**Методическое руководство**

**Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах**

**МКБ-10: C81 - C96, E85.8**

**Год утверждения: 2020**

**Профессиональная ассоциация:** Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное Гематологическое Общество»

**Авторский коллектив**

**Ответственный редактор**

Савченко В.Г. - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

**Авторы**

**ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава России:**

* Менделеева Л.П. - доктор медицинских наук, профессор.
* Паровичникова Е.Н. - доктор медицинских наук.
* Клясова Г.А. - доктор медицинских наук, профессор.
* Соловьев М.В. - кандидат медицинских наук.
* Фирсова М.В. - кандидат медицинских наук.
* Гальцева И.В. - кандидат медицинских наук.
* Гапонова Т.В. - кандидат медицинских наук.

**ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России:**

* Османов Е.А. - доктор медицинских наук, профессор.
* Зейналова П.А.- доктор медицинских наук, профессор.

**ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России:**

* Мельниченко В.Я.- доктор медицинских наук, профессор.

**«НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» СПБГМУ им. акад. И.П. Павлова:**

* Михайлова Н.Б. - кандидат медицинских наук.

**ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России:**

* Моторин Д.В. - кандидат медицинских наук.

**ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»**

* Грицаев С.В. - доктор медицинских наук, профессор.

**ФГБНУ «НИИ Фундаментальной и клинической иммунологии»:**

* Сергеевичева В.В. - кандидат медицинских наук.

**ЦКБ с поликлиникой УДПРФ:**

* Шаманский С.В. - кандидат медицинских наук.

**БУ «Сургутская Окружная клиническая больница»:**

* Зинина Е.Е. - врач - гематолог.

Оглавление

[Список сокращений 5](#_Toc44926598)

[Глава 1. Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови 7](#_Toc44926599)

[1.1. Общие сведения 7](#_Toc44926600)

[1.2. Алгоритм принятия решения перед мобилизацией ГСК 7](#_Toc44926601)

[1.3. Факторы риска неэффективной мобилизации ГСК 8](#_Toc44926602)

[1.4. Препараты, используемые для мобилизации ГСК. 9](#_Toc44926603)

[2 Режимы мобилизации ГСК 13](#_Toc44926604)

[2.1 Г-КСФ в монорежиме 13](#_Toc44926605)

[2.2 Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии 14](#_Toc44926606)

[2.3 Г-КСФ в сочетании с плериксафором 16](#_Toc44926607)

[2.4 Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК 16](#_Toc44926608)

[2.5 Особенности сопроводительной терапии при мобилизации ГСК 18](#_Toc44926609)

[3. Лейкаферез и криоконсервирование 19](#_Toc44926610)

[3.1 Лейкоцитаферез 19](#_Toc44926611)

[3.2 Криоконсервирование трансплантата 20](#_Toc44926612)

[4 Обследование пациентов перед мобилизацией и сбором ГСК 21](#_Toc44926613)

[4.1 Общие методы обследования 21](#_Toc44926614)

[4.2 Специальные методы обследования при различных вариантах гемобластозов 22](#_Toc44926615)

[Глава 2. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови 24](#_Toc44926616)

[2.1.1 Ауто-ТГСК при множественной миеломе 24](#_Toc44926617)

[2.1.2 Ауто-ТГСК при лимфпролиферативных заболеваниях 27](#_Toc44926618)

[2.1.3 Ауто-ТГСК при ОМЛ и остром промиелоцитарном лейкозе 27](#_Toc44926619)

[2.1.4 Ауто-ТГСК при Ph-позитивном остром лимфобластном лейкозе 28](#_Toc44926620)

[2.2 Противопоказания к выполнению ауто-ТГСК 28](#_Toc44926621)

[2.2.1 Абсолютные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК 28](#_Toc44926622)

[2.2.2. Относительные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК 28](#_Toc44926623)

[2.3 Обследование пациентов перед ауто-ТГСК 29](#_Toc44926624)

[2.3.1 Общие методы обследования 29](#_Toc44926625)

[2.3.2 Специальные методы обследования при различных вариантах гемобластозов 30](#_Toc44926626)

[2.4 Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК 32](#_Toc44926627)

[2.4.1 Режим кондиционирования при ММ и плазмоклеточных дискразиях 32](#_Toc44926628)

[2.4.2 Режимы кондиционирования при лимфопролиферативных заболеваниях 33](#_Toc44926629)

[2.4.3 Режим кондиционирования при первичной лимфоме центральной нервной системы 35](#_Toc44926630)

[2.4.4 Режим кондиционирования при ОМЛ и остром промиелоцитарном лейкозе 36](#_Toc44926631)

[2.5 Инфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. 37](#_Toc44926632)

[Глава 3. Сопроводительная терапия при ауто-ТГСК. 38](#_Toc44926633)

[3.1. Инфузионная терапия 38](#_Toc44926634)

[3.2. Антиэметическая терапия 39](#_Toc44926635)

[3.3. Профилактика тромбозов 46](#_Toc44926636)

[3.4. Антисекреторная терапия 47](#_Toc44926637)

[3.5. Антимикробная терапия 50](#_Toc44926638)

[3.6. Трансфузионная терапия 70](#_Toc44926639)

[3.7. Лабораторный и инструментальный мониторинг в раннем посттрансплантационном периоде 71](#_Toc44926640)

[3.8. Нутритивная терапия 72](#_Toc44926641)

[3.9. Обезболивание в период нейтропении 75](#_Toc44926642)

[Приложения 76](#_Toc44926643)

[Список литературы 87](#_Toc44926644)

# Список сокращений

ESMO – Европейское общество медицинских онкологов

ESPEN – Европейское общество парентерального и энтерального питания

HT - гидрокситриптамин (серотонин)

MASCC - Международная ассоциация по поддерживающему лечению в онкологии

NK-1 - Нейрокинин-1

NRS - Nutritional Risk Screening

SDF-1α, CXCL12 - стромальный фактор роста-1α

ауто-ТГСК - трансплантация аутологичных стволовых клеток крови

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ГКС – глюкокортикостероиды

Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГМ-КСФ - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГСК - гемопоэтические стволовые клетки

ДМСО - диметилсульфоксид

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИЛ-3 - интерлейкин-3

ИПП - ингибиторы протоновой помпы

КСФ - колониестимулирующие факторы

КТ – компьютерная томография

М-КСФ - макрофагальный колониестимулирующий фактор

ММ – множественная миелома

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТА – миелотоксический агранулоцитоз

НМГ - низкомолекулярные гепарины

НП – нутритивная поддержка

НПВС **-** нестороидные противовоспалительные средства

НХЛ – неходжкинские лимфомы

ПП – парентеральное питание

ПЭГ – полиэтиленгликол

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

СЗП - свежезамороженная плазма

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМЖ – спинномозговая жидкость

УЗИ – ультразвуковая диагностика

ХТ – химиотерапия

ЦВК – центральный венозный катетер

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЦОГ - циклооксигеназа

# Глава 1. Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови

# Общие сведения

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

Исторически схемы мобилизации были основаны на применении химиотерапевтических препаратов, так как во время восстановления гемопоэза было замечено временное увеличение циркуляции стволовых клеток в крови. Однако результаты сбора ГСК были неудовлетворительными. Первые упоминания о присутствии в крови факторов, влияющих на кроветворение, относятся к началу прошлого столетия. В середине XX века две группы исследователей из США и Австралии разработали культуральную агаровую систему, в которой наблюдали рост колоний кроветворных клеток-предшественниц при добавлении определенных веществ. Эти вещества назвали колониестимулирующими факторами (КСФ). Дальнейшее их изучение позволило выделить несколько видов КСФ: гранулоцитарный (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ), макрофагальный (М-КСФ), а также интерлейкин-3 (ИЛ-3) [74].

В клинической практике рекомбинантные препараты Г-КСФ получили наиболее широкое распространение в качестве стимуляторов лейкопоэза. В настоящее время применение Г-КСФ является стандартом при мобилизации ГСК .

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

# Алгоритм принятия решения перед мобилизацией ГСК

• оценка статуса больного (наличие показаний для трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), стандартное обследование для исключения факторов, препятствующих проведению высокодозного лечения, коморбидность, согласие больного, изучение предшествующей терапии - количество курсов и сроки окончания лечения, использование лучевой терапии)

• оценка статуса болезни - глубина противоопухолевого ответа, наличие ремиссии, сроки ее достижения;

• оценка состояния кроветворения (гистологическое исследование костного мозга позволит выявить угнетение ростков кроветворения, а также инфильтрацию костного мозга опухолевыми клетками)

Наиболее доступным иммунологическим маркером кроветворных предшественников является экспрессия антигена СD34. Эта молекула присутствует как на наиболее примитивных стволовых клетках, так и на дифференцированных предшественниках, однако на зрелых гемопоэтических клетках экспрессии CD34 нет.

Именно суммарный пул CD34+ клеток определяет сроки восстановления кроветворения после трансплантации [41, 49]. Неоднократно предпринимались попытки установить количество CD34+ клеток, необходимое для быстрого и успешного восстановления гемопоэза после трансплантации[41, 44, 60, 69].

В настоящее время принято считать, что минимальным количеством клеток, необходимым для проведения одной аутологичной трансплантации, является 2×106 CD34+ клеток/кг веса больного, а оптимальным количеством – значение 3 – 5 × 106 CD34+ клеток/кг. В некоторых работах представлено, что при использовании трансплантата, содержащего более 5х106 CD34+клеток/кг, отмечается меньшая длительность нейтропении и тромбоцитопении.

Однако тщательно спланированных проспективных рандомизированных исследований не проводилось, поэтому определить влияние высоких доз CD34+ клеток на кинетику приживления не представляется возможным [41].

# Факторы риска неэффективной мобилизации ГСК

Несмотря на совершенствование методик и появление новых препаратов, неудача мобилизации ГСК остается проблемой для пациентов с онкогематологическими заболеваниями [7]. Группа итальянских исследователей GITIMO определила критерии доказанного и вероятного риска неудачи мобилизации ГСК у больных ММ и НХЛ.

К факторам доказанного риска неудачи относятся два параметра: если показатели циркулирующих в крови СD34+ не достигают 20 клеток в 1 мкл. на 4-6-й дни после старта Г–КСФ или же заготовлено менее 2х106 CD34+ клеток/кг за 3 лейкафереза.

Критериями вероятного риска неудачи мобилизации ГСК является наличие предшествующей неэффективной мобилизации ГСК; длительной ХТ или лучевой терапии, использование флюдарабина, мелфалана, леналидомида на предыдущих этапах лечения; продвинутая фаза болезни, потребовавшая проведения как минимум двух линий ХТ. Клеточность костного мозга менее 30% на момент мобилизации и возраст старше 65 лет также являются факторами риска неэффективной мобилизации [58].

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

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

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

# Препараты, используемые для мобилизации ГСК.

* + 1. **Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор**
* Общие сведения

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

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

Изучение фармакокинетики Г-КСФ показало, что препарат быстро выводится из организма, что требует применения многократных инъекций. С целью пролонгации действия разработана иммобилизованная на полиэтиленгликоле (ПЭГ) форма Г-КСФ. В иммобилизованном препарате ПЭГ присоединяется ковалентной связью к N-концевому пептиду молекулы, увеличивая ее размер, что приводит к замедлению почечного клиренса. Время циркуляции в крови пэгилированной формы увеличивается с 3,5 ч. до 42ч. После одной инъекции препарата высокий уровень нейтрофилов поддерживается в крови в течение 9 дней [75].

* **Pежим дозирования Г-КСФ для мобилизации СКК**

Г-КСФ вводится в дозе 5 или 10 мкг/кг/сутки подкожно в зависимости от режима мобилизации ГСК. Пегилированный Г-КСФ вводится однократно в дозе 12 мг подкожно [31].

* **Особые указания при применении Г-КСФ**

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

Эффективность и безопасность Г-КСФ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или печени не изучена, поэтому при использовании препарата у данной категории больных нужно соблюдать осторожность [32].

* **Побочные эффекты Г-КСФ**

Нежелательные явления после назначения встречаются в 30% случаев, как у пациентов, так и у здоровых доноров.

Наиболее частые осложнения: боли в костях, головные боли, общая слабость. Реже встречаются миалгии, тревога, бессонница, гипергидроз, лихорадка, тошнота, кожные реакции в месте введения [68].

Оссалгии связаны с изменением метаболизма костной ткани под действием Г-КСФ. Боли могут быть интенсивными, пульсирующего характера, чаще локализованы в позвоночнике, костях таза. Выраженный болевой синдром в костях во время мобилизации ГСК требует адекватной аналгезии.

* + 1. **Плериксафор**
* **Общие сведения**

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

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

Считается, что индуцированный плериксафором лейкоцитоз и увеличение количества циркулирующих гемопоэтических прогениторных клеток является результатом нарушения связи между CXCR4 и его лигандом, которое приводит к появлению в системном кровотоке как зрелых, так и полипотентных клеток. CD34+ клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению, с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [23].

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

* **Pежим дозирования плериксафора**

Рекомендованная доза плериксафора составляет 0,24 мг/кг/сут. Препарат вводят подкожно за 6-11 ч до начала афереза после предварительной 4-дневной терапии Г-КСФ. В клинических исследованиях препарат обычно использовался в течение 2-4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

У пациентов с нарушением функции почек при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 50 мл/мин дозу плериксафора следует уменьшить на 1/3 до 0,16 мг/кг/сут. Клинические данные по применению скорректированной дозы препарата ограничены. Имеющийся опыт клинического применения плериксафора не позволяет дать рекомендаций по дозированию препарата при СКФ менее 20 мл/мин.

* **Особые указания при применении плериксафора**

*Мобилизация опухолевых клеток у пациентов с лейкозами.*

Плериксафор и Г-КСФ назначали при остром миелоидном и плазмоцитарном лейкозах в рамках программы по применению исследуемого препарата в индивидуальном порядке. При этом в отдельных случаях наблюдалось увеличение числа циркулирующих лейкемических клеток. Поэтому плериксафор не рекомендуется применять при лейкозах для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и их последующего забора.

*Тромбоцитопения.*

Тромбоцитопения является известным осложнением афереза и наблюдается у пациентов, получающих как Г-КСФ, так и плериксафор.

*Возможность мобилизации опухолевых клеток у пациентов с лимфомой и множественной миеломой.*

Последствия потенциальной реинфузии опухолевых клеток должным образом не изучены. При применении плериксафора в сочетании с Г-КСФ для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток при лимфоме или множественной миеломе (ММ) возможно высвобождение опухолевых клеток из костного мозга и их последующий забор при лейкаферезе. Клиническое значение возможного риска мобилизации опухолевых клеток определено не полностью. В клинических исследованиях с участием пациентов с неходжкинской лимфомой и множественной миеломой не наблюдалось мобилизации клеток опухоли при применении плериксафора.

*Вазовагальные реакции*

После подкожной инъекций препарата могут отмечаться вазовагальные реакции, ортостатическая гипотензия и/или синкопе.

*Спленомегалия*

В клинических исследованиях влияние плериксафора на размер селезенки специально не оценивалось. Учитывая, что использование Г-КСФ может провоцировать спленомегалию, а также сочетанное применение плериксафора и Г-КСФ, необходимо регулярно контролировать размеры селезенки.

* **Побочные эффекты плериксафора**

Наиболее частые осложнения: скелетно-мышечная боль, головные боли, головокружение, бессонница, общая слабость, диарея, тошнота. Также встречаются метеоризм, запор, сухость во рту, гипергидроз, кожные реакции в месте введения

# Режимы мобилизации ГСК

В настоящее время в онкогематологии широкое распространение получили следующие режимы мобилизации ГСК:

1. Г-КСФ в монорежиме
2. Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии (ХТ + Г-КСФ)
3. Г-КСФ в сочетании с плериксафором

# Г-КСФ в монорежиме

Данный режим также называют «мобилизация на стабильном состоянии кроветворения», так как у пациента не развивается миелотоксический агранулоцитоз (МТА).

**Показания**

* Мобилизация ГСК у здоровых доноров;
* Мобилизация ГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями;
* Мобилизация ГСК у пациентов, проведение которым режима «ХТ+ Г-КСФ» не является безопасным (при наличии коморбидности, кардиальной патологии, диализ-зависимой почечной недостаточности);
* Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК схемами, включающими миелосупрессивные препараты.

**Схема мобилизации ГСК**

Г-КСФ назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром (или по 5 мкг 2 раза в сутки). Лейкаферез начинается на четвертый день введения Г-КСФ при наличии адекватного количества CD34+ клеток в периферической крови. При их количестве более 10-20 клеток/мкл начинают сепарацию клеток. Если CD34+ в периферической крови менее 10 клеток/мкл, необходимо отказаться от лейкафереза и повторить подсчет клеток на следующий день. Число сеансов лейкафереза зависит от результатов сбора ГСК, для заготовки оптимального количества CD34+ клеток необходимо 2 - 4 процедуры (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкафереза Г-КСФ не вводится (таблица 1).

**Таблица 1 . Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ в монорежиме»**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Дни | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Г-КСФ,  10 мкг/кг | Х | Х | Х | Х | Х | отмена |
| Лейкаферез |  |  |  | V | V | V |

# Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии

**Показания**

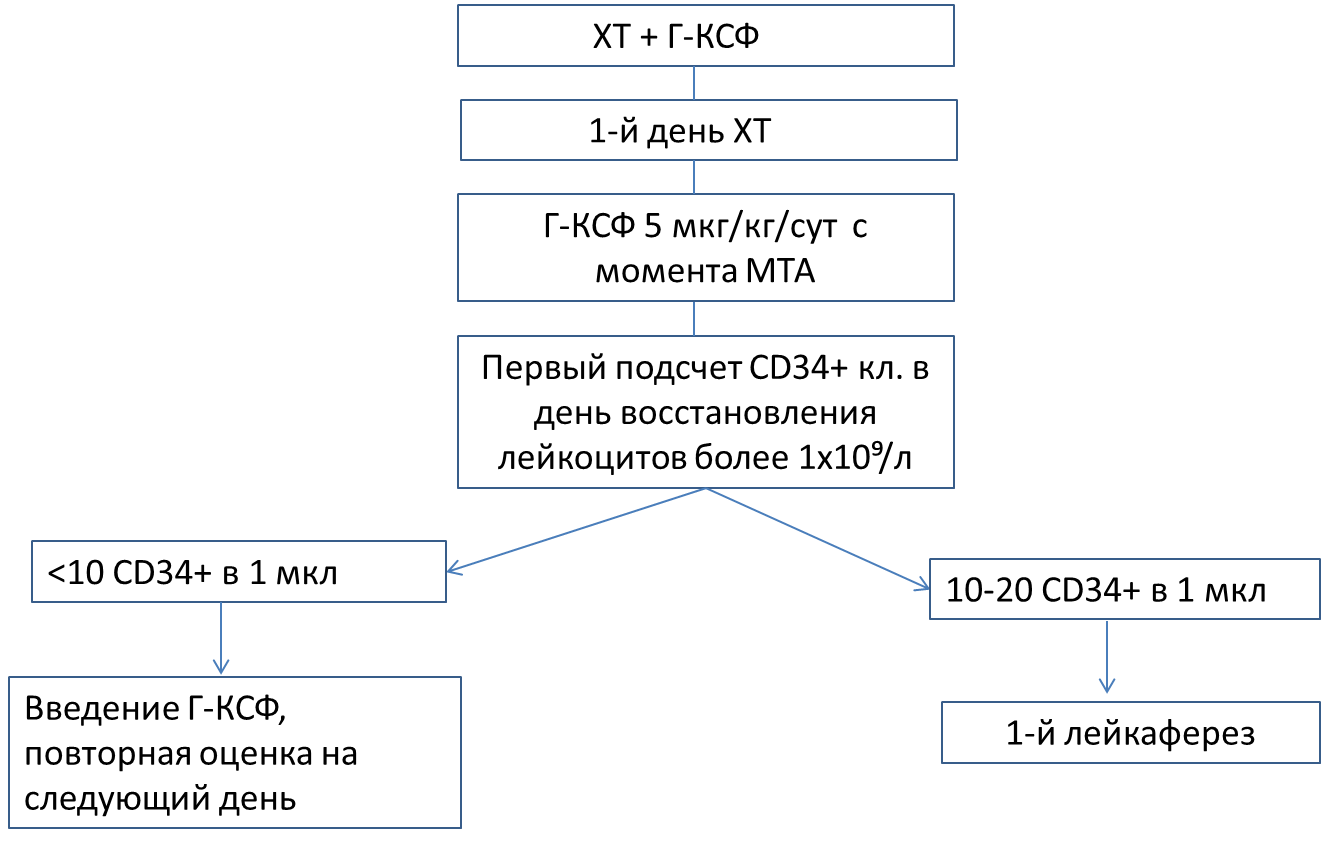
* Мобилизация ГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

**Схема мобилизации ГСК «ХТ + Г-КСФ»**

Миелосупрессивная ХТ стимулирует пролиферацию стволовых клеток и клеток-предшественниц, что приводит к увеличению выброса ГСК из костного мозга в кровь. Принцип данного режима мобилизации ГСК: пациенту вводится химиопрепарат (или несколько препаратов) согласно соответствующему протоколу лечения, а затем, после развития МТА, начинается стимуляция лейкопоэза Г-КСФ в дозе 5 мг/кг/сут.

