернутый (при необходимости – с исследованием уровня тромбоцитов в крови по мазку)
* коагулограмма с определением АЧТВ, протромбинового индекса, фибриногена, при необходимости – с исследованием агрегации тромбоцитов
* определение активности факторов VIII, IX и иных в сыворотке крови – по показаниям
* определение основных групп крови, определение подгруппы м других групп крови меньшего значения, определение резус-фактора

*Инструментальная диагностика*

Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:

* рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), с болюсным контрастным усилением (по показаниям)
* ультразвуковое агиосканирование
* ЭКГ

Ультразвуковое сопровождение в реальном времени обеспечивает возможность выбора направления иглы при пункции внутренней яремной, аксиллярной, подмышечной или бедренной вены, позволяя тем самым избежать случайного ранение артерии [151].

Использование ультразвукового сопровождения даже при установке ЦВК при тромбоцитопении менее 20х109/л позволяет избежать серьезных геморрагических осложнений.

В настоящее время УЗИ считается «золотым стандартом» при установке центрального венозного катетера с использованием яремного доступа, так как ВЯВ близко прилежит к поверхности кожи, нет мышц, которые бы могли затруднить визуализацию [152]. Помимо этого, правая ВЯВ образует практически прямую линию, что уменьшает травму сосуда и риск возникновения КАТ при использовании катетера.

Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен не исключает знания анатомии и поверхностных анатомических ориентиров, которые остаются необходимыми для ориентации как иглы, так и самого ультразвукового датчика. Ультразвуковое сопровождение катетеризации позволяет визуализировать не только вену, но и располагающиеся вблизи анатомические структуры.

В случае выявления поражения средостения по данным рентгенологического исследования, а также при клинической картине синдрома сдавления верхней полой вены, перед катетеризацией необходимо выполнение КТ органов грудной клетки с болюсным контрастным усилением для оценки проходимости крупных венозных сосудов, диагностики тромботических осложнений.

*Выбор типа ЦВК*

Больным **острым миелоидным лейкозом** при проведении индукционных курсов химиотерапии, а также при проведении курсов консолидации и поддерживающей терапии устанавливается нетуннелируемый центральный венозный катетер в одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную вену, подключичную вену, аксиллярную вену). Следует отдавать предпочтение двухпросветным или трехпросветным нетуннелируемым катетерам, поскольку нередко больным одновременно вводят несовместимые между собой растворы.

Установка долговременных венозных катетеров не оправдана из-за высокого риска инфицирования системы.

У больных **острым промиелоцитарным лейкозом** при наличии выраженного геморрагического синдрома, как правило, вызванного тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, гиперфибринолизом при проведении индукционного курса химиотерапии рекомендуется воздержаться от катетеризации яремных или подключичных вен из-за риска развития угрожающих жизни геморрагических осложнений (возможно развитие гемоторакса, обширных гематом на грудной клетке, развитие гематомы на шее со сдавлением и обструкцией верхних дыхательных путей). В условиях выраженного геморрагического синдрома у этой категории больных методом выбора может явиться катетеризация бедренной вены, либо установка периферически имплантируемого центрального венозного катетера (ПИЦВК) в кубитальную или плечевую вену. Поскольку этим больным требуются большие объемы инфузий, предпочтение следует отдать высокопоточным ПИЦВК, желательно имеющим два-три просвета. После купирования геморрагического синдрома в результате применения дифференцировочных препаратов (полностью транс-ретиноевой кислоты, мышьяка) и/или циторедуктивной химиотерапии больному может быть безопасно установлен нетуннелируемый катетер в одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную вену, подключичную вену, аксиллярную вену). В то же время у больных острым промиелоцитарным лейкозом ПИ-ЦВК могут использоваться длительно, при отсутствии осложнений вся программа лечения лейкоза может быть выполнена через него.

Нет четких показаний для удаления ПИЦВК в межкурсовом периоде. Учитывая срок службы катетера, а также с целью предотвращения дополнительной травмы венозной стенки или для продолжения терапии может быть установлена полностью имплантируемая порт-система (порт-система).

