|  |  |
| --- | --- |
| **Клинические рекомендации** | |
| **Острый промиелоцитарный лейкоз** | |
| Кодирование по Международной  статистической классификации болезней  и проблем, связанных со здоровьем: | C92.4 |
| Возрастная группа: | взрослые |
| Год утверждения: | 2022 г. |
| Разработчики клинических рекомендаций: | |
| * Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"   Председатель ассоциации, д.м.н. Е.Н. Паровичникова   * Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"  Исполнительный директор О.В.Левковский | |

Оглавление

[Список сокращений 5](#_Toc107254253)

[Термины и определения 7](#_Toc107254254)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 10](#_Toc107254255)

[1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10](#_Toc107254256)

[1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11](#_Toc107254257)

[1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11](#_Toc107254258)

[1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 12](#_Toc107254259)

[1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12](#_Toc107254260)

[1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12](#_Toc107254261)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 13](#_Toc107254262)

[2.1. Жалобы и анамнез 13](#_Toc107254263)

[2.2. Физикальное обследование 13](#_Toc107254264)

[2.3. Лабораторные диагностические исследования 14](#_Toc107254265)

[2.4. Инструментальные диагностические исследования 23](#_Toc107254266)

[2.5. Иные диагностические исследования 24](#_Toc107254267)

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 25](#_Toc107254268)

[3.1. Основные принципы лечения ОПЛ 25](#_Toc107254269)

[3.2. Первичные действия по проведению сопроводительной терапии при подозрении на диагноз ОПЛ 26](#_Toc107254270)

[3.3. Лечение пациентов с впервые установленным диагнозом ОПЛ 27](#_Toc107254271)

[3.3.1. Специфическая (таргетная, целенаправленная) терапия индукции ремиссии 27](#_Toc107254272)

[3.3.2. Лечение коагулопатии 30](#_Toc107254273)

[3.3.3. Лечение гиперлейкоцитоза 30](#_Toc107254274)

[3.3.4. Лечение побочных эффектов ATRA\*\*. Профилактика и лечение синдрома дифференцировки опухолевых клеток 31](#_Toc107254275)

[3.3.5. Оценка эффективности индукционной терапии 32](#_Toc107254276)

[3.4. Консолидирующая терапия 32](#_Toc107254277)

[3.5. Поддерживающая терапия 35](#_Toc107254278)

[3.6. Профилактика вовлечения центральной нервной системы 36](#_Toc107254279)

[3.7. Особые случаи ОПЛ 36](#_Toc107254280)

[3.7.1. Пациенты старшей возрастной группы 36](#_Toc107254281)

[3.7.2. Пациенты с тяжелой сопутствующей патологией 37](#_Toc107254282)

[3.7.3. Лечение ОПЛ при беременности 37](#_Toc107254283)

[3.8. Лечение рецидива ОПЛ 40](#_Toc107254284)

[3.9. Терапия ОПЛ, индуцированного предшествующей химиотерапией 42](#_Toc107254285)

[3.10. Сопроводительная терапия 42](#_Toc107254286)

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 44](#_Toc107254287)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 45](#_Toc107254288)

[6. Организация оказания медицинской помощи 46](#_Toc107254289)

[7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания 50](#_Toc107254290)

[7.1 Профилактика и лечение меноррагий у пациенток с лейкозом. 50](#_Toc107254291)

[7.2 Внутричерепные кровоизлияния у пациентов с лейкозом. 54](#_Toc107254292)

[7.3 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений 60](#_Toc107254293)

[7.4 Профилактика и лечение кардиологических осложнений у пациентов с лейкозом 74](#_Toc107254294)

[7.5 Диагностика и лечение неврологических проявлений при лейкозе 85](#_Toc107254295)

[7.6 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений 99](#_Toc107254296)

[7.7 Диагностика и лечение вирусных инфекций у пациентов с лейкозами 120](#_Toc107254297)

[7.8 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами 124](#_Toc107254298)

[7.9 Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лейкозом 150](#_Toc107254299)

[7.10 Диагностика гемотрансмиссивных инфекций 155](#_Toc107254300)

[7.11 Диагностика и лечение болевого синдрома у пациентов с ОПЛ 158](#_Toc107254301)

[7.12 Подготовка образцов для молекулярно-генетических исследований и их хранение 167](#_Toc107254302)

[Список литературы 170](#_Toc107254303)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 181](#_Toc107254304)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 183](#_Toc107254305)

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 186](#_Toc107254306)