При условии восстановления лейкоцитов периферической крови и адекватного количества среди них CD34+ клеток начинаются процедуры сбора ГСК (как правило, на 6-8 день введения Г-КСФ).

На рисунке 1 представлен алгоритм определения показаний к проведению первого лейкафереза. Количество лейкаферезов зависит от результата сбора ГСК (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкафереза Г-КСФ не вводится.



**Рисунок 1. Алгоритм определения показаний к проведению первого лейкафереза при мобилизации ГСК в режиме «ХТ+ Г-КСФ».** *ХТ – химиотерапия, МТА – миелотоксический агранулоцитоз*

Данная схема мобилизации ГСК применяется в период индукции первой или второй ремиссии при ММ, НХЛ, лимфоме Ходжкина; при острых лейкозах в период ремиссии. Выбор химиотерапевтических препаратов зависит от конкретной нозологии и протокола терапии. Так, при ММ чаще используется циклофосфан, также возможны схемы VD-PACE, DHAP, средние дозы циторабина (1,6 мг/м2) [2]. При агрессивных лимфопролиферативных заболеваниях мобилизация клеток осуществляется после блоков ЛБ-М-04, DA-R-EPOCH, ESGAP, IGEV, NHL-BFM-90, SMILE, TL-REZ-09, R-HМA, R-BAC, DHAP, R-ICE (приложение 1).

При Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозах проведение мобилизации ГСК возможно после подтверждения полной молекулярной ремиссии, при остром промиелоцитарном лейкозе – при подтверждении второй полной молекулярной ремиссии на терапии по протоколу «Риск-адаптированная программа терапии больных ОПЛ (ATRA-ATO-CT) с обязательным молекулярным мониторингом», при ОМЛ (благоприятный и промежуточный риск) в случае достижения МРБ негативной ремиссии в возрасте до 40 лет рассматривается вопрос о выполнении мобилизации с последующей ауто-ТГСК.

Если период МТА осложнился тяжелым инфекционным процессом и к моменту сбора ГСК сохраняются осложнения, угрожающие жизни, от лейкафереза следует воздержаться. Если состояние стабилизировано, мобилизация и сбор ГСК продолжаются.

При ММ циклофосфан применяется как в качестве противоопухолевого средства, так и для усиления эффекта мобилизации ГСК. Применяются высокие дозы циклофосфана (6-7 г/м2), промежуточные (3-4 г/м2), и низкие (1,2-2 г/м2). По данным ретроспективного исследования, сравнивающего эффективность и переносимость высоких и промежуточных доз циклофосфана, оказалось, что доза 4 г/м2 является оптимальной. При использовании данной дозы удавалось собрать необходимое для двух трансплантаций количество CD34+ клеток, при этом тромбоцитопения была кратковременной, что способствовало меньшей потребности в заместительно й трансфузионной терапии, по сравнению с применением высоких доз циклофосфана [8].

Стандартная схема мобилизации ГСК при ММ, применяемая в настоящее время: циклофосфан 4 г/м2 + Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут.

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

# Г-КСФ в сочетании с плериксафором

**Показания**

* Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК схемами, включающими миелосупрессивные препараты в сочетании с Г-КСФ или применения Г-КСФ в монорежиме у пациентов с лимфомами и ММ;
* Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации у пациентов с лимфомами и ММ.

Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации:

а) количество CD34+ клеток в периферической крови в день предполагаемого первого лейкафереза менее 10 клеток/мкл (при планируемой одной аутотрансплантации) и 10-20 клеток/мкл (при планируемой тандемной аутотрансплантации);

б) за первый лейкаферез заготовлено менее 30-50% от необходимого количества CD34+ клеток.

**Схема мобилизации ГСК**

Г-КСФ назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром. На четвертый день введения Г-КСФ плериксафор назначается за 12 часов до лейкафереза в дозе 240 мкг/кг подкожно. По результатам лейкафереза решается вопрос о необходимости повторного введения плериксафора (таблица 2). Возможно применение нескольких введений плериксафора.

Таблица 2 . Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ + плериксафор»

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Дни | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Г-КСФ,  10 мкг/кг | Х | Х | Х | Х | Х |  |
| Плериксафор, 240 мкг/кг |  |  |  | Х | (Х) |  |
| Лейкаферез |  |  |  |  | V | V |

# Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

Проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих методы мобилизации (только ростовой фактор или сочетание Г-КСФ с миелосупрессивной химиотерапией) на одном и том же контингенте больных не проводилось, а прямое сравнение различных исследований затруднено. В связи с этим оптимальный метод мобилизации ГСК определить невозможно.

У каждого режима мобилизации ГСК есть определенные преимущества и недостатки, поэтому существует индивидуальный подход в выборе лечебной схемы в каждой конкретной ситуации (таблица 3). Так, при использовании Г-КСФ в монорежиме уменьшаются сроки госпитализации, не наблюдаются осложнения, характерные для периода МТА, нет потребности в трансфузионной терапии. Применение этого режима является относительно безопасным у больных с диализ-зависимой почечной недостаточностью, пациентов с кардиальной патологией.

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

**Таблица 3 . Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Режим мобилизации** | **Преимущества** | **Недостатки** |
| **Г-КСФ в монорежиме** | Уменьшение сроков госпитализации, четко планируемые сроки лейкаферезов, отсутствие антибиотикотерапии, заместительной трансфузионной терапии | Неэффективна у предлеченных больных |
| **ХТ+ Г-КСФ** | Высокая эффективность мобилизации | Цитопения  Инфекционные осложнения  Трансфузии компонентов крови  Нет четкого планирования сроков лейкаферезов  Небезопасна при коморбидности |

*ХТ – химиотерапия, ЛЛТ – локальная лучевая терапия*

Продолжаются многочисленные исследования, направленные на оптимизацию режимов мобилизации стволовых клеток, обсуждаются возможности применения новых ростовых факторов, апробируются различные дозы цитостатических препаратов.

# Особенности сопроводительной терапии при мобилизации ГСК

***Г-КСФ в монорежиме и Г-КСФ в сочетании с плериксафором***

* Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК устанавливается перфузионный катетер в центральную вену;
* С целью профилактики тромботических осложнений проводится введение низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин 40 мг или эквивалент) в профилактической дозе подкожно один раз в сутки на фоне введения Г-КСФ и в течение 2-3 суток после его отмены;
* Адекватное обезболивание при болевом синдроме в костях, вызванном введением Г-КСФ. Предпочтение отдается наркотическим аналгетикам (промедол 10 мг в/в, трамадол 100 мг в/в, фентанил 25 мкг/час трансдермально), при отсутствии миелотксического агранулоцитоза возможно использование нестероидных противовоспалительных препаратов.

***Режим «ХТ + Г-КСФ»***

* Необходима установка центрального венозного катетера (ЦВК) для обеспечения сосудистого доступа. Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК центральный катетер меняют на перфузионный;
* Круглосуточное введение гепарина с целью профилактики тромботических осложнений. Начальная доза гепарина 12 000 ЕД/сут., далее - под контролем АЧТВ (АЧТВ 1,5-2 нормы);
* Введение химиопрепаратов сопровождается массивной гидратацией из расчета 1,5-3 л/м2, гипоурикемической терапией аллопуринолом 400 - 600 мг/сут. (за исключением схем, содержащих метотрексат), диуретической терапией (фуросемид 20 мг болюсно 3 р/сут)
* При наличии в схеме ХТ ифосфамида, циклофосфамида для защиты слизистой мочевого пузыря и мочевыводящих путей назначается уромитексан в дозе 2,4 г/м2 круглосуточно в день введения цитостатика;
* При наличии в схеме ХТ метотрексата через 12 ч. после окончания его введения назначается лейковорин в дозе 25 мг внутрь и внутривенно 6 раз в сутки 4 дня или до достижения концентрации метотрексата в крови менее 0,1 мкмоль/л.
* Противосудорожная профилактика, если применяется бусульфан, циклофосфан (карбамазепин 200 мг+ диазепам 10 мг);
* Противорвотная терапия по стандартным схемам (ондансетрон 8 мг, метоклопрамид 10 мг и тд.);
* Противоязвенная терапия по стандартным схемам (омепразол 20 мг или ранитидин 150 мг)
* Овариопротекция проводится женщинам фертильного возраста по показаниям

# Лейкаферез и криоконсервирование

# Лейкоцитаферез

Лейкаферез – полуселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов [1].

Как уже упоминалось выше, основным критерием, позволяющим прогнозировать успешный сбор ГСК, является содержание СD34+ клеток в периферической крови в день проведения предполагаемого первого лейкафереза. Если сбор ГСК начат рано, потребуются большее количество процедур, что приводит к увеличению финансовых и трудозатрат. Кроме того, увеличение числа лейкаферезов приводит к возрастанию общего объема заготовленного продукта. Соответственно, применяется большее количество криопротектора (диметилсульфоксида – ДМСО), который при дальнейшем внутривенном введении во время ауто-ТГСК может вызывать побочные явления [46].

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

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

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

*Абсолютное содержание CD34+ клеток в крови (клеток/мкл) =*

*доля CD34+ клеток (%) × количество лейкоцитов (109/л) × 10*

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

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

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

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

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

Процедура лейкафереза может осуществлятъся как в автоматическом, так и в полуавтоматическом режиме. При количестве лейкоцитов более 20 ×109/л предпочтителен полуавтоматический режим для возможности ручной регулировки границы раздела сред.

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

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

Процедура сбора ГСК длится около 3-4 часов. Во время проведения лейкафереза при развитии гипокальцемии (проявляется парестезией губ, языка, кончиков пальцев) необходимо замедлить скорость возврата крови. Для профилактики цитратной реакции рекомендуется введение 10 мл 10% раствора кальция глюконата или 5 мл 10% раствора кальция хлорида на каждые 200 мл цитратного раствора при массе тела пациента < 60 кг или на каждые 400 мл при массе тела > 70 кг.

Из полученного продукта берут пробу ГСК для определения содержания СD34+ клеток при помощи проточного цитофлуориметра. Существует множество рекомендуемых схем по подсчету CD34+ ГСК, наиболее известен ISHAGE-протокол (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) [70].

Таким образом, для успешного сбора ГСК важны своевременное начало первой процедуры лейкафереза и отлаженная лабораторная методика, включающая цитофлуориметрический анализ.

# Криоконсервирование трансплантата

Параллельно с подсчетом CD34+ клеток проводится фракционирование полученного продукта лейкафереза. Сначала маркируют полимерный двухкамерный контейнер (первая камера - «плазма», вторая - «гемопоэтические стволовые клетки»), переносят лейкоконцентрат в контейнер для ГСК в асептических условиях и проводят центрифугирование (2000 об/мин) в течение 15 мин.

Фракционирование проводят в асептических условиях, например, в условиях ламинарного шкафа биологической безопасности II класса. Далее осуществляется подсчет CD34+ клеток в полученном лейкоконцентрате. Получив долю CD34+ клеток от всех лейкоцитов в лейкоконцентрате, подсчитывают количество CD34+ клеток на 1 кг массы тела пациента.

Процесс криоконсервирования включает несколько этапов. Сначала проводят расчет необходимого количества раствора ДМСО, который нужно добавить к ГСК. Полученный биоматериал с криопротектором переносят в контейнер для криоконсервирования и тщательно удаляют пузыри воздуха.

Заморозку и хранение биоматериала производят в емкости с парами жидкого азота.

# Обследование пациентов перед мобилизацией и сбором ГСК

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

# Общие методы обследования

1. Развернутый анализ крови.
2. Биохимический анализ крови с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Глюкоза крови.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген).
7. Пункция костного мозга с подсчетом миелограммы.
8. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга для оценки состояния кроветворения.
9. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки состояния кроветворения и инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.
10. Иммунофенотипическое исследование костного мозга методом проточной цитометрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.
11. Определение группы крови (ABO, Резус, фенотип по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k, а также определение антиэритроцитарных антител).
12. Исследование на маркеры вирусов гепатитов B и C, ВИЧ, RW.
13. Электрокардиограмма.
14. Эхокардиография.
15. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.
16. УЗИ брюшной полости (комплексное).
17. Ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости.
18. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе.
19. МРТ головного мозга.
20. КТ органов грудной полости.
21. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.
22. Осмотр гинеколога и УЗИ органов малого таза - для женщин.

# Специальные методы обследования при различных вариантах гемобластозов

**4.2.1. Множественная миелома**

1. Комплексное иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, включающее

- электрофорез и иммунофиксацию белков сыворотки и мочи с определением белка Бенс-Джонса;

- определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (A, G,M);

- определение свободных легких цепей и их соотношения при «неизмеряемом» заболевании.

1. КТ костей позвоночника, таза, грудной полости – контроль размеров плазмоцитом - для оценки противоопухолевого ответа.
2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ – при достижении полной ремиссии заболевания.
3. Магнитно-резонансная томография области мягкотканного компонента для оценки размеров и противоопухолевого ответа.

**4.2.2. AL – амилоидоз и другие плазмоклеточные дискразии**

1. Комплексное иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, включающее

- электрофорез и иммунофиксацию белков сыворотки и мочи с определением белка Бенс-Джонса;

- определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (A, G,M);

- определение свободных легких цепей и их соотношения при «неизмеряемом» заболевании.

1. УЗИ почек.
2. Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) –количественный показатель.
3. Тропонин cTnT – количественный показатель.

**4.2.3. Лимфопролиферативные заболевания**

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

**4.2.4. Острый промиелоцитарный лейкоз**

1. Цитогенетическое (+FISH) исследование пунктата костного мозга.
2. Молекулярное исследование на PML/RARA.
   * 1. **Ph - позитивный острый лимфобластный лейкоз.**
3. Цитогенетическое исследование (FISH) с целью идентификации BCR-ABL.
4. Молекулярно-генетическое исследование для оценки МОБ-статуса (р190, р210).
   * 1. **Первичная лимфома центральной нервной системы**
5. Электроэнцефалограмма.
6. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
7. Консультация невролога.
8. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.

# Глава 2. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови

Важная роль современной программы лечения ряда гематологических заболеваний отводится включению в протокол терапии молодых больных высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Наибольшее распространение методика ауто-ТГСК получила при лечении множественной миеломы, агрессивных лимфом, остром промиелоцитарном лейкозе, Ph-позитивном остром лимфобластном лейкозе и лимфомы Ходжкина.

# Ауто-ТГСК при множественной миеломе

Первые результаты успешного применения высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК для лечения больных ММ были опубликованы в 1996г. [Attal M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Attal%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8649495). и соавторами. В исследование было включено 200 ранее не получавших лечение больных в возрасте до 65 лет, которые были рандомизированы в момент установки диагноза на стандартную химиотерапию, либо на терапию включающую ауто-ТГСК. Частота общего противоопухолевого ответа у больных, получивших высокие дозы мелфалана, составила 81% (в том числе ПР - 22%, ОХЧР - 16%) против 57% (ПР - 5%, ОХЧР - 16%) в группе больных, получавших стандартную химиотерапию (р<0,001). Вероятность безрецидивной выживаемости (БРВ) в течение 5-ти лет составила 28% в группе с ауто-ТГСК и 10% в группе стандартной химиотерапии (р=0,01). ОВ также была достоверно (р=0,03) выше в группе с ауто-ТГСК и составила 52% против 12% у больных без таковой. Связанная с лечением смертность была одинаковой в обеих группах [13].

Исследование Fermand JP с соавторами, опубликованное в 2005 г., продемонстрировало более высокие показатели ВБП больных, получивших ауто-ТГСК по сравнению с больными, леченными только стандартной химиотерапией. 190 больных ММ в возрасте от 55 до 65 лет, были рандомизированы на два рукава, один из которых включал только стандартные дозы химиопрепаратов (винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон), а другой – кроме индукционных схем включал высокие дозы мелфалана (140-200 мг/м2) и бусульфана (16 мг/кг) с последующей ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 120 мес. медиана продолжительности ВБП составила 25 мес. для больных с ауто-ТГСК против 19 мес. без таковой. Медиана ОВ составила 47 мес. для обеих групп больных [15].

В последующем появились данные об улучшении ОВ при выполнении тандемной ауто-ТГСК. Во французском исследовании (IFM94) 399 больных ММ были рандомизированы на одну или две ауто-ТГСК. Полный или очень хороший частичный ответ был достигнут у 42% больных в группе с одной ауто-ТГСК и у 50% в группе с двойной трансплантацией (р=0,10). Вероятность ВБП в течение семи лет после установления диагноза составила 10% в группе с одной ауто-ТГСК и 20% в группе с двойной трансплантацией (р=0,03). 7-летняя ОВ составила 21% в группе с одной ауто-ТГСК и 42% группе с двойной трансплантацией (р=0,01). Авторы делают вывод о том, что по сравнению с одной ауто-ТГСК, двойная трансплантация улучшает общую выживаемость больных ММ, особенно у тех, кто не достиг ОХЧР после первой трансплантации, увеличивая частоту достижения ПР заболевания [12].

Эффективность ауто-ТГСК изучалась и в эру новых лекарственных препаратов, широко применяемых в клинической практике в последнее десятилетие. В 2015 году были опубликованы результаты исследования по определению роли ауто-ТГСК у больных ММ, получавших до и после трансплантации новые лекарственные препараты. Французская рабочая группа по изучению ММ провела рандомизированное многоцентровое исследование, сравнившее эффективность 8 курсов RVD (леналидомид+бортезомиб+дексаметазон) с 3 индукционными курсами RVD с последующей ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м2) и назначением 2 курсов RVD с целью консолидации. Поддерживающее лечение леналидомидом (от 10 до 15 мг/сут.) проводилось больным в обеих группах в течение одного года. Таким образом, сравнивалась эффективность 3 курсов RVD против высокодозного мелфалана. С ноября 2010 года по ноябрь 2012 года в исследование было включено 700 больных. В каждой группе больные были однотипны по возрасту, стадии заболевания и цитогенетическим изменениям. Первичной конечной точкой исследования была ВБП. Медиана наблюдения составила 39 месяцев. Завершили плановую терапию лишь 66% больных, остальные выбыли из исследования по причине прогрессии заболевания или нежелательных явлений. ВБП в течение 3-х лет составила 61% в группе с ауто-ТГСК и 48% в группе RVD (р<0,0002). Преимущество ауто-ТГСК было представлено во всех подгруппах, независимо от возраста (≤ или > 60 лет), пола, стадии ISS, стандартного или высокого цитогенетического риска, а также ответа после 3 первых курсов RVD. ОВ в течение трех лет оказалась одинаково высокой в обеих группах больных и составила 88%. Частота полных ремиссий была достоверно выше в группе с ауто-ТГСК по сравнению с группой RVD: 58% против 46%, соответственно (р<0,01). Исследователи пришли к заключению, что ауто-ТГСК остается необходимым методом лечения больных ММ моложе 65 лет [14].