Важной задачей является обеспечение сосудистого доступа **при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** (ТГСК). При трансплантации аутологичных ГСК достаточно установки нетуннелируемого катетера. При трансплантации аллогенных ГСК и прежде всего неродственных ГСК показана установка либо двухпросветного или трехпросветного ЦВК либо туннелируемых катетеров (катетер Хикмана, Леонарда). При проведении трансплантации с использованием туннелируемых ЦВК значительно реже развиваются ЦВК-ассоциированные инфекционные осложнения. Туннелируемые ЦВК не имеют преимуществ перед нетуннелируемыми ЦВК с антибактериальным покрытием при использовании в течение одного месяца. Однако при длительном использовании туннелируемых катетеров осложнений значительно меньше, чем при использовании нетуннелируемых (как с антибактериальным покрытием, так и без него). Поскольку при трансплантации аллогенных ГСК (прежде всего, неродственных) многие осложнения (реакция трансплантат против хозяина с поражением кожи, кишечника, инфекционные осложнения, геморрагический цистит и т. д.) возникают в первые 100 дней после трансплантации, и больные длительно нуждаются в сосудистом доступе, предпочтение следует отдать туннелируемым ЦВК (катетер Хикмана, Леонарда). Эти катетеры следует оставлять на несколько месяцев даже после выписки больного из стационара. Для уменьшения риска воздушной эмболии может быть установлен катетер Хикмана с клапаном Грошонга на дистальном конце, либо на проксимальный конец туннелируемого катетера устанавливаются специальные клапаны. Опыт длительного (в течение 4—6 мес) использования туннелируемых катетеров после ТГСК показал их безопасность и эффективность.

*Профилактика осложнений*

*Методы профилактики ранних осложнений*

* Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен

С использованием линейного датчика 10 МГц, который обеспечивает поверхность сканирования 20-50 мм и глубину до 80 мм или в допплеровском режиме.

Пункцию вены осуществляют в режиме постоянной визуализации острия иглы.

Нарушения гемостаза компенсируются с помощью заместительной терапии компонентами крови.

Трансфузию концентратов тромбоцитов выполняют при снижении их концентрации в периферической крови ниже 20х109/л из расчета 1 ед. или 0,6х1011 клеток на 10 кг массы тела либо 1 терапевтическая доза (2х1011 клеток) на 1 м2 поверхности тела.

Трансфузии криопреципитата выполняют при снижении концентрации фибриногена плазмы <1,5 г/л из расчета 1 доза на 5 кг массы тела больного.

Трансфузии свежезамороженной плазмы проводят для коррекции дефицита факторов свертывания в дозе 10-15 мл/кг для обеспечения концентрации факторов свёртывания на уровне 30%.

У больных гемофилией расчет дозы концентрата дефицитного фактора свертывания проводят по формулам [153]:

* FVIII: доза (МЕ) = масса тела (кг) х (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность) х 0,5,
* FIX: доза (МЕ) = масса тела (кг) х (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность).

При применении противоингибиторного коагулянтного комплекса дозу препарата рассчитывают исходя из потребности в 50-100 МЕ/кг [154] для однократного применения.

Препараты рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa) вводят в дозе 120 мг/кг однократно, после процедуры, в случаях неэффективности предшествующих мероприятий.

Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более 20 х 109/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены проводится только под контролем ультразвука.

*Методы профилактики поздних осложнений*

После окончания использования все катетеры должны быть промыты соответствующим объемом физиологического раствора (табл. 1), а затем закрыты с помощью раствора, создающего «катетерный замок» также в соответствии с объемом катетера. На короткий срок (1-2 сут.) может быть использован «гепариновый замок» (гепарин в физиологическом растворе в концентрации 100 Ед/мл), при закрытии катетера на длительный срок, а также при высоком риске инфицирования катетера предпочтительным является использование раствора Тауролока.

В случае перерывов в лечении катетер необходимо промывать 1 раз в 24 часа для нетуннелируемых ЦВК, 1 раз в 7 (10) дней для ПИЦВК и туннелируемых катетеров, 1 раз в 30 дней для порт-систем.

Асептическая повязка накладывается на место выхода катетера на кожу. Частота замены повязки с обязательной обработкой места выхода катетера, в соответствии с общими принципами хирургической обработки, 2 раза в неделю при использовании нетуннелируемых катетеров, 1 раз в неделю для туннелируемых катетеров и ПИЦВК, и при необходимости (таб.1). Предпочтительно использовать прозрачные повязки для возможности ежедневной оценки кожи в месте установки катетера на наличие воспалительных изменений.

Таблица 1. Режимы промывания и закрытия катетеров

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

*Алгоритм действий врача*

Манипуляция проводится только при наличии информированного согласия на проведение катетеризации.