[Приложение А3.2 Обеспечение сосудистого доступа 191](#_Toc107254307)

[Приложение А3.3 Применение компонентов донорской крови у пациентов с лейкозами 203](#_Toc107254308)

[Приложение А3.4 Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга 220](#_Toc107254309)

[Приложение А3.5 Протокол выполнения спиномозговой (люмбальной) пункции 229](#_Toc107254310)

[Приложение А3.6 Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток 239](#_Toc107254311)

[Приложение А3.7 Лечение пациента с лейкозом в отделении реанимации и интенсивной терапии 358](#_Toc107254312)

[Приложение А3.8 Профилактическая противорвотная терапия при лечении лейкоза 366](#_Toc107254313)

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача 368](#_Toc107254314)

[Приложение В. Информация для пациентов 369](#_Toc107254315)

[Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 371](#_Toc107254316)

[Приложение Г1. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT 371](#_Toc107254317)

[Приложение Г2. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI 372](#_Toc107254318)

[Приложение Г3. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG 374](#_Toc107254319)

Список сокращений

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Ауто-ТГСК– трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

БРВ – безрецидивная выживаемость

в/в ‒ внутривенно

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДС – дифференцировочный синдром

ИР – индукция ремиссии

КИ – клиническое исследование

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

МОБ – минимальная остаточная болезнь

ОВ – общая выживаемость

ОЛ – острый лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой

ПК – периферическая кровь

ПР – полная ремиссия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СЗП – свежезамороженная плазма

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКМ – трансплантация костного мозга

УДД ‒ уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР ‒ уровень убедительности рекомендаций

ФАБ-классификация – классификация Франко-американско-британской группы

экспертов

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ARA-C – цитарабин\*\*

АТО – мышьяка триоксид

ATRA\*\* – полностью транс-ретиноевая кислота (третиноин\*\*)

CD – кластер дифференцировки

FISH-исследование – исследование методом флуоресцентной гибридизации in situ

FLT3 – fms-подобная тирозинкиназа-3

\*\* – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

# – препарат, применяющийся без соответствия с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

# Термины и определения

**Острый промиелоцитарный лейкоз – особый вариант острого миелоидного лейкоза с преобладанием аномальных промиелоцитов, характеризующийся генетическими мутациями, приводящими к рекомбинации гена *RARA* с геном *PML* (мутация** t (15; 17) (q22; q12)) или с другими генами-партнерами.

**Дифференцировочный синдром – жизнеугрожающее осложнение, развивающееся при лечении острого промиелоцитарного лейкоза** полностью транс-ретиноевой кислотой (третиноин\*\*) и триоксидом мышьяка**, которое диагностируют при наличии не менее 4 симптомов из следующего симптомокомплекса: лихорадка без выявленной причины, нарастание числа лейкоцитов, респираторный дистресс-синдром, инфильтрация легочной ткани на рентгенограммах, гипоксемия, отеки (гидроторакс и гидроперикард), прибавка массы тела, почечная недостаточность, артериальная гипотензия. Целесообразно в диагностике дифференцировочного синдрома использовать термины «органы-мишени», «органные поражения» вместо «пневмония», «гепатит», «панкреатит» и т.д.**

**Полной ремиссией** **острого промиелоцитарного лейкоза** принято называть то состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается ≤5 % бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови >1,0 × 109/л, при количестве тромбоцитов ≥100 × 109/л, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста. Указанные показатели должны сохраняться в течение ≥1 мес.

**Резистентная форма** **острого промиелоцитарного лейкоза** может быть констатирована при отсутствии полной ремиссии после завершения 1 курса индукционной терапии. По мнению большинства международных и российских экспертов, у пациентов c **острым промиелоцитарным лейкозом**, доказанным молекулярно-цитогенетическими исследованиями, при использовании транс-ретиноевой кислоты в сочетании с химиотерапией или триоксидом мышьяка\*\* рефрактерных форм **острого промиелоцитарного лейкоза** не существует.

**Ранняя смерть** – смерть пациентов в период индукционной терапии.

**Рецидив** **острого промиелоцитарного лейкоза** констатируют при обнаружении в пунктате костного мозга >5 % бластных клеток.

**Минимальной остаточной болезнью,** или минимальной резидуальной болезнью, называют небольшую популяцию опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкемическую клетку на 104‒6 исследуемых.

**Цитогенетическая ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при которой методом FISH (исследование методом флуоресцентной гибридизации in situ) не выявляется сливной ген PML-RARА.