Анализ объединенных данных двух исследований III фазы (GIMEMA-RV-MM-209 и EMN-441) по применению леналидомида в первой линии лечения больных ММ - кандидатов на высокодозную химиотерапию (ВХТ) с ауто-ТГСК, опубликованный в 2017 году, также доказал эффективность включения ауто-ТГСК в программу лечения молодых больных в эру новых лекарственных препаратов. В мета-анализ были включены данные о 529 больных с впервые диагностированной ММ, прошедшие этап индукционной терапии, включающей 4 курса Rd (леналидомид+дексаметазон), мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови (циклофосфан + ГКСФ). Больные были рандомизированы в равном соотношении на выполнение двух ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м2) и проведение шести консолидирующих курсов c включением леналидомида (MPR или CRD). Результаты исследования свидетельствуют об улучшении показателей БРВ и ОВ для больных, в программу лечения которых была включена ауто-ТГСК. В группе больных с тандемной ауто-ТГСК медиана БРВ была достоверно выше и составила 42 мес. против 24 мес. в группе больных без ауто-ТГСК (р<0,001). Сравнение показателей 4-летней ОВ также выявило достоверное преимущество для группы больных с ауто-ТГСК - 84% против 70% в группе больных без высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК (р<0,001). Дизайн исследования предусматривал возможность выполнения отложенной ауто-ТГСК для больных, рандомизированных на консолидирующую терапию, в случае развития рецидива заболевания. Таким образом, после развития рецидива заболевания при достижении общего противоопухолевого ответа могла быть выполнена ауто-ТГСК в качестве терапии спасения. Однако отложенная трансплантация была осуществлена только 53% (n=93) больных. Исследователи определили преимущество выполнения ауто-ТГСК в первой линии терапии путем сравнения показателей ОВ - в группе больных с ауто-ТГСК в первой линии лечения ОВ была выше, чем в группе больных с ауто-ТГСК, выполненной после рецидива [16]. Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали важность выполнения ауто-ТГСК для лечения больных ММ в эру применения новых лекарственных препаратов, определены сроки проведения интенсивных схем лечения – наиболее целесообразно выполнение ВХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии ММ при достижении общего противоопухолевого ответа.

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов, ауто-ТГСК остается стандартом терапии молодых больных ММ. Европейское общество трансплантации клеток крови и костного мозга (ЕВМТ) в своих ежегодных отчетах отмечает постоянное увеличение количества трансплантаций аутологичных стволовых клеток. Так, в 2016 году в Европе было выполнено 22 806 аутологичных трансплантаций [17], при этом в 52% случаев именно при ММ, в то время как в 2014 году было осуществлено 20 704 ауто-ТГСК, большая часть (50%) из которых также больным ММ [18].

# Ауто-ТГСК при лимфпролиферативных заболеваниях

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток по-прежнему считается стандартным этапом лечения лимфопролиферативных заболеваний, в числе которых:

* Диффузная В-крупноклеточная лимфома;
* Мантийноклеточная лимфома;
* Первичная лимфома центральной нервной системы;
* Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома;
* Лимфома Беркита;
* Фоликулярная лимфома;
* Периферическая Т-клеточная лимфома;
* Анапластическая крупноклеточная ALK-негативная лимфома;
* Анапластическая крупноклеточная ALK-позитивная лимфома;
* Экстранодальная NK/T - клеточная лимфома;
* Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома;
* Лимфома Ходжкина

Показания к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при различных вариантах лимфопролифератинвых заболеваний зависят от множества факторов и предполагают в ряде случаев применение высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК на первых этапах терапии в качестве консолидации. И, напротив, в определенных клинических ситуациях, ауто-ТГСК рекомендуется в качестве консолидирующего этапа лечения при достижении второй ремиссии заболевания.

Подробные показания к ауто-ТГСК при различных вариантах гемобластозов приведены в соответствующих национальных клинических рекомендациях по лечению лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом.

# Ауто-ТГСК при ОМЛ и остром промиелоцитарном лейкозе

Молодым пациентам в возрасте до 40 лет при достижении повторной молекулярной ремиссии после 2-3-го курса консолидации выполняют заготовку аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови с последующей, после окончания 5-го курса консолидации, аутологичной трансплантацией после миелоаблативных режимов предтрансплантационного кондиционирования. После восстановления гемопоэза этим больным предусмотрено проведение поддерживающей терапии в течение одного года [9, 48]. При ОМЛ (благоприятный и промежуточный риск) в случае достижения МРБ негативной ремиссии в возрасте до 40 лет рассматривается вопрос о выполнении мобилизации с последующей ауто-ТГСК.

# Ауто-ТГСК при Ph-позитивном остром лимфобластном лейкозе

При отсутствии совместимых доноров, достижении полной молекулярной ремиссии у больных моложе 40 лет рассматривается вопрос о выполнении ауто-ТГСК. [4, 9, 54, 65]

# Противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

# 2.2.1 Абсолютные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- прогрессия/рецидив основного заболевания;

- инфекционные заболевания в стадии обострения;

- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии обострения и сопровождающиеся стойким расстройством функций;

- наличие «вторых» злокачественных новообразований вне ремиссии;

- терапия иммуносупрессивными или иными лекарственными препаратами, которые могут повлиять на способность к самоподдержанию собственной популяции и полипотентность гемопоэтических стволовых клеток;

- психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих;

- психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ;

- кахексия;

- беременность;

- ранний послеоперационный период с наличием потенциальных рисков инфицирования послеоперационных ран в период миелотоксического агранулоцитоза.

- отсутствие подписанного информированного согласия на выполнение трансплантации.

# 2.2.2. Относительные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- инфекционные заболевания вне обострения (очаги инфекций, требующие санации);

- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии компенсации;

- возраст старше 65 лет.

- наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;

# Обследование пациентов перед ауто-ТГСК

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

# Общие методы обследования

1. Развернутый анализ крови.
2. Биохимический анализ крови с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Глюкоза крови.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген).
7. Пункция костного мозга с подсчетом миелограммы.
8. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга для оценки кроветворения.
9. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки состояния кроветворения и инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.
10. Иммунофенотипическое исследование костного мозга методом проточной цитометрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.
11. Определение группы крови (ABO, Резус, фенотип по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k, а также определение антиэритроцитарных антител).
12. Исследование на маркеры вирусов гепатитов B и C, ВИЧ, RW, ЦМВ, ЭБВ, при возможности токсоплазмы.
13. Электрокардиограмма.
14. Эхокардиография.
15. Функция внешнего дыхания.
16. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.
17. УЗИ брюшной полости (комплексное).
18. Ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости.
19. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе.
20. МРТ головного мозга, придаточных пазух носа с целью выявления скрытых очагов инфекций.
21. КТ органов грудной полости.
22. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.
23. Осмотр стоматолога.
24. Осмотр гинеколога и УЗИ органов малого таза - для женщин.

# Специальные методы обследования при различных вариантах гемобластозов

* **Множественная миелома**

1. Комплексное иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, включающее

- электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи с определением белка Бенс-Джонса;

- определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (A, G,M);

- определение свободных легких цепей и их соотношения при «неизмеряемом» заболевании.

1. КТ костей позвоночника, таза, грудной полости – контроль размеров плазмоцитом - для оценки противоопухолевого ответа.
2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ – при достижении полной ремиссии заболевания.
3. Магнитно-резонансная томография области мягкотканного компонента для оценки размеров и противоопухолевого ответа.

* **AL – амилоидоз и другие плазмоклеточные дискразии**

1. Комплексное иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, включающее

- электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи с определением белка Бенс-Джонса;

- определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (A, G,M);

- определение свободных легких цепей и их соотношения при «неизмеряемом» заболевании.

1. УЗИ почек.
2. Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) –количественный показатель.
3. Тропонин cTnT – количественный показатель.

* **Лимфопролиферативные заболевания**

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

* **Острый промиелоцитарный лейкоз**

1. Цитогенетическое (+FISH) исследование пунктата костного мозга.
2. Молекулярное исследование на PML/RARA.

* **Ph - позитивный острый лимфобластный лейкоз.**

1. Цитогенетическое исследование (FISH) с целью идентификации BCR-ABL.
2. Молекулярно-генетическое исследование для оценки МОБ-статуса (р190, р210).

* **Первичная лимфома центральной нервной системы**

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

# Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови включает в себя несколько этапов, среди которых различают мобилизацию и сбор ГСК, предтрансплантационную подготовку («кондиционирование» / введение химиопрепаратов в высоких дозах), инфузию ГСК в центральный венозный катетер, ранний посттрансплантационный период, характеризующийся высокой частотой развития инфекционных осложнений на фоне МТА.

При различных вариантах гемобластозов используются различные режимы кондиционирования.

# Режим кондиционирования при ММ и плазмоклеточных дискразиях

Наиболее предпочтительный режим кондиционирования при парапротеинемических гемобластозах включает в себя высокие дозы мелфалана (140-200 мг/м2). Схема введения и дозы представлены в таблице 4 и 5.

Таблица 4. Схема предтрансплантационного кондиционирования мелфалан 200 мг/м2

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Дни введения перед ауто-ТГСК | Разовая доза | Суточная доза | Курсовая доза | Особенности введения |
| Мелфалан | -3 , - 2 дни | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | 200 мг/м2 | Вводится внутривенно в виде инфузии в течение 1ч |

Больным с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), а так же больным на программном гемодиализе и больным старшего возраста (65-70 лет) целесообразно снижать дозу мелфалана при предтрансплантационном кондиционировании до 140 мг/м2.

Таблица 5. Схема предтрансплантационного кондиционирования мелфалан 140 мг/м2

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Дни введения перед ауто-ТГСК | Разовая доза | Суточная доза | Курсовая доза | Особенности введения |
| Мелфалан | -3 , - 2 дни | 70 мг/м2 | 70 мг/м2 | 140 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 1 ч в 500 мл 0,9% NaCl |

# Режимы кондиционирования при лимфопролиферативных заболеваниях

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

Для предтрансплантационной подготовки при НХЛ, ЛХ, плазмобластной лимфоме используют режим кондиционирования BEAM, который, состоит из BCNU (300 мг / м2 × 1, день-6), VP (200 мг / м2, дни от -5 до -2), Ara-C (200 мг/м2 х дважды в день, дни от -5 до - 2), и MEL (140 мг / м2/ день × 1, дни -1) [26, 37, 38]. Схемы введения препаратов и дозы представлены в таблице 6.

Ранняя токсичность режима BEAM включает тяжелый мукозит, тошноту и рвоту, диарею, гепатотоксичность, нефротоксичность и неинфекционные легочные осложнения.

Поздняя токсичность включает легочные осложнения, такие как хронический интерстициальный фиброз и снижение диффузионной способности легких (21%), инфекция (30%), метаболический синдром (17%), сердечно-сосудистые осложнения (12%), вторичные опухоли (20%).

**Таблица 6. Схема предтрансплантационного кондиционирования BEAM** [26, 29, 37, 38, 51]

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Дни введения перед ауто-ТГСК | Разовая доза | Суточная доза | Курсовая доза | Особенности введения |
| Кармустин | -6 день | 300мг/м2 | 300 мг/м2 | 300 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 2 ч в 500 мл 0,9% NaCl |
| Этопозид | -5, -4, -3, -2 дни | 200мг/м2 | 200 мг/м2 | 800 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl |
| Цитарабин | -5, -4, -3, -2 дни | 200мг/м2 | 400 мг/ м2 | 1600 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl |
| Мелфалан | - 1 день | 140мг/м2 | 140 мг/м2 | 140 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% NaCl |

Для снижения токсичности режима предтрансплантационной подготовки BEAM в ряде случаев вместо кармустина используется ломустин (CEAM / LEAM). Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Схема предтрансплантационного кондиционирования CEAM/LEAM** [28, 37, 62, 63, 67]

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Дни введения перед ауто-ТГСК | Разовая доза | Суточная доза | Курсовая доза | Особенности введения |
| Ломустин | -6 день | 200мг/м2 | 200 мг/м2 | 200 мг/м2 | Внутрь |
| Этопозид | -5, -4, -3, -2 дни | 200мг/м2 | 200 мг/м2 | 800 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl |
| Цитарабин | -5, -4, -3, -2 дни | 200мг/м2 | 400 мг/ м2 | 1600 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl |
| Мелфалан | - 1 день | 140мг/м2 | 140 мг/м2 | 140 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% NaCl |

В ряде клинических исследований была подтверждена эффективность режима предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM при лимфопролиферативных заболеваниях. Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице 8.

**Таблица 8. Схема предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM**[39, 73]

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Дни введения перед ауто-ТГСК | Разовая доза | Суточная доза | Курсовая доза | Особенности введения |
| Бендамустин | -7, -6 день | 200мг/м2 | 200 мг/м2 | 400 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 30-60 минут в 500 мл 0,9% NaCl |
| Этопозид | -5, -4, -3, -2 дни | 200мг/м2 | 200 мг/м2 | 800 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl |
| Цитарабин | -5, -4, -3, -2 дни | 200мг/м2 | 400 мг/ м2 | 1600 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl |
| Мелфалан | - 1 день | 140мг/м2 | 140 мг/м2 | 140 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% NaCl |

# Режим кондиционирования при первичной лимфоме центральной нервной системы

Высокодозная химиотерапия и трансплантация аутологичных стволовых клеток являются терапевтическим вариантом для пациентов с первичной лимфомой центральной нервной системы. Для предтрансплантационной подготовки у этой категории больных используется режим ТВС [33, 59]. Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице 9.

**Таблица 9. Схема предтрансплантационного кондиционирования TBC**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Дни введения перед ауто-ТГСК | Разовая доза | Суточная доза | Курсовая доза | Особенности введения |
| Тиотепа | -9, -8, -7 дни | 250мг/м2 | 250 мг/м2 | 750 мг/м2 | Вводится в/в в виде инфузии |
| Бусульфан | -6, -5, -4 дни | 0,8 мг/кг | 3,2 мг/кг | 9,6 мг/кг | Вводится в/в в виде инфузии.  (при отсутствии в/в формы возможно заменить пероральной). |
| Циклофосфан | -3, -2 дни | 20 мг/кг | 60 мг/кг | 120 мг/кг | Вводится в/в в виде инфузии. |

# Режим кондиционирования при ОМЛ и остром промиелоцитарном лейкозе

Европейское общество трансплантации клеток крови и костного мозга (ЕВМТ) рекомендует использовать миелоаблативные режимы предтрансплантационного кондиционирования перед выполнением ауто-ТГСК у больных острым промиелоцитарным лейкозом. Предпочтительно использовать режимы, содержащие высокие дозы Ara-C, например, BEA: BU/VP/Ara-C [37, 42]. Также в качестве предтрансплантационного кондиционирования применяется режим бусульфан + циклофосфан (бусульфан 1 мг/кг х 4 р/д -6,-5,-4 дни и циклофосфан 60 мг/кг х 1р/д в -3и -2 дни).

При ОМЛ (благоприятный и промежуточный риск) в случае достижения МРБ негативной ремиссии в возрасте до 40 лет рассматривается вопрос о выполнении ауто-ТГСК. Режим кондиционирования миелоаблативный, например бусульфан + циклофосфан (бусульфан 1 мг/кг х 4 р/д -6,-5,-4 дни и циклофосфан 60 мг/кг х 1р/д в -3 и -2 дни).

* + 1. **Режим кондиционирования при Ph-позитивном остром лимфобластном лейкозе**

В случае достижения полной молекулярной ремиссии во время индукционной или консолидирующей терапии у больных моложе 40 лет может быть рассмотрен вариант ауто-ТГСК, заготовленных после подтверждения ПМР. Кондиционирование перед ауто-ТГСК проводится в миелоаблативном режиме - бусульфан + циклофосфан (бусульфан 1 мг/кг х 4 р/д -6,-5,-4 дни и циклофосфан 60 мг/кг х 1р/д в -3 и -2 дни)[9].

# Инфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

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

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

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

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

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

В ряде случаев перед введением лейкоконцентрата в центральный венозный катетер проводится премедикация, для которой используется промедол в стандартной дозировке.

Начальная скорость введения ГСК составляет 3-5 мл/мин (4-5 минут), после чего скорость можно увеличить до максимально возможной. Во время и после инфузий ГСК осуществляется мониторинг жизненно-важных показателей: АД, ЧСС, ЧД.

В случае развития гемолиза, инфузия следующего мешка приостанавливается до купирования осложнений.

После завершения инфузии ход ЦВК промывают физиологическим раствором.

Через 2 часа после завершения инфузии выполняют биохимическое исследование крови (оценка электролитов), оценивают цвет мочи для исключения гемолиза.

В истории болезни оформляется протокол операции, с указанием этапов введения ГСК, временных интервалов и состояния пациента.

На следующий день выполняется общий анализ мочи.

# Глава 3. Сопроводительная терапия при ауто-ТГСК.

# Инфузионная терапия

С целью уменьшения токсичности кондиционирования и профилактики синдрома лизиса опухоли всем пациентам проводится инфузионная терапия.

Основные принципы инфузионной терапии во время ауто-ТГСК:

* Все инфузии проводятся в центральный венозный катетер
* На этапе предтрансплантационного кондиционирования объем инфузионной терапии составляет 2-3 литра в сутки, после трансплантации объем инфузий должен составлять не менее 1,5 литров в сутки, водная нагрузка распределяется равномерно в течение суток. Чаще всего применяются кристаллоидные растворы: изотонический раствор хлорида натрия (0,9% NaCl), раствор 5% глюкозы, раствор Рингера, калия и магния аспарагинат. Для коррекции ацидоза используют 5% раствор натрия гидрокарбоната. В случае выраженной гипоальбумиемии, отечного синдрома безбелкового генеза применяются коллоидные растворы (5-20% растворы альбумина человеческого).
* В состав солевого раствора, как правило, входят раствор 5% глюкозы и 4% хлорида калия (KCl). На этапе предтрансплантационного кондиционирования суточное количество 4% KCl составляет 120-150 мл, в дальнейшем доза титруется в зависимости от концентрации калия в крови. При значительной гипокалиемии, которая может быть обусловлена выраженной диарей, рвотой, применяется круглосуточное введение 4% раствора KCl, скорость инфузии корректируется с учетом данных биохимического анализа крови.
* У пациентов на гемодиализе объем солевых растворов не должен превышать 1 литр в сутки, при этом хлорид калия назначается только при развитии гипокалиемии.
* Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки следует ежедневно взвешивать пациента, контролировать центральное венозное давление, артериальное давление, диурез и баланс жидкости.
* При развитии фебрильной лихорадки объем инфузионной терапии должен быть увеличен до 3-4 литров в сутки под контролем водного баланса.
* Регулярный контроль электролитов (калия, натрия, кальция, хлора, магния) необходим для коррекции инфузионной терапии, при выраженной гипокальциемии, гипомагниемии назначается внутривенное введение препаратов кальция, магния.
* Во время предтрансплантационного кондиционирования проводится гипоурикемическая терапия аллопуринолом в суточной дозе 200 мг/м2 .
* Во время предтрансплантационного кондиционирования рекомендуется назначение мочегонных средств для форсированного диуреза (фуросемид 20-60 мг/сут).

# Антиэметическая терапия

**Общие сведения**

Одним из частых клинически значимых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) является тошнота и рвота. Эти побочные явления приводят не только к ухудшению самочувствия пациента, снижению качества жизни, но и препятствуют применению лекарственных препаратов в пероральной форме, а также приему пищи. Появление новых комбинаций противоопухолевых средств приводит к улучшению результатов терапии онкогематологических больных, однако выраженная тошнота и рвота могут ограничивать применение химиопрепаратов в полных дозах, отрицательно влиять на приверженность больных лечению. В связи с этим контроль тошноты и рвоты играет важную роль в сопроводительной терапии больных гемобластозами [10, 34, 56].

Тошнота и рвота развиваются при возбуждении рвотного центра несколькими путями - при воздействии нейротрансмиттеров на его рецепторы, или при поступлении в него импульсов от хеморецепторов триггерной зоны. Химическими веществами, вызывающими активацию рвотного центра, являются дофамин, серотонин, гистамин, ацетилхолин и субстанция Р (Нейрокинин-1 - NK-1). Противорвотные препараты избирательно блокируют какой-либо из перечисленных нейротрансмиттеров[24, 43, 52].