1. Физикальный осмотр
2. Выбор типа ЦВК после физикального осмотра, сбора анамнеза, ознакомления с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.
3. Дуплексное сканирование вен в месте планируемой установки ЦВК (определяется диаметр вены, наличие сдавления вен в месте пункции и по ходу установленного ЦВК, тромба в просвете вен, наличие клапанного аппарата и его состоятельность. Устанавливать ЦВК в вену, диаметр которой не превышает 50% диаметра катетера и/или выявлен тромбоз недопустимо).
4. Имплантация ЦВК с обязательным позиционированием дистального конца у кава-атриального соединения в случае катетеризации ВПВ и кава-атриального соединения или ниже устья почечных вен при катетеризации НПВ.
5. Закрепление катетера на коже больного у места выхода с использованием шовных материалов или устройств бесшовной фиксации.
6. Наложение асептической повязки.
7. Заполнение протокола катетеризации с обязательным указанием ранних осложнений, количества попыток катетеризации, типа установленного ЦВК.

*Дополнительные сведения об особенностях выполнения обработки катетера (смена повязки):*

1. При проведении процедуры обработки (перевязки) с ЦВК пациент может сидеть или лежать на спине, рука, на стороне которой в вене находится катетер, расположена вдоль туловища. При применении дополнительных зажимов не катетере снятие заглушки не связано с фазой дыхания. При проведении процедуры с катетером, находящимся в бедренной вене, ножной конец кровати опущен на 25°. Снятие заглушки не связано с фазой дыхания.
2. При смене повязки у пациентов с чувствительной кожей рекомендуется нанести стерильное барьерное средство для защиты кожи вокруг места установки сосудистого катетера и дождаться полного его высыхания.
3. Выбор повязки необходимо осуществлять с учетом индивидуальных особенностей пациента. Если существуют предрасполагающие к развитию инфекции факторы (длительность стояния ЦВК свыше трех суток; сниженный иммунный статус (онкологические пациенты и т.д.); повышенный риск колонизации катетера), то рекомендуется выбирать прозрачную полиуретановую повязку, содержащую гелевую подушечку с хлоргексидином. Для прочих случаев оптимальным выбором является стерильная прозрачная повязка.
4. Если наблюдается кровоточивость вокруг места входа катетера в первые сутки после его введения, допустимо использование нетканой повязки с впитывающей подушечкой, которая подлежит замене на прозрачную через 24ч.
5. Замена прозрачных полиуретановых повязок на ЦВК производится каждые 5-7 сут (при условии, что фиксация не нарушена, нет выделений, сохранен обзор).
6. Визуальный осмотр места установки сосудистого катетера проводить не реже 1 раза в сутки

## Приложение А3.8. Спленэктомия у пациентов с гематологическими заболеваниями

Спленэктомия – наиболее частое оперативное вмешательство в гематологической хирургии [155].

*Основные показания к спленэктомии* [155]*:*

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

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

Лапароскопический доступ к селезенке позволяет снизить количество интра- и послеоперационных осложнений, уменьшить выраженность послеоперационной боли, сократить сроки госпитализации, улучшить косметический результат и повысить качество жизни пациентов [155].

Факторы, осложняющие выполнение спленэктомии лапароскопическим доступом: портальная гипертензия, периспленит, большие размеры селезенки, наличие предшествующих операций [155].

*Предоперационное обследование:*

*Лабораторные исследования* [155]*:*

* клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов, в том числе и в окрашенном мазке крови по Фонио;
* общий анализ мочи;
* биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, глобулин, мочевая кислота, мочевина, креатинин, билирубин непрямой, билирубин прямой, калий, натрий, кальций, хлор, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, железо, глюкоза;
* коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, протеин С (по показаниям), протеин S (по показаниям), агрегация тромбоцитов (по показаниям и при приеме антиагрегантных препаратов), волчаночный антикоагулянт (по показаниям);
* определение группы крови, резус-фактора с фенотипом;
* подбор трансфузионных сред (индивидуальный подбор трансфузионных сред при наличии показаний);
* исследования крови на наличие гепатитов, сифилиса, ВИЧ (HBsAg, анти-HCV, ВИЧ, определение антигена/антител комбинированным тестом, сифилис (метод РМП, ИФА), ПЦР ДНК ВГВ (при положительном HBsAg), ПЦР РНК ВГС (при положительном анти-HCV).