**3.2.1 Типы тошноты и рвоты**

* Острая рвота развивается в первые 24 ч после ХТ, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.
* Отсроченная рвота развивается на 2-5 сутки после начала ХТ, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой.
* Условно-рефлекторная рвота представляет собой классический условный рефлекс на ХТ и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания ХТ.
* Неконтролируемая тошнота и рвота развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.
* Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах ХТ при неэффективности противорвотной профилактики и / или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.
  + 1. **Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов**

Эметогенный потенциал – это риск развития рвоты у больных, получающих противоопухолевый препарат (в монорежиме) без противорвотной терапии. Выделено 4 градации эметогенного потенциала:

* минимальный - развитие рвоты менее чем у 10% больных;
* низкий - развитие рвоты у 10 - 30% больных;
* средний - развитие рвоты у 30 - 90% больных;
* высокий - развитие рвоты более чем у 90 % больных.

Рекомендации экспертов по принципам противорвотного лечения основываются на том, в какую категорию эметогенного потенциала входит цитостатик. Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однодневного введения, то есть определяется эметогенность разовой дозы. В основу эметогенной классификации таблетированных препаратов положен учет эметогенности полного курса лечения. Эметогенность комбинированного режима ХТ определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация средне-эметогенных цитостатиков может повышать эметогенность режима в целом.[22]

**3.2.3 Схемы противоопухолевого лечения, применяемые в гематологии**

Курсы ХТ, применяющиеся в онкогематологии, как правило, относятся к категории среднего и высокого эметогенного потенциала.

Примерами курсов со средней эметогенностью может быть: 7+3 (идарубицин+цитарабин), VCD, комбинации с кармустином, комбинации с мелфаланом (в средних и низких дозах).

Примеры курсов с высокой эметогенностью: DHAP, ICE, ABVD, CHOP, даунорубицин + цитарабин, применение высоких доз мелфалана, циклофосфана, все режимы предтрансплантационной подготовки.

**3.2.4 Противорвотные препараты**

Для клинического применения используется 5 групп препаратов, обладающих противорвотным действием:

* Антагонисты 5-HT3-рецепторов (HT - гидрокситриптамин)
* Кортикостероиды
* Антагонисты NK1-рецепторов
* Блокаторы рецепторов допамина
* Нейролептики

**Антагонисты 5-HT3-рецепторов**

В эту группу препаратов входят ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон. Механизм действия обусловлен способностью селективно блокировать серотониновые 5-HT3-рецепторы. В возникновении тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой терапии важную роль играет стимуляция афферентных волокон блуждающего нерва серотонином, выделяющимся из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Блокируя 5-HT3-рецепторы, препараты этой группы предупреждают возникновение рвотного рефлекса. Кроме того, антагонисты 5-HT3-рецепторов угнетают центральные звенья рвотного рефлекса, блокируя 5-HT3-рецепторы дна IV желудочка.

В таблице 10 указан режим дозирования антагонистов 5-HT3-рецепторов. Препараты назначаются за 30-60 минут до ХТ.

**Таблица 10 . Режим дозирования антагонистов 5-HT3-рецепторов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Разовая доза, мг** | **Режим дозирования** |
| Ондансетрон | 8  16 | в/в  внутрь |
| Гранисетрон | 1-3  2 | в/в  внутрь |
| Трописетрон | 5 | в/в или внутрь |
| Палоносетрон | 0,25 | в/в, однократно |

Рекомендуется мониторинг ЭКГ, электролитов у больных с признаками кардиальных нарушений. Антагонисты 5-HT3-рецепторов могут удлинять интервал QT.

У пациентов с врожденным синдромом удлинения QT следует избегать применения 5-HT3-антагонистов, за исключением палоносетрона, который не оказывает влияния на интервал QT. Палоносетрон является препаратом последнего поколения.

Это высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов, имеющий самый длительный период полувыведения (до 40 часов). Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла при однодневном курсе ХТ и через день - при многодневном курсе ХТ.

**Кортикостероиды - дексаметазон**

Если схема ХТ содержит кортикостероиды, дополнительного назначения дексаметазона с противорвотной целью не требуется.

Добавление дексаметазона к антагонистам серотониновых рецепторов позволяет уменьшить риск появления острой тошноты и рвоты. Дексаметазон предотвращает развитие отсроченной тошноты и рвоты. Кроме того, он обладает самостоятельной противорвотной активностью и может использоваться в монотерапии для профилактики острой рвоты после введения низкоэметогенных цитостатиков. Назначается в дозе 12 мг внутривенно однократно за 30–60 минут до ХТ. В случае высокоэметогенной терапии в последующие дни назначается внутрь в дозе 8 мг два раза в сутки, продолжительностью до 5 дней.

**Антагонисты NK1-рецепторов**

В эту группу препаратов входят апрепитант и фосапрепитант. Активным метаболитом фосапрепитанта является апрепитант - селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокинина 1 субстанции Р. Избирательность связывания апрепитанта с NK1-рецепторами по крайней мере в 3000 раз выше, чем с другими ферментами, транспортными белками, ионными каналами и рецепторами, включая допаминовые и серотониновые рецепторы, которые являются мишенями существующих препаратов для предотвращения тошноты и рвоты при химиотерапии. В доклинических исследованиях показано, что антагонисты NK1-рецепторов предотвращают рвоту, вызванную химиотерапевтическими препаратами, за счет центрального механизма действия. По данным, полученным в исследованиях позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), апрепитант проникает в головной мозг и связывается с NK1-рецепторами мозга. Центральное действие апрепитанта обладает большой продолжительностью, причем он ингибирует как острую, так и отсроченную фазы рвоты, а также повышает противорвотную активность антагонистов 5-НТ3-рецепторов (например, ондансетрона) и глюкокортикостероидов (дексаметазона) [61]. Антагонисты NK1-рецепторов являются умеренными ингибиторами CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизируемых этой же системой (например, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем, необходимо использовать альтернативные методы контрацепции). Апрепитант повышает концентрацию кортикостероидов. В комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50%. У пациентов, поручающих варфарин, необходимо дополнительно контролировать уровень международного нормализованного отношения в связи с влиянием апрепитанта/фосапрепитанта на активность цитохромов.

Антагонисты NK1-рецепторов применяют по схеме в комбинации с кортикостероидами и антагонистами серотониновых 5-НТ3-рецепторов. Апрепитант принимается за час до ХТ, фосапрепитант вводится за 30 минут до ХТ в дозах, представленных в таблице 11.

**Таблица 11 . Режим дозирования антагонистов NK1-рецепторов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Разовая доза, мг** | **Режим дозирования** |
| Апрепитант | 125  80 | Внутрь в 1 день  Внутрь во 2ой и 3ий дни ХТ |
| Фосапрепитант | 150 | В/в однократно |

**Блокаторы рецепторов допамина**

В эту группу входят бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпрозолам). Препараты обладают седативными и анксиолитическими свойствами.

Метоклопрамид, широко использовавшийся ранее в высоких дозах для профилактики острой тошноты и рвоты после высоко- и среднеэметогенной ХТ, в настоящее время применяется реже, так как при сопоставимой эффективности с антагонистами серотониновых рецепторов имеет значительное количество выраженных побочных эффектов. Согласно международным рекомендациям, использование метоклопрамида допустимо в стандартных дозах для профилактики острой тошноты и рвоты после низкоэметогенной химиотерапии, для профилактики отсроченной рвоты в комбинации с дексаметазоном. Режим дозирования – 10 мг 1 - 4 раза в сутки внутривенно или внутрь.

Добавление блокаторов рецепторов допамина к схеме противорвотной терапии проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.

**Нейролептики**

Оланзапин 5–10 мг в сутки внутрь.

Добавление нейролептиков к схеме противорвотной терапии проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача (например, при возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты).

* + 1. **Принципы профилактики и терапии тошноты и рвоты.**

Эксперты Международной ассоциации по поддерживающему лечению в онкологии (MASCC) разработали принципы антиэметической терапии [64].

**Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты**

* Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ
* Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ, начиная с первого курса
* Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии
* В случае развития тошноты и рвоты внести изменения в профилактическую терапию на последующих циклах ХТ
* Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

**Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высоко-эметогенной однодневной ХТ**

* Профилактика тошноты и рвоты должна начинаться до начала ХТ и проводиться не менее 3 дней после ее окончания.
* В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-HT3) + дексаметазон
* Добавление бензодиазепинов проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача

**Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренно-эметогенной однодневной ХТ**

* Профилактика тошноты и рвоты должна начинаться до начала ХТ и проводиться не менее 3 дней после ее окончания.
* В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист рецепторов серотонина (5-HT3) + дексаметазон
* При некоторых умеренноэметогенных режимах, включающих карбоплатин, рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с 5-НТ3-антагонистом и дексаметазоном.

**Профилактика тошноты и рвоты при многодневной ХТ с высоким риском эметогенности**

Профилактика тошноты и рвоты должна проводиться с 1-го дня цикла ХТ и еще в течение 2–3 дней после его окончания. Антиэметики назначают ежедневно (исключение – палоносетрон – через день) на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе препарата, обладающего наибольшей эметогенностью.

**Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты**

* При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима ХТ антиэметической схемы, необходимо исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков.
* В случае их исключения необходимо перевести пациента на схему профилактики: с низко-эметогенного потенциала на умеренно -эметогенный и с умеренно- эметогенного на высоко-эметогенный.
* При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне стандартных противорвотных схем (без использования апрепитанта или фосапрепитанта) необходимо при последующих курсах ввести в противорвотный режим апрепитант или фосапрепитант.
* При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне трехкомпонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет. Следует рассмотреть добавление препаратов иного класса из резервного списка:

- бензодиазепины (лоразепам по 0,5–2 мг каждые 4–6 ч);

- блокаторы рецепторов допамина (метоклопрамид по 20 мг каждые 6 ч);

- фенотиазины (аминазин 25 мг 4 раза в сутки);

- бутирофеноны (галоперидол 1–2 мг каждые 4–6 ч).

* В связи с тем, что антагонисты 5-HT3-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение трописетрона из организма, следовательно – развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты. В данной ситуации целесообразна смена 5-HT3-блокатора другим представителем данного класса препаратов.

Кроме того, следует выполнять ряд общих принципов профилактики и лечения тошноты и рвоты:

* Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
* Предпочтительным является парентеральный путь введения препаратов либо введение в ректальных свечах.
* Осуществлять адекватную гидратацию и коррекцию электролитов.
* При диспепсии добавить Н2-блокаторы или блокаторы протонной помпы.

Возможно также использование альтернативного варианта профилактики тошноты и рвоты:

* оланзапин 5–10 мг в сутки внутрь с 1 по 3 дни;
* палоносетрон 0,25 мг в/в за 60 минут до ХТ в 1 день однократно;
* дексаметазон 20 мг в/в за 30 минут до ХТ в 1 день.

**Профилактика и терапия условно-рефлекторной рвоты**

Для профилактики и лечения условно-рефлекторной тошноты и рвоты применяются:

* Оптимальная профилактика тошноты и рвоты при каждом цикле ХТ.
* Бензодиазепины: лоразепам по 0,5-2 мг на ночь накануне и утром перед ХТ.
* Психотерапия, гипноз, системная десенсибилизация.

# Профилактика тромбозов

Введение химиотерапевтических препаратов в больших дозах перед ауто-ТГСК, наличие ЦВК являются факторами риска повышенного тромбообразования. С целью профилактики тромботических осложнений до начала предтрансплантационной подготовки назначается антикоагулянтная терапия. Проводится круглосуточное введение гепарина через инфузомат в начальной дозе 12 000 ЕД / сут. В дальнейшем доза гепарина корректируется в зависимости от показателей АЧТВ (рекомендовано поддержание АЧТВ в рамках 1,5-2 норм или 45-75 сек.), степени выраженности тромбоцитопении. На фоне терапии гепарином в ранний посттрансплантационный период необходим регулярный контроль гемограммы, коагулограммы. При развитии геморрагического синдрома введение гепарина приостанавливается. Гепарин отменяют на +14 день после ауто-ТГСК.

При развитии тромботических осложнений в период восстановления показателей гемограммы используются низкомолекулярные гепарины - НМГ (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия в соответствующих дозах). НМГ вводятся подкожно 1-2 раза в день. Правильность подбора дозы проверяется по анти-Ха активности, которую исследуют через 2-3 часа после введения препарата; она должна составлять 0,3-0,7 анти-Ха МЕ/мл. Больным с нарушением функции почек требуется коррекция дозы НМГ. Если СКФ менее 30 мл/мин, доза НМГ подбирается в соответствии с анти-Ха активностью в диапазоне 0,2-0,3 анти-Ха МЕ/мл.

При применении гепаринов может развиться резистентность к ним, что чаще всего обусловлено дефицитом антитромбина III. Причинами дефицита антитромбина III являются его повышенное потребление, патология печени, длительная гепаринотерапия, действие лекарственных препаратов. Для коррекции дефицита антитромбина III используется свежезамороженная плазма (СЗП) или концентрат антитромбина III.

# Антисекреторная терапия

В настоящее время с антисекреторной целью применяются два класса препаратов: ингибиторы протонной помпы и блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов [30, 55].

**3.4.1 Ингибиторы протонной помпы (ИПП)**

**Фармакологическое действие**

Ингибиторы протоновой помпы (ингибиторы протонового насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы Н+/К+-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие Н+/К+-АТФазу обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшающие секрецию соляной кислоты.

ИПП, после прохождения желудка, попадают в тонкую кишку, где растворяются, после чего по кровотоку поступают в печень, а затем проникают через мембрану в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, где концентрируются в секреторных канальцах. Здесь, при кислом значении рН, ингибиторы протонного насоса активируются. В этой форме ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков Н+/К+-АТФазы, что блокирует действие протонной помпы, она становится необратимо исключенной из процесса секреции соляной кислоты. Влияние ИПП на последнюю стадию процесса образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от фактора его вызывающего[5].

Показания

* Профилактика/лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне терапии глюкокортикостероидами

**Режим дозирования**

Пациентам во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, рекомендован прием ИПП в указанных в таблице 12 дозах.

**Таблица 12 . Режим дозирования ИПП с профилактической целью**

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

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

В 1990 г. Burget и соавторы опубликовали результаты мета-анализа 300 работ, установившего, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов [25]. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, Н2-блокаторы и ИПП. Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПП или Н2-блокаторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения, по сравнению с плацебо [66]. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую рН-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуоденальных язв.

В настоящее время ИПП являются средством базисной терапии. Результаты рандомизированных сравнительных исследований свидетельствуют о высокой эффективности ИПП по сравнению с Н2-блокаторами [45]. ИПП практически в 1,5 раза эффективнее Н2-блокаторов в отношении эпителизации язвенного дефекта[66].

**3.4.2 Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов**

**Фармакологическое действие**

Препараты, блокирующие гистаминовые Н2-рецепторы – лекарственные средства, устраняющие физиологические эффекты гистамина, блокируя рецепторы чувствительных к нему клеток.

Популяция гистаминорецепторов состоит из 2-х подтипов, названных Н (Н1- и Н2-гистаминорецепторы). Секреторные реакции желудка при действии экзогенного или эндогенного гистамина реализуются через Н2-гистаминорецепторы. Блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Наиболее выраженный эффект ассоциирован с влиянием на секрецию желез слизистой оболочки желудка. Препараты воздействуют на гистаминовые Н2-рецепторы париетальных клеток и значительно уменьшают вызванную различными раздражителями секрецию соляной кислоты.

**Показания**

* Профилактика/лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне высокодозной химиотерапии

**5.3. Режим дозирования**

Пациентам во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, с профилактической целью рекомендован прием блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов в указанных в таблице 13 дозах.

**Таблица 13 . Режим дозирования блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов**

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

Н2-блокаторы гистамина подавляют секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с Н2-рецепторами париетальных клеток. Препараты этой группы поддерживают показатели внутрижелудочного рН > 3 на протяжении суток. Проведенные исследования показали, что применение Н2-блокаторов в течение 1-1,5 месяца приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70–80 % пациентов с дуоденальными язвами и у 55–60 % пациентов с язвами желудка [50]. Н2-блокаторы значительно эффективнее плацебо в достижении рубцевания язвенного дефекта [66]. Тем не менее, после внедрения ИПП в клиническую практику в качестве базисной антисекреторной терапии, Н2-блокаторы применяются реже, главным образом при невозможности применения ИПП.

# Антимикробная терапия

Применение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови по данным различных авторов приводит к развитию инфекционных осложнений более чем у 90 % больных [20, 36, 40, 53, 57].

Основными факторами, определяющими развитие инфекций у иммунокомпрометированных больных, являются нейтропения (глубина, длительность и быстрота развития), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, наличие центрального венозного катетера (ЦВК).

Наиболее высокая частота инфекционных осложнений наблюдается у больных с длительностью нейтропении от 10 дней и более [53].

Клинические проявления инфекционного процесса у этой категории пациентов, особенно в период нейтропении, крайне скудные. Ранее лихорадка неясной этиологии (повышение температуры тела без каких-либо других проявлений инфекции) являлась наиболее частым проявлением фебрильной нейтропении (≈ 50% случаев) [6].

Микробиологически и клинически доказанные инфекции встречались реже. К клинически доказанным инфекциям относят те, которые удается верифицировать с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Микробиологическим подтверждением наличия инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры.

В последнее время возможности по диагностике инфекционных осложнений существенно расширились как за счет внедрения новых и совершенствования ранее используемых методов, так и сокращения времени исследования в микробиологии благодаря введению в лабораторную практику автоматических анализаторов и новых технологий дли идентификации микроорганизмов.

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

* + 1. **Диагностические исследования, проводимые при лихорадке у больных гемобластозами** [9]

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

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от больных должны быть взяты незамедлительно. Особо следует подчеркнуть необходимость пристального внимания и проведения тщательных микробиологических исследований у больных, принимающих глюкокортикоиды, и у лиц пожилого возраста.

У этой группы пациентов септицемия может протекать без температуры, что бывает у 70% тяжелобольных в возрасте от 66 лет и старше, или лихорадка может быть лишь субфебрильной.

**Ежедневный осмотр пациента**

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

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

**3.5.2. Микробиологические исследования**

**Микробиологическое исследование крови**

* Показания — температура ≥ 38°С или наличие септикопиемических очагов на коже.
* Кровь из вены берут до введения антибиотиков в два флакона (аэробы/анаэробы или аэробы/аэробы) одновременно из вены и из ЦВК или из разных вен; при перитоните или абдоминальной операции в два разных флакона (для аэробов и для анаэробов); при бактериальном эндокардите — 3 раза с интервалом 1—2 часа; при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию — одновременно из вены и из ЦВК во флаконы для автоматического бактериологического анализатора гемокультур (Bactek или другие автоматические анализаторы). На основании разницы во времени (2 часа и более) появления роста микроорганизмов можно предположить инфицирование венозного катетера. При катетер-ассоциированной инфекции положительная гемокультура из ЦВК опережает на 2 часа и более положительную гемокультуру из вены.
* Взятие крови для микробиологического исследования следует проводить в период повышения температуры (≥ 38°С) с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации культуральной среды микробами с кожи. Медсестра должна проводить взятие крови в перчатках и в маске; кожа больного в месте венепункции тщательно обрабатывается дезинфицирующим раствором (дезинфицирующий раствор должен высохнуть); после обработки кожи дезинфицирующим раствором не проводят повторную пальпацию вены для определения места венепункции.
* Крайне важным является взятие достаточного количества крови для гемокультуры – за одно исследование у взрослых суммарно берут 20-30 мл крови в 2-3 флакона (по 10 мл каждый флакон).
* Не направляют в лабораторию на исследование гемокультуру из ЦВК без гемокультуры из вены.
* Нельзя флаконы с гемокультурой ставить в холодильник.

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

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

* Показания:
* Гиперемия (инфильтрат) в месте установки катетера.
* Повышение температуры сопряжено с инфузиями в катетер.
* Плохая проходимость катетера (проблемы при промывании или заборе крови из катетера).
* Возникновение температуры > 38°С при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов > 0,5 × 109 /л).
* Возникновение температуры > 38°С вне нейтропении (число гранулоцитов > 0,5 × 109 /л) и наличие центрального венозного катетера, давность установки которого ≥ 7 дней.

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

* При сохраняющейся температуре (≥ 38°С) посевы крови проводят каждые 4—5 дней.

**Микробиологическое исследование центрального внутривенного катетера**

Катетер удаляют и направляют на исследование в бактериологическую лабораторию.

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

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

* Для бактериологического исследования используется асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5—6 см. Удаленный отрезок катетера кладут в чашку Петри или другую стерильную емкость и сразу же доставляют в лабораторию для исследования. Хранение и последующее исследование удаленного катетера недопустимо.
* Исследование проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым (подтверждает инфицирование катетера) при полуколичественном исследовании является выделение микроорганизмов в количестве ≥ 15 КОЕ, при количественном — ≥ 103 КОЕ/мл. Для постановки диагноза катетер-ассоциированной инфекции, кроме выделения микроорганизмов в диагностически значимых количествах при исследовании удаленного катетера, необходимо выделение того же микроорганизма из крови.
* При появлении признаков воспаления и отделяемого в месте установки венозного катетера необходимо провести микробиологическое исследование отделяемого, а если эти изменения сохраняются или приобретают хронический характер, выполнить исследование на наличие нетуберкулезных микобактерий.
* Не проводят рутинное исследование всех удаленных катетеров.

**Микробиологическое исследование мочи**

* Показания:
* Симптомы инфекции мочевыводящих путей.
* Лейкоцитурия.
* Длительная лихорадка неясной этиологии.
* Для исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи; доставку мочи в лабораторию проводят немедленно, максимально допустимое время с момента забора до доставки в лабораторию — 2 часа.

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

* Бактериурия является диагностически значимой, если выделен один микроорганизм в количестве ≥ 103 КОЕ/мл.
* Если выделены два микроорганизма в количестве ≥ 103 КОЕ/мл, то микробиологическое исследование мочи повторяют на следующий день. Повторное выделение тех же микроорганизмов (за исключением бактерий, указанных в примечании) подтверждает инфекцию мочевыводящих путей.
* Любое количество бактерий в моче, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря, является значимой бактериурией.
* Бактериурию считают бессимптомной, если в двух последовательных образцах, взятых с интервалом более 24 часов, обнаруживается один и тот же патогенный микроорганизм в количестве ≥ 105 КОЕ/мл.
* Наиболее частые возбудители инфекции мочевыводящих путей — это энтеробактерии, в составе которых преобладают *Escherichia coli*, далее *Staphylococcus saprophyticus* (чаще у молодых женщин), *Enterococcus spp., Pseudomonas aeruginosa.*
* При выделении из мочи коагулазанегативных стафилококков в монокультуре (≥ 104 КОЕ/мл) проводят дополнительное исследование для идентификации *Staphylococcus saprophyticus.*
* Высокое содержание *Staphylococcus epidermidis* (≥ 105 КОЕ/мл) является диагностически значимым.
* Неоднократное выделение из мочи *Сandida spp*. у больных с фебрильной нейтропенией, не имеющих мочевого катетера, свидетельствует о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза.

*Примечание.* Выделение из мочи таких микроорганизмов, как дифтероиды, стрептококки группы *viridans*, лактобактерии, коагулазанегативные стафилококки (исключение составляет *Staphylococcus saprophyticus*), свидетельствует о контаминации образцов мочи (кожа, влагалище).

**Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости**

* Показания:
* Симптомы менингита.
* «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении.
* Обнаружение очага (очагов) в головном мозге при КТ или МРТ.
* Доставка материала в лабораторию должна быть немедленнойв стерильной пробирке или в шприце с закрытым наконечником.
* Не помещают образцы СМЖ в холодильник.
* Для полного исследования (бактерии, грибы, антигены) необходимо 2 мл СМЖ. Минимальное количество жидкости, необходимое для микробиологического исследования, составляет 0,5-1 мл.
* Не направляют в лабораторию образец СМЖ, полученный в первой пробирке пункции, поскольку имеется высокая вероятность контаминации образца микроорганизмами с кожи и, вполне определенно, будут возникать проблемы в интерпретации результатов исследования в случае выделения коагулозанегативных стафилококков. Первый образец СМЖ может быть использован для цитологического исследования.
* СМЖ исследуют на бактерии (микроскопия, посев, определение антигенов), микобактерии (микроскопия, определение ДНК микобактерий), вирусы (определение ДНК вирусов герпетической группы, ЦМВ), грибы (микроскопия, посев, антигены), определяют антигены *Cryptococcus spp., Aspergillus spp.* – при наличии инвазиного аспергиллеза легких или придаточных пазух носа, при необходимости — антигены бактерий (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitides*, стрептококки группы В - *Streptococcus agalactiae*). У больных, имеющих очаги в головном мозге и выраженный иммунодефицит (при длительной нейтропении), следует в определять СМЖ ДНК *Toxoplasma gondii* (ПЦР).

**Микробиологическое исследование кала**

* Показания — диарея.
* Во всех случаях следует провести тест на токсин *Clostridium difficile.*
* Если результат этого теста оказывается отрицательным, проводят количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на *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.

*Примечание.* Исследование на дисбактериоз кишечника у больных без диареи относится к исследованиям, которые приняты лишь в России, оно трудоемко и малоинформативно, особенно у больных вне нейтропении.

**Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки ротоглотки**

* Показания — наличие признаков стоматита.
* При нейтропении обращают внимание на выделение *Candida spp*., грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa* или *Stenotrophomonas maltophilia*, энтеробактерий (*Escherichia coli, Klebsiella spp*.), продуцирующих БЛРС или карбапенемазы.
* Следует помнить, что такие бактерии, как *Enterococcus spp.* и стрептококки группы *viridans*, являются нормальными представителями микрофлоры ротоглотки. На основании выделения этих бактерий не следует добавлять ванкомицин при фебрильной нейтропении в отсутствие признаков мукозита.

*Примечание.* Дрожжевые грибы рода *Candida* обнаруживают у 30% здоровых людей.

**Микробиологическое исследование материала со слизистой оболочки пищевода**

* Показания — боль по ходу пищевода.
* Выполняется эзофагоскопия (число тромбоцитов должно быть не менее 50 × 109 /л).
* Проводится соскоб со слизистой пищевода (браш-методом при нейтропении) или биопсия (вне нейтропении).
* Исследуют образцы в микробиологической (бактерии, грибы), вирусологической (ДНК вируса простого герпеса, ЦМВ) и гистологической лаборатории.

**Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки прямой кишки**

* Показания:
* Воспаление или повреждение слизистой (трещина, парапроктит и др.) прямой кишки.
* У больных с фебрильной нейтропенией более 3-4 дней.
* На основании выделенных микроорганизмов может быть проведена коррекция антимикробной терапии при сохраняющейся фебрильной нейтропении в случаях отсутствия диагностически значимых результатов исследований из клинически значимых образцов.
* Обращают внимание, прежде всего на выделение полирезистентных грамотрицаетельных бактерий - *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli, Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС или карбапенемаз.

**Микробиологическое исследование со слизистой оболочки носовых ходов**

* Показания — наличие некроза слизистой оболочки носового хода.
* Исследование проводят только на плесневые (мицелиальные) грибы.

*Примечание.* Рутинное исследование материала, взятого из носоглотки, ротоглотки, прямой кишки, а также посев мочи в отсутствие признаков поражения не представляет большой клинической ценности.

**Микробиологическое исследование биоптатов кожи**

* Показания — наличие септикопиемических очагов (инфильтраты в толще кожи — в дерме — любых размеров, болезненные при пальпации, возникшие при лихорадке) или других образований на коже.
* Проводят биопсию тех образований, давность которых составляет 1—2 суток. Биопсию проводят с захватом дермы.
* Проводят гистологическое и микробиологическое исследование на наличие бактерий, включая микобактерии, и грибов. Кроме культурального исследования проводят микроскопию всех образцов (окраска по Граму, Цилю— Нильсену, калькофлюором белым).

**Компьютерная томография легких**

* Показания:
* Лихорадка неясной этиологии ≥ 5 дней в период нейтропении при нормальной физикальной картине в легких.
* Контроль выявленных изменений в легких (первое контрольное исследование проводят через 7 дней от момента диагностики пневмонии и начала антибактериальной или противогрибковой терапии, далее — по мере необходимости).
* КТ легких следует проводить без предварительной рентгенографии грудной клетки.
* КТ легких при лихорадке в период нейтропении проводят независимо от аускультативной картины легких.

*Примечание.* Рентгенография органов грудной клетки при нейтропении малоинформативна. С ее помощью нельзя своевременно диагностировать инвазивный аспергиллез, интерстициальные поражения легких (вирусные, грибковые). У больных с нейтропенией этот вид исследования, направленный на поиск инфекционного процесса в легких, необходимо исключить.

**Бронхоальвеолярный лаваж**

* Показания: изменения в легких по данным КТ.

Перечень диагностических тестов:

* Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ):
* Цитология мазков.
* Микроскопия мазков (окраска по Граму, Цилю—Нильсену).
* Флюоресцентная микроскопия на грибы с калькофлуором белым.
* Микробиологическое исследование (посев) на бактерии, включая нокардии, и грибы (обязательно на мицелиальные — посев на среду Чапека).
* Микробиологическое исследование (посев) на *Legionella spp.*
* Исследование на микобактерии (ПЦР).
* Флюоресцентная микроскопия на *Pneumocystis jiroveci.*
* Определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* (ПЦР).
* Определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в жидкости БАЛ.
* Определение антигена *Legionella pneumophilia* в моче.
* Определение ДНК *Mycoplasma pneumonia, Chlamydophila pneumoniae* в жидкости БАЛ.
* Определение ДНК вирусов (ЦМВ, вирусов гриппа, парагриппа, респираторного синтициального вируса, короновирусов, метапнемовируса человека, герпесвируса человека 6 типа) в жидкости БАЛ (ПЦР).

**Определение антигенов грибов**

**Антиген *Aspergillus* (галактоманнан)**

* Обнаружение антигена *Aspergillus* включено в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза.
* Образцы для исследования:
* кровь;
* жидкость БАЛ;
* СМЖ.
* Результат определения антигена *Aspergillus* считают положительным в крови при индексе оптической плотности ≥ 0,5, в жидкости БАЛ ≥ 1,0, в СМЖ ≥ 0,5.
* Проводят определение антигена *Aspergillus* у больных с клиническими признаками (или факторами риска) возможного инвазивного микоза.

**Определение антигена Aspergillus**

* Определение антигена Aspergillus (галактоманнана) показано больным лимфомой, множественной миеломой, реципиентам аутологичных стволовых клеток крови при подозрении у них инвазивного аспергиллеза на основании изменений в легких на КТ и наличия факторов риска, индуцирующих развитие инвазивного аспергиллеза (нейтропения от 10 дней и более, прием глюкокортикоидов, терапия флударабином или алемтузумабом).
* В этих случаях проводят однократное определение антигена *Aspergillus* в жидкости БАЛ или, если у больного нейтропения (гранулоцитов < 0,5 × 109 /л), определяют антиген *Aspergillus* в 2-3 образцах крови (не в одном!), взятых в течение суток или течение 2 дней.
* Исследование антигена *Aspergillus* проводят до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов.

*Примечание.* У категории больных (при лимфомах, множественной миеломе, у реципиентов аутологичных стволовых клеток крови) вероятность развития инвазивного аспергиллеза составляет 1—5%.

**Антиген *Candida* (маннан) и антитела к *Candida* (антиманнан)**

* Обнаружение антигена *Candida* и антител к *Candida* не включено в критерии диагностики инвазивного кандидоза.
* Образец для исследования — кровь.
* Результат определения считается положительным при следующих значениях:
* антиген *Candida* (маннан): ≥ 125 пг/мл;
* антитела к *Candida* (антиманнан): ≥ 10 ME.
* Показания к проведению исследования:
* множественные очаги в печени и/или селезенке (подозрение на гепатолиенальный кандидоз);
* предполагаемый инвазивный кандидоз.

*Примечание.* Чувствительность и специфичность исследования составляют около 50—60%. Интерпретация результатов должна быть осторожной, поскольку высока частота ложноположительных результатов. У больных с колонизацией слизистых оболочек кандидами выявляются положительные результаты определения антиманнана.

**Антиген *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннан)**

* Обнаружение антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннана) включено в критерии диагностики инвазивного криптоккоза.
* Образцы для исследования:
* кровь;
* жидкость БАЛ;
* СМЖ;
* моча.
* Высокой чувствительностью и специфичностью обладает латекс-тест (анализ качественный - положительный или отрицательный).
* Показания к определению антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннан):
* исследование всех первых образцов СМЖ при симптомах инфекции ЦНС у больных опухолями системы крови;
* исследование второго образца спинномозговой жидкости при некупируемой инфекции ЦНС;
* исследование антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннан) в крови в случае предполагаемой криптококковой инфекции.

*Примечание.* Криптококкоз развивается, прежде всего, у больных с Т-клеточным иммунодефицитом (лимфома, хронический лимфолейкоз). Группу риска составляют больные, которые получают лечение глюкокортикоидами, флударабином, алемтузумабом, циклоспорином.

**Исследование крови на антитела к *Мycoplasma pneumoniae* (IgM, IgG), *Chlamydia pneumoniae* (IgM, IgG) в крови**

* Показания — пневмония.

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

**МРТ головного мозга**

* Показания – появление неврологической симптоматики, симптомов менингита. Развитие на фоне фебрильной нейтропении мозговой симптоматики.
* При выявлении очага (очагов) в веществе головного мозга необходимо выполнение люмбальной пункции с последующими цитологическим и микробиологическими исследованиями.

**Ультразвуковое исследование или компьютерная томография органов брюшной полости**

* Показания — сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°С) при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов > 0,5 × 109 /л).

*Примечание.* УЗИ и КТ при гепатолиенальном кандидозе не являются взаимоисключающими диагностическими процедурами. У части больных очаги в печени и/или селезенке могут быть обнаружены только при УЗИ, у других — только при КТ. Наибольшее диагностическое значение имеет МРТ печени и селезенки.

* При диагностике гепатолиенального кандидоза контрольное исследование проводят не ранее чем через 3—4 недели терапии системными противогрибковыми препаратами ввиду крайне медленной регрессии очагов.
* Оценивать состояние очагов (размеры, плотность) в печени и селезенке необходимо всегда при числе гранулоцитов > 0,5 × 10*9* /л. Проведение исследования в период нейтропении дает ложную информацию о меньшем размере очагов.

**Дополнительные исследования**

В случае внезапно развившейся нейтропении или тромбоцитопении либо длительно существующей необъяснимой нейтропении или тромбоцитопении необходимо провести исследования на ЦМВ (определение ДНК ЦМВ в крови), особенно у больных лифопролиферативными заболеваниями, а также у пациентов, длительно принимавших глюкокортикоиды.

При тяжелой инфекции, особенно при бактериемии, может изменяться содержание С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и прокальцитонина. Однако повышение этих маркеров происходит не всегда, особенно при вирусной или грибковой инфекции. Обнаружение биологически активных соединений в крови или повышение их уровня не является основанием для назначения антимикробных препаратов или изменения терапии инфекционных осложнений при стабильной клинической ситуации в период нейтропении. Не следует определять прокальцитонин и другие маркеры в первые часы повышения температуры, так как в любом случае при фебрильной нейтропении будет назначен антибиотик, и значения прокальцитонина не влияют на выбор антимикробного препарата.

* + 1. **Порядок назначения антимикробной терапии**

**Показания к назначению антибиотиков первого этапа**

* Повышение температуры ≥ 38,0°С (измерение в подмышечных впадинах), сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) *и/или*
* Наличие очага инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.). При наличии очага инфекции уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков.

*Примечание.* Сама по себе нейтропения (даже при числе нейтрофилов ≤ 0,1 × 109/л) без лихорадки и очага инфекции не является показанием к назначению антибактериальных препаратов.

**Основные принципы эмпирической терапии при лихорадке периода нейтропении**

* Немедленное назначение антибиотиков при лихорадке или очагах инфекции, не дожидаясь результатов бактериологического исследования.
* Применение на первом этапе антимикробных препаратов, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку.
* Назначение на первом этапе наиболее активных антибиотиков (при выборе антибиотиков опираются на результаты последнего ретроспективного анализа).
* Введение антимикробных препаратов только внутривенно.
* Модификация, при необходимости, антимикробной терапии согласно результатам микробиологического исследования.

Для стартовой терапии фебрильной нейтропении назначают один антибиотик (монотерапия):

* Цефоперазон/сульбактам
* Дозирование: по 4 г 2 раза в сутки.
* Пиперациллин/тазобактам
* Дозирование: по 4,5 г 3 раза в сутки.
* Цефепим
* Дозирование: по 2 г 2 раза в сутки.
* Цефтазидим
* Дозирование: по 2 г 3 раза в сутки

При развитии септического шока на первом этапе эмпирической терапии рекомендовано карбапенемов:

* Имипенем/циластатин
* Дозировка: по 0,5 г 4 раза в сутки.
* Меропенем
* Дозировка: по 1 г 3 раза в сутки.
* Дорипенем
* Дозировка: по 0,5 г 3 раза в сутки.

**Оценка эффективности и модификация антимикробной терапии**

Следует помнить, что антибиотики не являются антипиретиками, и нормализация температуры на другой день после их назначения происходит крайне редко. Более того, при тяжелой инфекции температура становится нормальной лишь на 4—5-й день антибактериальной терапии. В то же время ожидание нормализации температуры в течение первых 4—5 дней антимикробной терапии не должно быть пассивным. У всех больных с лихорадкой во время нейтропении необходимо провести диагностические исследования в соответствии с алгоритмом обследования представленным ранее.

**Модификация антимикробной терапии на 4—5-й день**

* Показания:
* Стабильное соматическое состояние больного.
* Отрицательные результаты диагностических исследований.
* Отсутствие новых симптомов инфекции после назначения антибиотиков.
* Возможные причины длительной лихорадки (более 4 суток):
* Не обнаружен очаг инфекции.
* Наличие инфекции, вызванной другими возбудителями (не бактериями).
* Бактериальная инфекция, вызванная резистентными микроорганизмами.
* Присоединение вторичной инфекции.
* Лекарственная лихорадка.
* Недостаточная пенетрация антибиотиков в очаг поражения (например, при абсцессе).
* При лихорадке неясного генеза длительностью более 4 суток повторяют диагностические исследования. Обязательным в этот период является проведение КТ легких.
* Варианты модификации антимикробной терапии на 4-5 день фебрильной нейтропении (микробиологические исследование отрицательные, пневмонии по данным КТ нет, состояние стабильное):
* Отменяют антибиотики первого этапа и назначают карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин), если в течение всех 4—5 дней не было снижения температуры и имеется колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС.
* Добавляют ванкомицин, линезолид, тедизолид или даптомицин к антибиотикам первого этапа при симптомах мукозита III-IV степени.
* Ванкомицин: по 1 г 2 раза в сутки.
* Тедизолид: по 0,2 г 1 раз в сутки.
* Даптомицин: по 8-10 мг/кг 1 раз в сутки.
* Добавляют каспофунгин (или микафунгин) к антибиотикам первого этапа, если наблюдалось снижение температуры до нормальных значений (исключить назначение анальгина и других жаропонижающих средств), а затем (на следующий день или через день) — вновь повышение до прежних высоких значений.
* Каспофунгин: в первый день 70 мг, далее по 50 мг 1 раз в сутки.
* Добавляют флуконазол при наличии орофарингиального кандидоза.
* Флуконазол: по 400 мг 1 раз в сутки.
* Добавляют каспофунгин (или микафунгин) больным с персистирующей фебрильной нейтропенией и выделением *Candida spp.* со слизистой оболочки ротоглотки и кишечника или из мочи.
* Добавляют вориконазол при пневмонии, резистентной к лечению антибиотиками, больным с гранулоцитопенией длительностью более 10 дней или получающим глюкокортикоиды, если не выявлены другие потенциальные возбудители пневмонии.
* Вориконазол: в первый день 6 мг/кг 2 раза в сутки, далее по 3 мг/кг 2 раза в сутки

**Модификация антимикробной терапии в более ранние сроки**

Модификацию антимикробной терапии в более ранние сроки (2—3-й день эмпирической антимикробной терапии) проводят на основании клинических и/или микробиологических данных.

**Артериальная гипотония, клиника септического шока**

* Вместо цефалоспорина назначают карбапенем — меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем.