*Инструментальные исследования*[155]*:*

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

*Консультации специалистов:*

* гинеколог (у женщин);
* анестезиолог-реаниматолог;
* эндокринолог (при наличии сопутствующей патологии);
* кардиолог (при наличии сопутствующей патологии);
* невролог (при наличии сопутствующей патологии);
* проктолог (при наличии сопутствующей патологии);
* уролог (при наличии сопутствующей патологии).

*Спленэктомия*

*Планирование спленэктомии* [155]

Гематолог определяет показания к спленэктомии.

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

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

*Подготовка к спленэктомии* [155]

Трансфузионная тактика:

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

Глубокая тромбоцитопения менее 20х109/л не является противопоказанием для выполнения спленэктомии.

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

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

Для обеспечения гемостаза достаточным является количество тромбоцитов более 50х109/л. При таких показателях гемограммы трансфузии концентрата тромбоцитов обычно не проводятся, за исключением массивного интраоперационного кровотечения.

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

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

Профилактика тромботических осложнений:

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

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

Накануне в вечернее время проводится очистительная клизма.

Премедикация накануне вечером по назначению анестезиолога.

*Интраоперационное ведение* [155]*:*

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

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

Часто во время выполнения спленэктомии проводятся трансфузии компонентов крови (ЭСК, концентрат тромбоцитов, СЗП, криопреципитат). Объем трансфузионной терапии зависит от особенностей заболевания и течения интраоперационного периода. При глубокой тромбоцитопении (количество тромбоцитов < 20х109/л) целесообразна трансфузия концентрата тромбоцитов до начала операции и интраоперационно в зависимости от выраженности геморрагического синдрома. При иммунной тромбоцитопении трансфузия концентрата тромбоцитов рутинно не применяется, ее проведение возможно только при выраженном интраоперационном геморрагическом синдроме (целесообразно сочетание с эптакогом альфа активированным).

Для пациентов без глубокой цитопении (гемоглобин более 80 г/л, количество тромбоцитов более 50х109/л) и тяжелых коагуляционных нарушений все вышеперечисленные компоненты крови необходимо иметь в резерве.

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

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

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

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

*Лапароскопическая спленэктомия*

Техника выполнения вмешательства [156]

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

Для безопасного выполнения лапароскопической спленэктомии целесообразно применение электролигирующего устройства LigaSure, позволяющего пересекать сосуды без применения клипатора.

Извлечение удаленной селезенки производят в контейнере. Возможно измельчение органа и извлечение из пупочного доступа. При необходимости извлечения целого органа для гистологического исследования применяют доступ по Пфанненштилю.

*Спленэктомия лапаротомным доступом*

Техника выполнения вмешательства [155]

* Срединный разрез от мечевидного отростка до пупка либо косой – в левом подреберье.
* Пересечение желудочно-селезеночной связки с лигированием сосудов.
* Рассечение селезеночно-диафрагмальной связки и мобилизация верхнего полюса селезенки
* Пересечение селезеночно‑толстокишечной связки у нижнего полюса.
* Рассечение брюшины над сосудистой ножкой и перевязка сосудов селезенки in situ. Диссектором выделяют, раздельно лигируют и пересекают либо основной ствол артерии и вены, либо 2–3 ветви сосудов. Следует избегать контакта с хвостом поджелудочной железы.
* Разделение сращения наружной и задней поверхностей селезенки с париетальной брюшиной диафрагмы и боковой стенкой живота и удаление органа.
* Гемостаз, дренирование брюшной полости.

При больших размерах селезенки, перисплените и портальной гипертензии оперативное вмешательство может быть травматичным, возможна одномоментная массивная кровопотеря. Это необходимо предусмотреть при планировании и проведении анестезиологического пособия, используя трансфузиологические среды, аутогемотрансфузию с помощью аппарата Cell Saver. Чрезмерная тракция при выведении селезенки в лапаротомную рану может привести к надрыву хвоста поджелудочной железы, развитию кровотечения, послеоперационного панкреатита. При интраоперационной травме поджелудочной железы возможно применение аналогов соматостатина.

Дренаж в левое поддиафрагмальное пространство устанавливают при травме хвоста поджелудочной железы, так как возможно формирование панкреатической фистулы.

Необходим контроль активности амилазы в отделяемом по дренажу. При повышении активности амилазы дренирование продолжают до ее нормализации или прекращения поступления отделяемого.

*Исследование удаленной селезенки, печени и лимфатического узла*

При выполнении спленэктомии для всех гематологических больных необходимо выполнять краевую биопсию печени для гистологической верификации патологического процесса, а так же при выявлении увеличенных лимфатических узлов и биопсию лимфатического узла.

Во всех случаях проводят исследования селезенки, биоптата печени и лимфатического узла:

* гистологическое исследование;
* цитологическое исследование (отпечатки)

при показаниях в зависимости от гематологического диагноза исследования биоптатов селезенки, печени, лимфоузла дополнительно выполняются:

* иммуногистохимическое исследование;
* иммунофенотипическое исследование;
* цитогенетическое исследование;
* молекулярно-генетические / молекулярно-биологические исследования исследования: Т и В–клеточная клональность и другие (по показаниям);
* вирусологические исследования – ПЦР ДНК вируса гепатита В, ПЦР РНК вируса гепатита С, ПЦР ДНК вирусов группы герпеса (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ и т.д.) (по показаниям).

*Послеоперационный период* [155]

Ежедневное наблюдение должно осуществляться совместно хирургом и гематологом. Обязательно наблюдение в условиях реанимационного отделения (палаты интенсивной терапии) в течение 2 часов после операции. Дальнейшее пребывание в реанимационном отделении зависит от возраста и соматического статуса пациента, объема кровопотери и наличия инфекционных осложнений.

Проводятся мероприятия, направленные на раннюю активизацию пациента. Через 2-4 часа разрешается сидеть и стоять у постели, при отсутствии диспептических явлений разрешен прием жидкостей per os, возобновление питания через 12-24 часа после операции.

В раннем послеоперационном периоде необходим контроль клинического анализа крови, коагулограммы и при необходимости проведение профилактической антикоагулянтной /антиагрегантной терапии.

При наличии рисков тромботических осложнений (ожирение, гемобластозы, аутоиммунный гемолиз) – возможно назначение антикоагулянтной терапии в первые сутки после операции. Решение о назначении антикоагулянтной терапии принимается индивидуально в каждом конкретном случае. При назначении антикоагулянтной терапии следует учитывать количество тромбоцитов, темп прироста тромбоцитов, показатели гемограммы, выраженность геморрагического синдрома. Доза НМГ рассчитывается в зависимости от массы тела.

*Алгоритм действий при повышении температуры тела в раннем послеоперационном периоде после спленэктомии* [155]

*Наиболее вероятные причины гипертермии в послеоперационном периоде:* послеоперационная пневмония, тромбоз вен портальной системы, поддиафрагмальный абсцесс.

*Лабораторные исследования* [155]*:*

* клинический анализ крови,
* коагулограмма (АЧТВ, ПВ, фибриноген),
* биохимический анализ крови: калий, натрий, кальций, хлор, СРБ, прокальцитонин (по показаниям);
* бактериологические исследования: посев крови на стерильность, посевы из нестерильных локусов (зев, прямая кишка);
* при подозрении на вирусную инфекцию – определение наличия антител к вирусам группы герпеса и репликации методом ПЦР ДНК/РНК вирусов в крови, бронхоальвеолярном лаваже, слюне, мочи, других средах.

*Инструментальные исследования* [155]*:*

* КТ грудной клетки,
* КТ брюшной полости
* УЗИ брюшной полости с допплерографией портальной системы

Вне зависимости от причины повышения температуры целесообразно проведение эмпирической противомикробной терапии, при выявлении инфекционного агента и неэффективности антибактериальной терапии проводится коррекция антибактериальной терапии с учетом чувствительности к антибактериальным препаратам. При отсутствии эффекта от эмпирической антибактериальной терапии, через 3 дня рекомендуется провести дополнительные бактериологические исследования: бактериологическое исследование мазка из зева, из прямой кишки, посев крови, посев мочи, бронхоальвеолярный лаваж (по показаниям), назначение антибактериальной терапии с учетом чувствительности выделенной микрофлоры (см. Приложения по диагностике и лечению инфекционных осложнений, вызванных бактериями, грибами. вирусами у пациентов с гематологическими заболеваниями).

Для всех пациентов после спленэктомии при проведении антибактериальной терапии необходимо выбирать препараты, обладающие активностью против пневмококковой инфекции, вне зависимости от сроков развития инфекции.

При выявлении тромбоза воротной вены - проведение эффективной антикоагулянтной терапии, направленной на достижение реканализации тромба. Наиболее часто применяют: нефракционированный гепарин: непрерывная инфузия, начальная скорость 1000 ЕД/ч, дальнейшее титрование дозы с мониторингом АЧТВ (1,5-2 нормы) или терапия НМГ в лечебных дозах с контролем анти-Ха активности или тромбоэластографии для оценки эффекта по достижению требуемой гипокоагуляции. Необходимы контрольные исследования коагулограммы и УЗ-допплерография портальной системы в динамике.