**Развитие пневмонии в течение первых 2—3 дней фебрильной нейтропении**

* При стабильной ситуации проводят БАЛ и дальнейшую модификацию антимикробной терапии осуществляют в соответствии с результатами микробиологического исследования.
* При нестабильном соматическом состоянии или невозможности выполнения БАЛ назначают карбапенем (меропенем, имипенем/циластатин илиьдорипенем) и отменяют антибиотики первого этапа.

**Появление септикопиемических очагов на коже**

Вместо цефалоспорина назначают карбапенем — меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем.

**При выделении из крови грамотрицательных микробов (микроскопия)**

* Оставляют прежние антибиотики при стабильном соматическом состоянии (нет ухудшения) до идентификации бактерий и определения их антибиотикочувствительности.
* Проводят замену на карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин) при ухудшении клинического состояния (например, повышение температуры, появление ознобов, развитие пневмонии и др.).

**При выделении из крови грамположительных бактерий (микроскопия)**

* Добавляют даптомицин (в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки) или ванкомицин при сепсисе, появлении септикопиемических отсевов на коже, ухудшении соматического состояния пациента, повторном выделении грамположительных бактерий из крови. Препаратом выбора в лечении инфекций кровотока, вызванных грамположительными бактериями, является даптомицин.
* Добавляют линезолид (по 600 мг 2 раза в сутки), если у больного выделены из гемокультуры стрептококки группы *viridans* и присоединилась пневмония.
* Оставляют антимикробную терапию прежней до получения результатов микробиологического исследования (идентификация вида возбудителя, определение его чувствительности к антибиотикам) при стабильном соматическом состоянии больного (температура прежняя).

**Инфекция, вызванная энтеробактериями с продукцией БЛРС**

* Препарата выбора – карбапенем (меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем).
* При неэффективности (появление септикопиемических очагов на коже или пневмонии или повышение температуры с ознобом) используют продленную инфузию или добавляют амикацин.
* Меропенем по 2 г 3 раза в сутки, введение каждой дозы в течение 3 часов.
* Амикацин: по 15 мг/кг 1 раз в сутки.
* Больным вне нейтропении, особенно при инфекции мочевыводящих путей, допустимо назначить эртапенем (в дозе 1 г 1 раз в сутки).

**Инфекция, вызванная энтеробактериями с продукцией карбапенемаз**

* Характеризируются тяжелым течением, отсутствием эффективных препаратов, использованием комбинаций антибактериальных препаратов, высокой летальностью.
* Используемые антимикробные препараты:
* Меропенем (продленная инфузия).
* Гентамицин по 5-7 мг/кг 1 раз в сутки или 1,5-2 мг/кг каждые 8 часов, при этом 1-ая доза составляет 2-3 мг/кг. Не применяют в монотерапии.
* Амикацин. Не применяют в монотерапии.
* Колистин 1-ый день 9 млн ЕД 1 раз в сутки, далее по 4,5 млн ЕД каждые 12 часов.
* Фосфомицин по 3 г 3 раза в сутки.
* Тигециклин: 1-ая доза 200 мг, далее по 100 мг, каждые 12 часов.

**Мукозит (слизистая оболочка рта отечная, рыхлая)**

* Добавляют ванкомицин, даптомицин, линезолид или тедизолид при мукозите III-IV степени, если выделены только грамположительные бактерии (высокая вероятность развития сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*). Проводят исследования на вирусы (определение ДНК герпесвирусов).
* Добавляют флуконазол, если со слизистой оболочки выделены *Candida spp*.; в отсутствие эффекта дополнительно назначают в/в ванкомицин, или даптомицин, или линезолид, или тедизолид при мукозите III-IV степени и проводят вирусологическое исследование (определение ДНК герпесвирусов).
* Добавляют ципрофлоксацин (по 0,5 г 2 раза в сутки) при выделении со слизистой оболочки рта *Pseudomonas aeruginosa*, если состояние пациента стабильное. При тяжелом состоянии проводят замену антибиотиков согласно результатам определения чувствительности возбудителя (препараты вводят внутривенно).
* Модификация антимикробной терапии при выделении других грамотрицательных бактерий (энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) в соответствии с результатами определения чувствительности к антибиотикам.

**Парапроктит**

Схемы антимикробной терапии должны включать препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий.

* Если назначен цефоперазон/сульбактам, то к нему добавляют амикацин.
* Если назначен цефепим, то к нему добавляют амикацин и метронидазол.
* Метронидазол: по 500 мг 3 раза в сутки.
* В отсутствие эффекта проводят коррекцию терапии согласно результатам микробиологического исследования (посев мазка со слизистой прямой кишки). Если это невозможно сделать, то добавляют ванкомицин или телаванцин (по 10 мг/кг 1 раз в сутки), затем флуконазол. Если инфекционный процесс усугубляется, то проводят замену ванкомицина на линезолид или тедизолид.

**Пневмония, которая появилась или прогрессирует (новые очаги) на фоне лечения антибиотиками широкого спектра при нейтропении длительностью более 10 дней или приема глюкокортикоидов**

* Вориконазол (высокая вероятность инвазивного аспергиллеза) внутривенно, в первый день по 6 мг/кг 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, прием таблеток натощак или через 1 час после еды.
* Не следует назначать флуконазол пациентам с клиническими симптомами синусита или инфекцией нижних дыхательных путей.

**Инфекция, вызванная *Clostridium difficile***

* Вначале инфекционный процесс, вызванный *C. difficile*, ограничен толстой кишкой. Клинические проявления:
* Диарея, ассоциированная с *C. difficile* (наличие диареи+ положительный токсин *C. difficile* в кале).
* Псевдомембранозный колит (диагностика во время эндоскопии).
* Исследуют только жидкий кал на наличие А и В токсинов *C. difficile* и, желательно, бинарного токсина. Образцы кала для исследования на токсин направляют в течение 18 часов от появления диареи.
* Не проводят повторное определение А и В токсинов с целью контроля над лечением. Критерий излечения – ликвидация симптомов. Допустимо только в случаях персистенции инфекции после 7 дней лечения.
* Препарат выбора при нетяжелом течении инфекции (диарея, температура, боли в животе) – метронидазол.
* Препарат выбора при тяжелом течении инфекции (повышение уровня креатинина на 50% и более от исходного значения, снижение уровня альбумина) – ванкомицин по 125 мг 4 раза в сутки перорально.
* При рефрактерном течении инфекции используют комбинацию метронидазола с ванкомицином.
* Метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки + ванкомицин по 500 мг 4 раза в сутки через оро- или назогастральный зонд.
* Длительность лечения составляет 10-14 дней и, помимо назначения антибиотиков, включает отмену или сокращение числа используемых антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы.

**Критерии прекращения антимикробной терапии**

Длительность применения антимикробных препаратов зависит от характера инфекционного процесса. Факт наличия гранулоцитопении, независимо от степени ее проявления, не влияет на период применения антибиотиков.

При лихорадке неясной этиологии в период гранулоцитопении антибиотики можно отменить через 72 часа, если у больного

* не было эпизода нестабильной гемодинамики в данный эпизод инфекции и
* нормальная температура отмечается в течение 48 ч.

При клинически и микробиологически доказанной инфекции длительность применения антибиотиков должна составлять не менее 7 дней при условии, что:

* нормальная температура наблюдается не менее 4 дней;
* очаги инфекции полностью регрессировали;
* достигнута (или предполагается) микробиологическая эрадикация возбудителя подтвержденной инфекции.

После отмены антибиотиков у больного с гранулоцитопенией необходимо наблюдение за ним в течение последующих 24-48 ч, и в случае появления температуры следует вновь назначить антибиотики.

**Профилактика инфекционных осложнений**

**Противогрибковая профилактика** [9]

* Проводится пациентам с отягощенным анамнезом (острый диссеминированный кандидоз, хронический диссеминированный кандидоз, мукормикоз или инвазивный аспергиллез).
* Назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза.
* Пациенты с наличием в анамнезе острого или хронического диссеминированного кандидоза (обычно один препарат из перечня):
* Флуконазол, по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.
* Каспофунгин, по 50 мг в сутки внутривенно.
* Микафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.
* Анидулафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.
* Пациенты с наличием в анамнезе инвазивного аспергиллеза (обычно один препарат из перечня):
* Вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (в таблетках, натощак) или внутривенно.
* Позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).
* Итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натощак).
* Пациенты с наличием в анамнезе мукормикоза:

Позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).

**Противовирусная профилактика** [71]

* Показана пациентам, имеющим отягощенный анамнез (частые, рецидивирующие эпизоды герпетических инфекций).
* Проводится пероральная профилактика валацикловиром в дозе 500 мг 2 раза в сутки или ацикловиром 250 мг/м2 х 2 раза в сутки с момента начала предтрансплантационного кондиционирования.

**Профилактика пневмоцистной пневмонии** [9][47]

* Показания:
* Терапия глюкокортикоидами.
* Лечение препаратами, приводящими к снижению числа лимфоцитов CD4.
* Пациенты, имеющие в анамнезе пневмоцистную пневмонию.
* Назначают один из следующих препаратов:
* Триметоприм/сульфаметоксазол назначают по 480 мг ежедневно.
* Дапсон, 100 мг внутрь ежедневно.
* Пентамидин, 300 мг в виде аэрозоля через респираторный ингалятор или внутривенно каждые 3—4 недели.
* Препараты применяют в период цитостатической терапии и в течение всего периода нейтропении.
* Использование триметоприма/сульфаметоксазола одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides*.

Пациенты, инфицированные *Pneumocystis jiroveci*, не должны находиться в одной палате с другими иммунокомпрометированными больными.

**Иммуноглобулин человеческий**

У пациентов после ауто-ТГСК развивается вторичный иммунодефицит. Для коррекции гипогаммаглобулинемии применяют препараты человеческого иммуноглобулина. Человеческий иммуноглобулин, восполняя дефицит антител, снижает риск развития инфекций у больных со вторичным иммунодефицитом.

До выхода больного из МТА рекомендовано введение препарата внутривенно капельно в дозе 0,4 г/кг еженедельно. При тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях рекомендовано 0.4-1 г/кг ежедневно в течение 1-4 дней. Перед введением препарат следует согреть до комнатной температуры или температуры тела. Начальная скорость инфузии - 30 кап/мин (1.65 мл/мин), через 10 мин скорость увеличивают до 40 кап/мин (2.2 мл/мин).

# Трансфузионная терапия

В ранний пострансплантационный период в связи с развитием анемии, тромбоцитопении, геморрагического синдрома пациентам требуется заместительная терапия компонентами крови. Чаще всего используются эритроцитная масса, тромбоконцентрат, СЗП

Показания к переливанию эритроцитсодержащих сред при ауто-ТГСК:

1. Пациентам при значимом снижении гемоглобина и наличии анемических жалоб рекомендованы заместительные трансфузии эритроцитов;
2. При активном кровотечении трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина менее 70-90 г/л;
3. Пациентам с тяжелыми инфекционными осложнениями (сепсис, пневмония), кардиопатиями (ИБС, миокардит), субарахноидальным кровоизлиянием, больным старше 60 лет трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина менее 100 г/л;
4. Пациентам с хронической анемией трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина менее 60 г/л

Показания к переливанию концентратата тромбоцитов при ауто-ТГСК:

1. Снижение тромбоцитов крови менее 20 ×109/л
2. При необходимости выполнения диагностической люмбальной пункции, малоинвазивного вмешательства (эзофагогастродуоденоскопия, бронхоскопия) трансфузия тромбоконцентрата показана при снижении тромбоцитов крови менее 50 ×109/л
3. Наличие геморрагического синдрома – прямое показание к переливанию тромбоконцентрата независимо от лабораторных показателей;

СЗП является универсальным препаратом для восполнения дефицита факторов свертывания. Показания к применению СЗП при ауто-ТГСК:

1. Коррекция дефицита известного фактора свертывания, при отсутствии специфического концентрата фактора. Требуется переливание СЗП из расчета 10-15 мл/кг.
2. Коррекция геморрагического синдрома

Основным показанием к применению криопреципитата при ауто-ТГСК является гипофибриногенемия (фибриноген менее 1 г/л).

Принимая во внимание, что пациенты с онкогематологическими заболеваниями нуждаются в многократных трансфузиях компонентов крови, с целью профилактики нежелательных реакций и посттрансфузионных осложнений рекомендовано использование компонентов крови со следующими характеристиками:

1. Лейкоредуциорванные среды;
2. Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25-50 Гр)
3. Проведение инактивации патогенов в концентрате тромбоцитов.

# Лабораторный и инструментальный мониторинг в раннем посттрансплантационном периоде

Всем пациентам в раннем посттрансплантационном периоде проводится регулярное исследование общего анализа крови (с целью коррекции анемии и тромбоцитопении), биохимических параметров (с целью коррекции электролитов, гипоальбуминемии), показателей коагулограммы с целью контроля гемостаза, общий анализ мочи, электрокардиограмма и др. методы исследования при необходимости, включая КТ легких, МРТ головного мозга, ХОЛТЕР-ЭКГ.

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

• Общий анализ крови 1 раз в 2–3 дня.

• Биохимический анализ крови 1 раз в 2–3 дня.

• Коагулограмма 1 раз в 3–4 дня.

• Глюкоза крови 1 раз в 3–4 дня.

• Общий анализ мочи - еженедельно.

• Электрокардиограмма - еженедельно.

# Нутритивная терапия

Высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК, длительный период гранулоцитопении, инфекционные осложнения, продолжительный период нахождения в стационаре – основные причины, приводящие к снижению поступления питательных веществ в организм и как следствие общей слабости, снижению физической активности, значимому уменьшению массы тела.

Недостаточным следует считать питание, при котором пациент не может сам обеспечить поступление более чем 60% от своих энергетических потребностей в течение 1–2 недель [11] [72].

По данным ESPEN от 46 до 88% больных онкологического профиля в процессе противоопухолевого лечения требуют дополнительной нутритивной поддержке [72] [3].

Нутритивная поддержка – это способ обеспечения полноценного питания больных с использованием специальных средств, максимально сбалансированных в количественном и качественном соотношении. Нутритивная поддержка необходима не только для поддержания метаболических резервов организма, но и для повышения его устойчивости к проводимой терапии [11] [19].

**Цели нутритивной поддержки** [11] [72].

• Поддержание оптимальной массы тела.

• Предотвращение или коррекция дефицита макро- и микронутриентов.

• Повышение переносимости высокодозной ХТ.

• Снижение выраженности побочных эффектов ХТ.

• Повышение качества жизни.

**Показания к нутритивной поддержке**

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

* индекс массы тела < 20 кг/м2;
* темп потери массы тела;
* гипопротеинемия < 60 г/л или гипоальбуминемия < 30 г/л.;
* невозможность адекватного энтерального питания;
* побочные проявления высокодозной химиотерапии:
* тошнота,
* рвота,
* потеря аппетита,
* дисфагия,
* мукозиты различной степени тяжести,
* нарушения вкуса и обоняния,
* некротическая энтеропатия средней и тяжелой степени.

Своевременное выявление пациентов из группы нутритивного риска позволяет защитить пациента от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии. Для первичного скрининга можно использовать хорошо зарекомендовавшие себя шкалы, такие как NRS-2002, ИНР (индекс нарушения питания по Buzby G.P.), бальную шкалу А.Б.В.Г. (ESMO, 2008), индекс массы тела по Кетле и другие [11] [72] [3].

В том случае, если проведение энтерального питания невозможно или неэффективно, необходимо назначать парентеральное питание [27]. Доставка белка должна быть не менее 1 г/кг/сут, однако при возможности нужно стремиться к 1,5 г/кг/сут.

У больных с сопутствующей хронической почечной недостаточностью белковое обеспечение не должно превышать 1–1,2 г/кг/сут. Энергетическое обеспечение больного с онкологическим заболеванием следует поддерживать на уровне 25–30 ккал/кг/сут [11] [72].

**Виды нутритивной поддержки** [11] [72] [19]

Выделяют три вида нутритивной поддержки:

• дополнение к пероральному питанию (сипинг) – пероральный прием лечебного (специализированного) питания маленькими глотками;

• энтеральное питание – возможно через назогастральный/назоинтестинальный зонд или через стому (чрескожную, эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную);

• парентеральное питание.

Энтеральное питание является предпочтительным способом нутритивной поддержки за счет его физиологичности, способности поддерживать функцию кишечника, уменьшать гиперметаболический ответ на повреждение, уменьшать транслокацию бактерий и токсинов из кишечника.

Энтеральное питание может проводиться при наличии хотя бы частичной функции ЖКТ. Отсутствие выслушиваемой перистальтики не является противопоказанием для энтерального питания.

Классификация смесей для энтерального питания [11]

• полимерные: состоят из неизмененных белков, жиров и углеводов;

• олигомерные (полуэлементные): состоят из расщепленных белков и простых углеводов и содержат масла среднецепочечных триглицеридов;

• смеси для определенных состояний, изготовленные с учетом потребностей конкретного пациента, страдающего тем или иным заболеванием (сахарный диабет, заболевания почек, печени, легких).

Противопоказания к энтеральному питанию [11] [3]

• механическая кишечная непроходимость;

• выраженная тошнота и рвота, не купирующаяся антиэметической терапией;

• гипоксия (раО2 70 мм рт. ст.).

**Парентеральное питание**

Показанием к парентеральному питанию является невозможность адекватного энтерального питания более 3 суток [72]. В зависимости от продолжительности парентеральное питание подразделяется на:

• краткосрочное ПП (10–15 суток):

– острый и тяжелый мукозит, илеус, некупируемая рвота;

• длительное (более 30 суток):

– тяжелая мальабсорбция;

– подострый или хронический энтерит;

– тяжелая энтеропатия [11] [21].

Необходимые организму нутриенты вводятся непосредственно в кровь. Основными составляющими парентерального питания являются:

• источники энергии: 10–20% растворы углеводов, жировые эмульсии;

• источники пластического материала: растворы кристаллических аминокислот;

• поливитаминные комплексы для парентерального введения: – препараты водорастворимых витаминов; – препараты жирорастворимых витаминов; – препараты водо- и жирорастворимых витаминов; – комплексы микроэлементов для парентерального введения [72].

Системы парентерального питания [11] [19]

• «модульная» – использование флаконов с аминокислотами, глюкозой, жировыми эмульсиями; (главным недостатком данного метода является различная скорость введения препаратов);

• система «все в одном» предполагает использование двух- и трехкомпонентных контейнеров с подобранным необходимым количеством и метаболически верным соотношением аминокислот, глюкозы, липидов и электролитов.

Противопоказания к парентеральному питанию [11] [19]

• возможность энтерального питания;

• невозможность обеспечения адекватного сосудистого доступа;

• отсутствие признаков белково-энергетической недостаточности;

• гипоксия (раО2 70 мм рт. ст., сывороточный лактат > 3 ммоль/л);

• анурия или гипергидратация без диализа.

Смешанное питание [11] [3]

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

Мониторинг эффективности нутритивной поддержки

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

• Общий белок сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней.

• Альбумин сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней.

• Гемоглобин 1 раз в 5–7 дней.

• Лимфоциты периферической крови 1 раз в 5–7 дней.

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

# Обезболивание в период нейтропении

Интенсивный болевой синдром в полости рта и при глотании при мукозите III-IV степени в период миелотоксического агранулоцитоза является показанием к назначению аналгетической терапии. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) не рекомендовано в период МТА. Механизм действия НПВС связан с угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ), катализирующей образование простагландинов из арахидоновой кислоты. Простагландины играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки.

В условиях нейтропении блокирование воспалительной реакции может привести к фатальным осложнениям, молниеносному развитию сепсиса и септического шока. Кроме того, в результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Антиагрегантное действие НПВС в условиях тромбоцитопении может провоцировать кровотечения.

В связи с этим в период МТА для обезболивания рекомендованы к применению наркотические аналгетики (промедол 10 мг в/в, трамадол 100 мг в/в, фентанил 25 мкг/час трансдермально). В связи с тем, что у части больных тяжелый мукозит сохраняется длительное время, может потребоваться многократное назначение указанных наркотических аналгетиков.