При формировании жидкостных скоплений панкреатического характера целесообразно наружное дренирование под УЗ-наведением.

*Критерии выписки из стационара* [155]

Выписка из стационара производится при стабилизации состояния, отсутствия необходимости в круглосуточном хирургическом наблюдении и пособии, что определяется характером патологии, наличием или отсутствием осложнений и эффектом операции.

Необходим амбулаторный контроль гемограммы и продолжение профилактики тромботических осложнений при наличии показаний.

Показания к началу специфическая терапия гематологического заболевания определяется гематологом и начинается в сроки, установленные в соответствии с клиническими рекомендациями в зависимости от клинических показаний.

Ревакцинацию против *Streptococcus pneumoniae* рекомендуется проводить каждые 5 лет.

# Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Родственная алло-ТГСК

Комбинированная ИСТ

1 курс

(лАТГ\* + Циклоспорин) +/- элтромбопаг

Экспериментальные протоколы

Хелаторная терапия

Лапароскопическая спленэктомия

да

HLA-идентичный сиблинг?

ремиссия к 3-6 месяцам?

Комбинированная ИСТ 2 курс (лАТГ + Циклоспорин) +/- элтромбопаг

Длительное ннаблюдение

Возраст >45 лет ?

ремиссия через 3-6 месяца?

нет

да

Терапия Циклоспорином до 2 лет

HLA-идентичный донор?

да

алло-ТГСК от неродственного донора

Пациент с подозрением на АА

да

нет

нет

да

нет

Рецидив АА

нет

нет

Диагностика

да

нет

Диагноз подтвержден?

Продолжение диагностического поиска в рамках других возможных заболеваний

# Приложение В. Информация для пациентов

Апластическая анемия (АА) — заболевание системы крови, характеризующееся глубокой панцитопенией, развивающейся в результате угнетения костномозгового кроветворения.

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественники гемопоэза.

Доказано, что костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2) приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественников, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга.

Современная тактика лечения взрослых пациентов АА — это трансплантация аллогенного костного мозга и/или комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Программы лечения пациентов с АА могут включать и другие терапевтические воздействия, в частности, спленэктомию, использование современных иммуносупрессивных или иммунокорригирующих агентов.

Трансплантации костного мозга (ТКМ) в рамках алгоритма лечения пациентов с АА занимает определенное место: наличие гистосовместимого донора костного мозга (КМ), молодой возраст, короткий гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания — условия, при которых ТКМ может рассматриваться как терапия выбора. Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием донора КМ у большинства пациентов. Совершенствование ИСТ, использование различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов позволили значительно повысить эффективность лечения АА. Однако, длительная выживаемость пациентов с тяжелой АА остается невысокой: только 70—80% пациентов переживают 5 лет. Эффективность лечения в первую очередь зависит от тяжести заболевания и возможности реализации на ранних этапах течения болезни программы комбинированной ИСТ или ТКМ. Однако далеко не всегда ИСТ начинается в первые месяцы после установления диагноза. К сожалению, у большинства пациентов с АА на первых этапах лечения используются глюкокортикостероидные средства. Известно, что длительное применение глюкокортикостероидных средств может сопровождаться развитием тяжелых осложнений (кушингоидный синдром, артериальная гипертония, стероидный диабет, остеопороз, асептический некроз костей, язвенное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта и др.) в отсутствие стойкого терапевтического эффекта. Следует отметить, что нередко в современных программах лечения взрослых пациентов с АА необоснованно применяются колониестимулирующие факторы (КСФ). Кроме того, недооценивается роль спленэктомии, эффективность которой при нетяжелой форме заболевания четко доказана.

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

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

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65 [157]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

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

## Приложение Г2. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT

Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [158].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 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 Г3. 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 [159,160].

|  |  |
| --- | --- |
| 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 |

Низкий риск — 0 баллов.

Промежуточный риск — 1–2 балла.

Высокий риск — 3–4 балла.

Крайне высокий — 5 и более баллов.

1. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-1)
2. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-2)
3. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-3)
4. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-4)
5. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-5)
6. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-6)
7. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-7)
8. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-8)
9. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-9)
10. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-10)
11. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-11)
12. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-12)
13. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-13)
14. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-14)
15. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-15)