# Приложения

**Приложение 1. Применение основных антимикробных препаратов у больных гемобластозами в период ауто-ТГСК.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Дозировка | Температура тела | Наличие очага инфекции |
| Цефоперазон/ сульбактам | По 4 г 2 р/сут | Фебрильная нейтропения, впервые возникшая | |
| Амикацин | По 1 г 1 р/сут (15мг/кг) | Повторный вираж/отсутствие эффекта | Парапроктит |
| Меропенем | По 1 г 3р/сут | Фебрильная нейтропения в течении 4-5 дней /фебрильная лихорадка в дебюте + КК СШ | Колонизация БЛРС/ пневмония (при невозможности БАЛ)/ Грам (–) инфекция кровотока + ухудшение КК/ септический шок (если в дебюте – то как 1 линия)/  септические отсевы на коже |
| \*Меропенем | По 2 г 3р/сут | При неэффективности терапии в стандартной дозировке/повторный вираж | |
| Имипенем/ циластатин | По 500 мг 4р/сут | Те же показания, что и меропенема | |
| Ванкомицин | По 1 г 2р/сут | Фебрильная нейтропения | Симптомы мукозита 3-4 ст./грам(+) инфекция кровотока/катетер-ассоциированная инфекция |
| Флуконазол | По 400 мг/сут | Фебрильная нейтропения | Симптомы мукозита 3-4 ст., если высеялась *Candida spp.* |
| Каспофунгин | Нагр. доза: 70 мг, потом 50 мг | Если после снижения температуры до N значений, она вновь на след./через день повысилась или фебрильная нейтропения | + из зева/пр.кишки/ мочи высевается *Candida spp.* |
| Вориконазол | Нагр. доза 6 мг/кг 2р/сут, затем 4 мг/кг 2 р/сут, затем per os по 200 мг 2р/сут натощак | Агранулоцитоз ≥10 дней | Пневмония, резистентная к а/б (или прием гкс) |
| Даптомицин | 10 мг/кг 1 р/сут | Фебрильная лихорадка | Грам (+) инфекция кровотока/ катетер-ассоциированная инфекция/  *S. aureus*-сепсис без пневмонии/эндокардит |
| Линезолид | По 600 мг 2 р/сут | Фебрильная лихорадка | Пневмония *S. aureus/* стрептококк *viridans*/ грам(+) + ухудшение КК/ грам(+)менингит, Грам(+)инфекция кровотока + нефротоксичность |
| Тедизолид | По 0,2 г 1 р/сут | - | Инфекции кожи/мягких тканей |
| Бисептол | По 480 мг/сут |
| \*Бисептол | 15-20 мг/кг (в 3 введения) | - | Пневмоцистная пневмония, *Stenotrophomonas maltophilia* |
| Метронидазол | По 500 мг 3 р/сут | - | *Clostridium difficile* |
| Цефтазидим-авибактам | 2,5 г каждые 8 часов, длительность инфузии 2 часа |  | Лечение инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, Pseudomonas aeruginosa. |
| Цефтолозан/тазобактам | 1,5 или 3 г каждые 8 часов, инфузия в течение 1 часа (при пневмонии по 3 г х 3 раза) |  | Лечение инфекций, вызванных Pseudomonas aeruginosa |

**Приложение 2. Алгоритм диагностики инфекционных осложнений у больных гемобластозами в период ауто-ТГСК.**

|  |  |
| --- | --- |
| Показания | Исследование |
| Температура ≥38оС, впервые возникшая | Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена). |
| Температура ≥38оС в течение ≥5 дней и нейтропения | Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю.  Микробиологическое исследование мочи.  КТ легких.  Мазок со слизистой оболочки кишечника. |
| Температура ≥38оС, длительная, сохраняется после выхода из нейтропении | УЗИ брюшной полости.  Определение антигена *Candida* (маннан) и антител *Candida* (антиманнан) в крови. |
| Катетер-ассоциированная инфекция | Взятие одновременно гемокультуры из вены и ЦВК.  При подтверждении необходимо удалить ЦВК . |
| Нейтропения более 10 дней | Исследование крови на антиген Aspergillus 2 раза в неделю. |
| Стоматит | Мазок со слизистой ротоглотки. |
| Эзофагит | Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее 50 х 109/л).  Исследование – соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия. |
| Некроз слизистой оболочки носового хода | Мазок со слизистой оболочки носа |
| Гайморит | Исследование содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции. |
| Симптомы инфекции мочевыводящих путей  Лейкоцитурия | Микробиологическое исследование мочи. |
| Пневмония | КТ легких.  БАЛ после КТ легких.  Полное исследование жидкости БАЛ.  Исследование крови на антиген Aspergillus.  Исследование крови на антитела к Mycoplasma pneumoniae (IgM, IgG).  Исследование крови на антитела к Chlamydia pneumoniae (IgM, IgG). |
| Симптомы менингита. Мозговая симптоматика на фоне фебрильной нейтропении. Обнаружение очага (очагов) в головном мозге | Люмбальная пункция.  Полное исследование СМЖ. |
| Диарея | Исследование кала на токсин *Clostridium difficilе.* |
| Парапроктит  Трещина в области прямой кишки | Мазок со слизистой оболочки прямой кишки. |
| Инфильтраты на коже | Биопсия.  Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата. |

**Приложение 3. Химиотерапевтические режимы, применяемые для мобилизации ГСК у больных гемобластозами.**

**Схема 1. Схема мобилизации CD34+ клеток:**

**ВД ЦФ (высокодозный циклофосфамид) 4 г/м2 + Г-КСФ 5 мкг/кг**

**с сопроводительной терапией.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Дозировка, путь введения** | **День введения** |
| Внутривенные инфузии: |  | |
| Циклофосфамид | 4 г/м2 в/в капельно 5 раз в сутки (по 0,8 г/м2) | +1 |
| Уромитексан | 2,4 мг/м2 в/в через инфузомат на 24 часа | +1 |
| Солевые растворы | 3л/м2 в/в капельно 4 раза в сутки\* | +1 - +5 (далее по показаниям) |
| Противорвотные средства:  ондансетрон | 8 мг в/в капельно 3 раза в сутки | -1 - +2 (далее по показаниям) |
| Гепарин | 12000 ЕД в/в через инфузомат на 24 часа | -1 - +14 |
| Допамин 4% | 0,5 мг в/в через инфузомат на 24 часа | -1 - +1 |
| Фуросемид | 20 мг в/в струйно 3 раза в сутки | +1 - +3 |
| Таблетированные препараты: |  | |
| Аллопуринол | 200 мг/м2 внутрь | +1 - +3 |
| Противосудорожные средства:  карбамазепин | 200 мг внутрь на ночь | -1 - +1 |
| Обработка полости рта растворами антисептиков | многократно | весь период мобилизации |
| Стимуляция: |  | |
| Г-КСФ | 5 мкг/кг в сутки подкожно\*\* | с момента снижения числа лейкоцитов менее 1х109/л. |

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

\*\* при отсутствии снижения числа лейкоцитов возможно увеличение дозы

Г-КСФ до 10 мкг/кг/сут.

**Схема 2. Программа mNHL-BFM-90**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Дозировка, путь введения** | **День введения** |
| **Предфаза** | | |
| Циклофосфамид | 200 мг/м2 в/в капельно | 1-3 |
| Дексаметазон | 10 мг в/в капельно | 1-3 |
| **Блок А** | | |
| Ифосфамид | 800 мг/м2 в/в капельно | 1-5 |
| Метотрексат | 1000 мг/м2 в/в капельно за 12 часов | 1 |
| Винкристин | 2 мг в/в струйно | 1 |
| Доксорубицин | 25-50 мг/м2 в/в капельно за 20 минут | 1-2 |
| Цитарабин | по 100 мг/м2 в/в капельно 2 раза в день каждые 12 часов | 4-5 |
| Этопозид | 100-120 мг/м2 в/в капельно | 4-5 |
| Дексаметазон | 10 мг/м2 в/в капельно | 1-5 |
| **Блок В** | | |
| Циклофосфамид | 200 мг/м2 в/в капельно | 1-5 |
| Метотрексат | 1000 мг/м2 в/в капельно за 12 часов | 1 |
| Винкристин  или  Винбластин | 2 мг в/в струйно | 1 |
|  | |
| 10 мг в/в струйно | 1 |
| Доксорубицин | 25 мг/м2 в/в капельно за 20 минут | 4-5 |
| Дексаметазон | 10 мг/м2 в/в капельно | 1-5 |
| Следующий курс начинают на 22-й день от начала предыдущего курса | | |

*Примечание:* дозы препаратов зависят от варианта заболевания.

**Схема 3. Программа ЛБ-М-04**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Дозировка, путь введения** | **День введения** |
| **Предфаза** | | |
| Циклофосфамид | 200 мг/м2 в/в капельно | 1-5 |
| Дексаметазон | 10 мг/м2 в/в капельно | 1-5 |
| **Блок А** | | |
| Ифосфамид | 800 мг/м2 в/в капельно | 1-5 |
| Метотрексат | 1500 мг/м2 в/в капельно за 12 часов | 1 |
| Винкристин | 1,4-2 мг в/в струйно | 1 |
| Доксорубицин | 50 мг/м2 в/в капельно | 3 |
| Цитарабин | по 150 мг/м2 в/в капельно 2 раза в день | 4-5 |
| Этопозид | 100 мг/м2 в/в капельно | 4-5 |
| Дексаметазон | 10 мг/м2 в/в капельно | 1-5 |
| **Блок С** | | |
| Метотрексат | 1500 мг/м2 в/в капельно за 12 часов | 1 |
| Винбластин | 5-10 мг в/в струйно | 1 |
| Цитарабин | по 2000 мг/м2 в/в капельно 2 раза в сутки | 2-3 |
| Этопозид | 150 мг/м2 в/в капельно | 3-5 |
| Дексаметазон | 10 мг/м2 в/в капельно | 1-5 |

*Примечание:* дозы препаратов зависят от варианта заболевания.

**Схема 4. Программа DHAP**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Дозировка, путь введения** | **День введения** |
| Цисплатин | 100 мг/м2в/в через инфузомат на 24 часа в 1000 мл физиологического раствора | День 1 |
| Цитарабин | 2000 мг/м2/сутки, в/в капельно в 1000 мл физиологического раствора 2 раза в сутки каждые 12 часов | День 2 |
| Дексаметазон | 40 мг внутрь или в/в | Дни 1-4 |

**Схема 5. Программа EPOCH**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Дозировка, путь введения** | **День введения** |
| Циклофосфамид | 750 мг/м2 в/в капельно | 5 |
| Этопозид | 50 мг/м2 инфузия на 24 часа | 1-4 |
| Доксорубицин | 10-20 мг/м2 инфузия на 24 часа | 1-4 |
| Винкристин | 0,4-0,5 мг/м2 инфузия на 24 часа | 1-4 |
| Преднизолон | 40-60 мг/м2 внутрь или в/в капельно 2 раза в сутки | 1-5 |

*Примечание:* дозы препаратов зависят от варианта заболевания.

**Приложение 4. Показания к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, утвержденные ЕВМТ.**

Европейское общество трансплантации клеток крови и костного мозга (ЕВМТ) в 2019г. обновило современные рекомендации по показаниям к ауто-ТГСК [35], перечень заболеваний и градации представлены ниже.

|  |  |
| --- | --- |
| **Заболевание** | **Показания к ауто-ТГСК** |
| Множественная миелома - первая линия | Стандарт (I) |
| Множественная миелома -вторая линия | Клиническая опция (III) |
| Множественная миелома - рецидив прогрессия после ауто-ТГСК | Клиническая опция (I) |
| Системный AL-амилоидоз | Клиническая опция (III) |
| Макроглобулинемия Вальденстрема | Клиническая опция (II) |
| Лимфома Ходжкина - 1 ремиссия | Обычно не рекомендовано (I) |
| Лимфома Ходжкина - химиочувствительный рецидив без ауто-ТГСК в анамнезе | Стандарт (I) |
| Лимфома Ходжкина - химиочувствительный рецидив после ауто-ТГСК | Клиническая опция (III) |
| Лимфома Ходжкина - рефрактерность | Клиническая опция (III) |
| Мантийноклеточная лимфома - 1 ремиссия (низкий риск) | Стандарт (I) |
| Мантийноклеточная лимфома - 2 и более полная или частичная ремиссия без ауто-ТГСК в анамнезе | Стандарт (II) |
| Мантийноклеточная лимфома - 2 и более полная или частичная ремиссия после ауто-ТГСК | Обычно не рекомендовано (II) |
| Мантийноклеточная лимфома - рецидив | Обычно не рекомендовано (II) |
| Первичная Т-клеточная лимфома - 1 ремиссия | Клиническая опция (II) |
| Первичная Т-клеточная лимфома - 2 и более полная ремиссия, химиочувствительный рецидив | Клиническая опция (II) |
| Первичная Т-клеточная лимфома - резистентность | Обычно не рекомендовано (III) |
| Первичная кожная Т-клеточная лимфома EORTC/ISCL стадии I-IIA | Обычно не рекомендовано (III) |
| Первичная кожная Т-клеточная лимфома EORTC/ISCL стадии IIВ-IV | Обычно не рекомендовано (III) |
| Фолликулярная лимфома - 1 ремиссия без трансформации | Обычно не рекомендовано (II) |
| Фолликулярная лимфома - 1 ремиссия с трансформацией | Клиническая опция (III) |
| Фолликулярная лимфома - химиочувствительный рецидив, 2-я и более полная ремиссия | Стандарт (II) |
| Фолликулярная лимфома - 2-я и более полная ремиссия после ауто-ТГСК в анамнезе | Обычно не рекомендовано (III) |
| Фолликулярная лимфома - резистентность | Обычно не рекомендовано (III) |
| Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома - полный ответ 1 промежуточный и высокий риск IPI | Клиническая опция (I) |
| Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома - химиочувствительный рецидив, 2 и более полный ответ | Стандарт (I) |
| Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома - химиочувствительный рецидив после ауто-ТГСК | Обычно не рекомендовано (III) |
| Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома - рефрактерность | Стандарт (II) |
| Первичная лимфома ЦНС | Стандарт (I) |
| Острый лимфобластный лейкоз - Ph(-) 1 ремиссия стандартный риск и МОБ (-) | Клиническая опция (III) |
| Острый лимфобластный лейкоз - Ph(-) 1 ремиссия стандартный риск и МОБ (+) | Обычно не рекомендовано (II) |
| Острый лимфобластный лейкоз - Ph(-) 1 ремиссия высокий риск | Обычно не рекомендовано (III) |
| Острый лимфобластный лейкоз - Ph(+) 1 ремиссия и МОБ (-) | Клиническая опция (III) |
| Острый лимфобластный лейкоз - Ph(+) 1 ремиссия и МОБ (+) | Обычно не рекомендовано (II) |
| Острый лимфобластный лейкоз - вторая ремиссия | Обычно не рекомендовано (II) |
| Острый лимфобластный лейкоз - вне ремиссии | Обычно не рекомендовано (III) |
| Острый миелоидный лейкоз - 1 ремиссия, МОБ(-) и благоприятный риск | Клиническая опция (I) |
| Острый миелоидный лейкоз - 1 ремиссия, МОБ(+) и благоприятный риск | Обычно не рекомендовано (III) |
| Острый миелоидный лейкоз - 1 ремиссия, промежуточный риск | Клиническая опция (I) |
| Острый миелоидный лейкоз - 1 ремиссия, неблагоприятный риск | Обычно не рекомендовано (I) |
| Острый миелоидный лейкоз - 2 ремиссия | Клиническая опция (II) |
| Острый миелоидный лейкоз - | Обычно не рекомендовано (III) |
| Острый миелоидный лейкоз - М3 FAB, 2 ремиссия и МОБ (-) | Стандарт (II) |

**Градация показаний:**

* Стандарт - хорошо обоснованное показание, результаты ауто-ТГСК превосходят нетрансплантационные методы лечения.
* Клиническая опция - показание, базирующееся на положительных результатах с приемлемой токсичностью в исследованиях с небольшими когортами пациентов, но подтверждающие рандомизированные клинические исследования отсутствуют, часто в результате низкого числа пациентов. Требуется тщательное сравнение польза/риск с учетом индивидуальных критериев.
* Обычно не рекомендовано - результаты обычного лечения удовлетворительные, риски ТГСК не оправданы или клинические ситуации крайне неблагоприятного прогноза, при которых шанс положительного исхода ТГСК слишком мал.

**Градация уровней доказательств:**

* I - основано на результатах, по крайней мере, одного хорошо выполненного рандомизированного исследования.
* II - основано на результатах, по крайней мере, одного хорошо спланированного клинического исследования без рандомизации; когорные или «случай-контроль» аналитические исследования; или драматическая эффективность в неконтролируемых исследованиях.
* III - основано на мнениях экспертов, уважаемых авторитетов, базирующихся на клиническом опыте; описательные исследования или заключения экспертных комитетов.

# Список литературы

1. Афанасьева О.И., Воинов В.А. Г.Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия СПб, 2016. – 7–15с.

2. Бабенецкая Д.В., Моторин Д.В., Петров А.В., Алексеева Ю.А. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток препаратами циклофосфамид и цитарабин в сочетании с колониестимулирующим фактором у больных множественной миеломой, кандидатов для проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток / Бабенецкая Д.В., Моторин Д.В., Петров А.В., Алексеева Ю.А. // Гематология и трансфузиология. – 2017. – № 62(4) – 180-187.с.

3. Бесова Н.С., Борисова Т.Н., Ларионова В.Б., Лейдерман И.Н., Обухова О.А., Попова Т.С., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю., Снеговой А.В., Ткачев С.И., Тюляндин С.А. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии / Бесова Н.С., Борисова Т.Н., Ларионова В.Б., Лейдерман И.Н., Обухова О.А., Попова Т.С., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю., Снеговой А.В., Ткачев С.И., Тюляндин С.А. – , 2014.

4. Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Бондаренко С.Н., Соколов А.Н., Лапин В.А., Зарубина К.И., Басхаева Г.А., Лукьянова И.А., Клясова Г.А., Судариков А.Б., Обухова Т.Н. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования терапии больных Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом по протоколам российской исследовательской группы – тема научной статьи по клинической медицине читайте бесплатно текст научно-исследовате / Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Бондаренко С.Н., Соколов А.Н., Лапин В.А., Зарубина К.И., Басхаева Г.А., Лукьянова И.А., Клясова Г.А., Судариков А.Б., Обухова Т.Н. // Гематология и трансфузиология. – 2017. – № 62 (4) – 172–180с.

5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). / Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30 – № 1 – 49–70с.

6. Клясова Г.А., Савченко В.Г. и др. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования. / Клясова Г.А., Савченко В.Г. // Терапевтический архив – 1998. – Т. 70 – № 7 – 15–21с.

7. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Варламова Е.Ю., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Грецов Е.М., Калинин Н.Н., Варламова С.В., Клясова Г.А., Тихонова Л.Ю. Мобилизация гемопоэтических клеток крови у больных миеломной болезнью / Покровская О.С., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Варламова Е.Ю., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Грецов Е.М., Калинин Н.Н., Варламова С.В., Клясова Г.А., Тихонова Л.Ю. // Проблемы гематологии и переливания – 2003. – 55–56с.

8. Покровская О.С.Кроветворная ткань и стромальное микроокружение в процессе интенсивной терапии и мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: Автореф. дис.канд.мед.наук. / О. С. Покровская – , 2011.– 29c.

9. Савченко В.Г. и др Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. / Савченко В.Г. и др – Москва: Практика, 2018.– 1008c.

10. Снеговой А. В., Абрамов М. Е., Бяхов М. Ю., Владимирова Л. Ю., Возный Э. К., Гладков О. А., Когония Л. М., Кононенко И. Б., Копп М. В., Королева И. А., Ларионова В. Б., Личиницер М. Р., Поддубная И. В. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. / Снеговой А. В., Абрамов М. Е., Бяхов М. Ю., Владимирова Л. Ю., Возный Э. К., Гладков О. А., Когония Л. М., Кононенко И. Б., Копп М. В., Королева И. А., Ларионова В. Б., Личиницер М. Р., Поддубная И. В. // Практические рекомендации – 2016.

11. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных /. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В. // RUSSCO – 2017. – 524–532с.

12. Attal M. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma / M. Attal, J.-L. Harousseau, T. Facon, F. Guilhot, C. Doyen, J.-G. Fuzibet, M. Monconduit, C. Hulin, D. Caillot, R. Bouabdallah, L. Voillat, J.-J. Sotto, B. Grosbois, R. Bataille // N. Engl. J. Med. – 2003. – Т. 349 – № 26 – 2495–2502с.

13. Attal M. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma / M. Attal, J.-L. Harousseau, A.-M. Stoppa, J.-J. Sotto, J.-G. Fuzibet, J.-F. Rossi, P. Casassus, H. Maisonneuve, T. Facon, N. Ifrah, C. Payen, R. Bataille // N. Engl. J. Med. – 1996. – Т. 335 – № 2 – 91–97с.

14. Attal M. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial) / M. Attal, V. Lauwers-Cances, C. Hulin, T. Facon, D. Caillot, M. Escoffre, B. Arnulf, M. MACRO, K. Belhadj, L. Garderet, M. Roussel, C. Mathiot, H. Avet-Loiseau, N. C. Munshi, P. G. Richardson, K. C. Anderson, jean L. Harousseau, P. Moreau // Blood – 2015. – Т. 126 – № 23 – 391–391с.

15. Fermand J.-P. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. / J.-P. Fermand, S. Katsahian, M. Divine, V. Leblond, F. Dreyfus, M. Macro, B. Arnulf, B. Royer, X. Mariette, E. Pertuiset, C. Belanger, M. Janvier, S. Chevret, J. C. Brouet, P. Ravaud, Group Myelome-Autogreffe // J. Clin. Oncol. – 2005. – Т. 23 – № 36 – 9227–33с.

16. Gay F. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis / F. Gay, S. Oliva, M. T. Petrucci, V. Montefusco, C. Conticello, P. Musto, L. Catalano, A. Evangelista, S. Spada, P. Campbell, R. Ria, M. Salvini, M. Offidani, A. M. Carella, P. Omedé, A. M. Liberati, R. Troia, A. M. Cafro, A. Malfitano, A. P. Falcone, T. Caravita, F. Patriarca, A. Nagler, A. Spencer, R. Hajek, A. Palumbo, M. Boccadoro // Leukemia – 2017. – Т. 31 – № 8 – 1727–1734с.

17. Passweg J.R. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report / J. R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader, G. W. Basak, C. Bonini, R. Duarte, C. Dufour, N. Kröger, J. Kuball, A. Lankester, S. Montoto, A. Nagler, J. A. Snowden, J. Styczynski, M. Mohty // Bone Marrow Transplant. – 2018. – 1–10с.

18. Passweg J.R. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually / J. R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader, C. Bonini, S. Cesaro, P. Dreger, R. F. Duarte, C. Dufour, J. Kuball, D. Farge-Bancel, A. Gennery, N. Kröger, F. Lanza, A. Nagler, A. Sureda, M. Mohty // Bone Marrow Transplant. – 2016. – Т. 51 – № 6 – 786–792с.

19. Arends J. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients / J. Arends, P. Bachmann, V. Baracos, N. Barthelemy, H. Bertz, F. Bozzetti, K. Fearon, E. Hütterer, E. Isenring, S. Kaasa, Z. Krznaric, B. Laird, M. Larsson, A. Laviano, S. Mühlebach, M. Muscaritoli, L. Oldervoll, P. Ravasco, T. Solheim, F. Strasser, M. de van der Schueren, J. C. Preiser // Clin. Nutr. – 2017. – Т. 36 – № 1 – 11–48с.

20. Auner H.W. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: Comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma / H. W. Auner, H. Sill, A. Mulabecirovic, W. Linkesch, R. Krause // Ann. Hematol. – 2002. – Т. 81 – № 7 – 374–377с.

21. Baiu I. Parenteral Nutrition // JAMA - J. Am. Med. Assoc. – 2019. – Т. 321. – № 21. – 2142с.

22. Basch E. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. / E. Basch, A. A. Prestrud, P. J. Hesketh, M. G. Kris, P. C. Feyer, M. R. Somerfield, M. Chesney, R. A. Clark-Snow, A. M. Flaherty, B. Freundlich, G. Morrow, K. V Rao, R. N. Schwartz, G. H. Lyman, American Society of Clinical Oncology // J. Clin. Oncol. – 2011. – Т. 29 – № 31 – 4189–98с.

23. Bilgin Y.M. Plerixafor for stem cell mobilization: The current status // Curr. Opin. Hematol. – 2016. – Т. 23. – № 1. – 67–71с.

24. Bountra C. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of the emetic reflex: novel approaches to antiemetic drugs. / C. Bountra, J. D. Gale, C. J. Gardner, C. C. Jordan, G. J. Kilpatrick, D. J. Twissell, P. Ward // Oncology – 1996. – Т. 53 Suppl 1 – 102–9с.

25. Burget D.W. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. / D. W. Burget, S. G. Chiverton, R. H. Hunt // Gastroenterology – 1990. – Т. 99 – № 2 – 345–51с.

26. Caballero M.D. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. / M. D. Caballero, V. Rubio, J. Rifon, I. Heras, R. García-Sanz, L. Vázquez, B. Vidriales, M. C. del Cañizo, M. Corral, M. Gonzalez, A. León, E. Jean-Paul, E. Rocha, J. M. Moraleda, J. F. San Miguel // Bone Marrow Transplant. – 1997. – Т. 20 – № 6 – 451–8с.

27. Camblor-Álvarez M. Soporte nutricional y nutrición parenteral en el paciente oncológico: informe de consenso de un grupo de expertos / M. Camblor-Álvarez, M. J. Ocón-Bretón, L. M. Luengo-Pérez, J. A. Viruzuela, M. J. Sendrós-Maroño, M. Cervera-Peris, E. Grande, J. Álvarez-Hernández, P. Jiménez-Fonseca // Nutr. Hosp. – 2018. – Т. 35 – № 1.

28. Colita A. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. / A. Colita, A. Colita, H. Bumbea, A. Croitoru, C. Orban, L. E. Lipan, O.-G. Craciun, D. Soare, C. Ghimici, R. Manolache, I. Gelatu, A.-M. Vladareanu, S. Pasca, P. Teodorescu, D. Dima, A. Lupu, D. Coriu, C. Tomuleasa, A. Tanase // Front. Oncol. – 2019. – Т. 9 – 892с.

29. Colita A. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. / A. Colita, A. Colita, H. Bumbea, A. Croitoru, C. Orban, L. E. Lipan, O.-G. Craciun, D. Soare, C. Ghimici, R. Manolache, I. Gelatu, A.-M. Vladareanu, S. Pasca, P. Teodorescu, D. Dima, A. Lupu, D. Coriu, C. Tomuleasa, A. Tanase // Front. Oncol. – 2019. – Т. 9 – 892с.

30. Conn H.O. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. / H. O. Conn, T. Poynard // J. Intern. Med. – 1994. – Т. 236 – № 6 – 619–32с.

31. Costa L.J. Pegfilgrastim-versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: Efficacy and cost analysis / L. J. Costa, C. Kramer, K. R. Hogan, C. D. Butcher, A. L. Littleton, K. B. Shoptaw, Y. Kang, R. K. Stuart // Transfusion – 2012. – Т. 52 – № 11 – 2375–2381с.

32. Dale D.C. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim // Support. Care Cancer. – 2018. – Т. 26. – № 1. – 7–20с.

33. DeFilipp Z. High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission. / Z. DeFilipp, S. Li, A. El-Jawahri, P. Armand, L. Nayak, N. Wang, T. T. Batchelor, Y.-B. Chen // Cancer – 2017. – Т. 123 – № 16 – 3073–3079с.

34. DeVita V.T. A history of cancer chemotherapy. / V. T. DeVita, E. Chu // Cancer Res. – 2008. – Т. 68 – № 21 – 8643–53с.

35. Duarte R.F. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 / R. F. Duarte, M. Labopin, P. Bader, G. W. Basak, C. Bonini, C. Chabannon, S. Corbacioglu, P. Dreger, C. Dufour, A. R. Gennery, J. Kuball, A. C. Lankester, F. Lanza, S. Montoto, A. Nagler, R. Peffault de Latour, J. A. Snowden, J. Styczynski, I. Yakoub-Agha, N. Kröger, M. Mohty // Bone Marrow Transplant. – 2019. – Т. 54 – № 10 – 1525–1552с.

36. Eleutherakis-Papaiakovou E. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: Results of a single institution, randomized phase 2 trial / E. Eleutherakis-Papaiakovou, E. Kostis, M. Migkou, D. Christoulas, E. Terpos, M. Gavriatopoulou, M. Roussou, E. Bournakis, E. Kastritis, E. Efstathiou, M. A. Dimopoulos, C. A. Papadimitriou // Am. J. Hematol. – 2010. – Т. 85 – № 11 – 863–867с.

37. Enric Carreras D.C.Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies / D. C. Enric Carreras, K. N. Mohty Mohamad – , 2019.– 702c.

38. Frankiewicz A. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. / A. Frankiewicz, M. Saduś-Wojciechowska, J. Najda, T. Czerw, W. Mendrek, M. Sobczyk-Kruszelnicka, K. Soska, M. Ociepa, J. Hołowiecki, S. Giebel // Contemp. Oncol. (Poznan, Poland) – 2018. – Т. 22 – № 2 – 113–117с.

39. Giuseppe Visani. BeEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) Before Autologous Stem Cell Transplantation Is Safe and Effective for resistant/relapsed Lymphoma Patients / Giuseppe Visani, Lara Malerba, Pietro Maria Stefani, Saveria Capria, Piero Galieni, Francesco Gaudio, Giorgina Specchia, Giovanna Meloni, Filippo Gherlinzoni, Claudio Giardini, Sadia Falcioni, Francesca Cuberli, Marco Gobbi, Barbara Sarina, Armando Santoro, Felicetto Ferrara, Marco Rocchi, Enrique M Ocio, Maria Dolores Caballero, Alessandro Isidori // Blood – 2011. – Т. 118 – № 12.

40. Gil L. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors analysis and outcome / L. Gil, J. Styczynski, M. Komarnicki // Infection – 2007. – Т. 35 – № 6 – 421–427с.

41. Giralt S. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2014. – Т. 20. – № 3. – 295–308с.

42. Gondo H. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. / H. Gondo, M. Harada, T. Miyamoto, K. Takenaka, K. Tanimoto, S. Mizuno, T. Fujisaki, K. Nagafuji, S. Hayashi, T. Eto, S. Taniguchi, K. Akashi, N. Harada, K. Yamasaki, T. Shibuya, E. Matsuishi, Y. Ohno, S. Makino, Y. Takamatsu, M. Murakawa, T. Teshima, Y. Hirota, T. Okamura, N. Kinukawa, Y. Niho // Bone Marrow Transplant. – 1997. – Т. 20 – № 10 – 821–6с.

43. Hesketh P.J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. / P. J. Hesketh // N. Engl. J. Med. – 2008. – Т. 358 – № 23 – 2482–94с.

44. Hohaus S. Successful autografting following myeloablative conditioning therapy with blood stem cells mobilized by chemotherapy plus rhG-CSF. / S. Hohaus, H. Goldschmidt, R. Ehrhardt, R. Haas // Exp. Hematol. – 1993. – Т. 21 – № 4 – 508–14с.

45. Hu Z.-H. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. / Z.-H. Hu, A.-M. Shi, D.-M. Hu, J.-J. Bao // Saudi J. Gastroenterol. – 2017. – Т. 23 – № 1 – 11–19с.

46. Ikeda K. Adverse Events Associated With Infusion of Hematopoietic Stem Cell Products: A Prospective and Multicenter Surveillance Study // Transfus. Med. Rev. – 2018. – Т. 32. – № 3. – 186–194с.

47. J. M. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients / M. J., C. S., M. G., W. C. // J. Antimicrob. Chemother. – 2016.

48. Jennifer L Holter Chakrabarty. Autologous Is Superior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Promyelocytic Leukemia in Second Complete Remission / Jennifer L Holter Chakrabarty , Morel Rubinger, Jennifer Le-Rademacher, Hai-Lin Wang, Andrew Grigg, George B Selby, Jeffrey Szer, Jacob M Rowe, Daniel J Weisdorf, Martin S Tallman // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2014. – Т. 20 – № 7.

49. Krause D.S. CD34: Structure, biology, and clinical utility // Blood. – 1996. – Т. 87. – № 1. – 1–13с.

50. Lanas A. Peptic ulcer disease. / A. Lanas, F. K. L. Chan // Lancet (London, England) – 2017. – Т. 390 – № 10094 – 613–624с.

51. Mills W. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin’s lymphoma. / W. Mills, R. Chopra, A. McMillan, R. Pearce, D. C. Linch, A. H. Goldstone // J. Clin. Oncol. – 1995. – Т. 13 – № 3 – 588–95с.

52. Mitchelson F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I). / F. Mitchelson // Drugs – 1992. – Т. 43 – № 3 – 295–315с.

53. Moghnieh R. Bacteraemia post-autologous haematopoietic stem cell transplantation in the absence of antibacterial prophylaxis: a decade’s experience from Lebanon / R. Moghnieh, D. Abdallah, L. Awad, T. Jisr, A. Mugharbil, A. Youssef, H. Tamim, S. Khaldieh, O. Massri, N. Rashini, Y. Hamdan, A. Ibrahim // Infection – 2018. – Т. 46 – № 6.

54. Naval Daver Final Report of a Phase II Study of Imatinib Mesylate With hyper-CVAD for the Front-Line Treatment of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia / Naval Daver, Deborah Thomas, Farhad Ravandi, Jorge Cortes, Rebecca Garris, Elias Jabbour, Guillermo Garcia-Manero, Gautam Borthakur, Tapan Kadia, Michael Rytting, Marina Konopleva, Hagop Kantarjian, Susan O'Brien// Haematologica – 2015. – Т. 100 – № 5.

55. Narum S. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. / S. Narum, T. Westergren, M. Klemp // BMJ Open – 2014. – Т. 4 – № 5 – e004587с.

56. Navari R.M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. / R. M. Navari, M. Aapro // N. Engl. J. Med. – 2016. – Т. 374 – № 14 – 1356–67с.

57. Neumann S. Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DG // Ann. Hematol. – 2013. – Т. 92. – № 4. – 433–442с.

58. Olivieri A. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: An analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo / A. Olivieri, M. Marchetti, R. Lemoli, C. Tarella, A. Iacone, F. Lanza, A. Rambaldi, A. Bosi // Bone Marrow Transplant. – 2012. – Т. 47 – № 3 – 342–351с.

59. Omuro A. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. / A. Omuro, D. D. Correa, L. M. DeAngelis, C. H. Moskowitz, M. J. Matasar, T. J. Kaley, I. T. Gavrilovic, C. Nolan, E. Pentsova, C. C. Grommes, K. S. Panageas, R. E. Baser, G. Faivre, L. E. Abrey, C. S. Sauter // Blood – 2015. – Т. 125 – № 9 – 1403–10с.

60. Passos-Coelho J.L. Predictive factors for peripheral-blood progenitor-cell collections using a single large-volume leukapheresis after cyclophosphamide and granulocyte- macrophage colony-stimulating factor mobilization / J. L. Passos-Coelho, H. G. Braine, J. M. Davis, A. M. Huelskamp, K. G. Schepers, K. Ohly, B. Clarke, S. K. Wright, S. J. Noga, N. E. Davidson, M. J. Kennedy // J. Clin. Oncol. – 1995. – Т. 13 – № 3 – 705–714с.

61. Patel P. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. / P. Patel, J. S. Leeder, M. Piquette-Miller, L. L. Dupuis // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2017. – Т. 83 – № 10 – 2148–2162с.

62. Perz J.B. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin’s lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. / J. B. Perz, C. Giles, R. Szydlo, D. O’Shea, J. Sanz, A. Chaidos, S. Wagner, J. Davis, S. Loaiza, D. Marin, J. Apperley, E. Olavarria, A. Rahemtulla, I. Lampert, K. Naresh, D. Samson, D. MacDonald, E. J. Kanfer // Bone Marrow Transplant. – 2007. – Т. 39 – № 1 – 41–7с.

63. Ramzi M. Autologous noncryopreserved hematopoietic stem cell transplant with CEAM as a modified conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma: a single-center experience with a new protocol. / M. Ramzi, M. Mohamadian, R. Vojdani, M. Dehghani, H. Nourani, M. Zakerinia, H. Haghighinejad // Exp. Clin. Transplant. – 2012. – Т. 10 – № 2 – 163–7с.

64. Razvi Y. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. / Y. Razvi, S. Chan, T. McFarlane, E. McKenzie, P. Zaki, C. DeAngelis, W. Pidduck, A. Bushehri, E. Chow, K. J. Jerzak // Support. Care Cancer – 2019. – Т. 27 – № 1 – 87–95с.

65. Sebastian Giebel. Improving Results of Autologous Stem Cell Transplantation for Philadelphia-positive Acute Lymphoblastic Leukaemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Report From the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / Sebastian Giebel, Myriam Labopin, Norbert Claude Gorin, Denis Caillot, Thibaut Leguay, Nicolaas Schaap, Mauricette Michallet, Herve Dombret, Mohamad Mohty// Eur. J. Cancer – 2014. – Т. 50 – № 2.

66. Scally B. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. / B. Scally, J. R. Emberson, E. Spata, C. Reith, K. Davies, H. Halls, L. Holland, K. Wilson, N. Bhala, C. Hawkey, M. Hochberg, R. Hunt, L. Laine, A. Lanas, C. Patrono, C. Baigent // lancet. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Т. 3 – № 4 – 231–241с.

67. Sharma A. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. / A. Sharma, S. Kayal, S. Iqbal, P. S. Malik, V. Raina // Springerplus – 2013. – Т. 2 – 489с.

68. Smith T.J. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update / T. J. Smith, K. Bohlke, G. H. Lyman, K. R. Carson, J. Crawford, S. J. Cross, J. M. Goldberg, J. L. Khatcheressian, N. B. Leighl, C. L. Perkins, G. Somlo, J. L. Wade, A. J. Wozniak, J. O. Armitage // J. Clin. Oncol. – 2015. – Т. 33 – № 28 – 3199–3212с.

69. Stiff P.J. Transplanted CD34 + Cell Dose Is Associated with Long-Term Platelet Count Recovery following Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma / P. J. Stiff, I. Micallef, A. P. Nademanee, E. A. Stadtmauer, R. T. Maziarz, B. J. Bolwell, G. Bridger, S. Marulkar, F. J. Hsu, J. F. DiPersio // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2011. – Т. 17 – № 8 – 1146–1153с.

70. Sutherland D.R. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry // J. Hematotherapy Stem Cell Res. – 1996. – Т. 5. – № 3. – 213–226с.

71. Terpos E. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications / E. Terpos, M. Kleber, M. Engelhardt, S. Zweegman, F. Gay, E. Kastritis, N. W. C. J. van de Donk, B. Bruno, O. Sezer, A. Broij, S. Bringhen, M. Beksac, A. Larocca, R. Hajek, P. Musto, H. E. Johnsen, F. Morabito, H. Ludwig, M. Cavo, H. Einsele, P. Sonneveld, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo // Haematologica – 2015. – Т. 100 – № 10 – 1254–1266с.

72. Virizuela J.A. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report / J. A. Virizuela, M. Camblor-Álvarez, L. M. Luengo-Pérez, E. Grande, J. Álvarez-Hernández, M. J. Sendrós-Madroño, P. Jiménez-Fonseca, M. Cervera-Peris, M. J. Ocón-Bretón // Clin. Transl. Oncol. – 2018. – Т. 20 – № 5 – 619–629с.

73. Visani G. XRCC1 399GG genotype predicts significantly longer overall survival in resistant lymphoma patients treated with Benda-EAM and ASCT / G. Visani, F. Loscocco, I. Bagaloni, A. Ruzzo, F. Fuligni, F. Graziano, M. Magnani, A. Isidori // Bone Marrow Transplant. – 2020. – Т. 55 – № 4 – 818–820с.

74. Welte K. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor / K. Welte, E. Platzer, L. Lu, J. L. Gabrilove, E. Levi, R. Mertelsmann, M. A. Moore // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1985. – Т. 82 – № 5 – 1526–1530с.

75. Yang B.B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // Clin. Pharmacokinet. – 2011. – Т. 50. – № 5. – 295–306с.