**Цитогенетический рецидив** – повторное появление гена PML-RARА, определяющееся методом FISH, на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

**Молекулярная ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при которой не обнаруживают исходно определявшийся методом полимеразно-цепной реакции химерный транскрипт PML-RARA при чувствительности метода 10‒4.

**Молекулярный рецидив** – появление исходно определявшегося химерного транскрипта PML-RARA в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени – 7‒10 дней) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

**Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток** – под этим термином объединены трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, периферической, пуповинной (плацентарной) крови.

**Общая выживаемость**. Для ее оценки анализируют временные параметры всех пациентов, включенных в исследование. Анализ осуществляют методом Каплана‒Майера. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть пациентов от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива).

**Безрецидивная выживаемость.** При ее анализе учитывают данные только тех пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия. Анализ осуществляют методом Каплана‒Майера. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив и смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например суицида).

**Вероятность сохранения полной ремиссии (обратное от вероятности развития рецидива)**. При оценке вероятности сохранения полной ремиссии учитываются данные только о тех пациентах, у которых достигнута полная ремиссия. Анализ осуществляют методом Каплана‒Майера. При этом точкой отсчета служит дата достижения полной ремиссии. Событием считается только рецидив заболевания, смерть при полной ремиссии считается цензурированием. Также цензурируют всех пациентов, кто жив при полной ремиссии в момент проведения анализа.

**Бессобытийная выживаемость**. Этот показатель оценивает все события (недостижение полной ремиссии после индукционного этапа, смерть в индукции, смерть при полной ремиссии, смерть от любых других причин, рецидив заболевания) у всех пациентов, включенных в анализ, с момента начала терапии.

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

**Консолидация** **ремиссии** – второй этап терапии **острого промиелоцитарного лейкоза**, является периодом закрепления достигнутого противоопухолевого эффекта.

**Противорецидивное** или **поддерживающее лечение**. Продолжение цитостатического воздействия в течение двух лет от окончания индукции/консолидации. Понятия поддерживающего лечения не существует в программах лечения первичных больных **острым промиелоцитарным лейкозом** триоксидом мышьяка.

**Профилактика** или ‒ при необходимости ‒ **лечение** **нейролейкемии** является принципиальным этапом при лечении пациентов с **острым промиелоцитарным лейкозом** из группы высокого риска. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения ‒ индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение.

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

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

ОПЛ относят к острым миелоидным лейкозам (ОМЛ), которые представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови, возникающих в результате мутации в стволовой клетке-предшественнице гемопоэза, в результате чего происходит блок дифференцировки и начинается неконтролируемая пролиферация недифференцируемых опухолевых кроветворных клеток, вытесняющих нормальные.

ОПЛ представляет собой четко очерченную нозологическую форму в рамках ОМЛ с настолько характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром, обычно – лейкопения), что диагноз порой можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях. Тем не менее именно этот вариант ОМЛ требует жесткой верификации диагноза молекулярно-генетическими методами.

Это обусловлено тем, что именно с ОПЛ связано одно из самых принципиальных открытий в области биологии лейкозов: обнаружен феномен дифференцировки бластных клеток ОПЛ под воздействием дериватов ретиноевой кислоты ‒ 13-цис-ретиноевой, полностью транс-ретиноевой (третиноин\*\*, ATRA\*\*), 9-цис-ретиноевой кислоты. Именно ATRA\*\* стала первым так называемым таргетным препаратом. Применение ATRA\*\* революционным образом изменило исходы терапии ОПЛ.

После появления ATRA\*\* арсенал патогенетических эффективных методов терапии был расширен за счет мышьяка триоксида (АТО), являющегося, вероятнее всего, одним из наиболее активных биологических средств в лечении ОПЛ. И уже не вызывает сомнения тот факт, что ОПЛ могут быть излечены даже без применения цитостатических препаратов.

Лечение ОПЛ освещается в текстах национальных рекомендаций США и Великобритании, посвященных терапии ОМЛ, которые включают лишь некоторые конкретные пункты, касающиеся терапии ОПЛ. В 2009 г., а затем и в 2019 г., европейская организация LeukemiaNet, объединив международных экспертов, разработала европейские рекомендации по лечению ОПЛ, основанные как на результатах уже проведенных исследований, так и на мнениях ведущих экспертов [1]. Российская исследовательская группа по лечению острого лейкоза (ОЛ) с 1997 г., когда ATRA\*\* стала основной частью программного лечения ОПЛ, провела несколько проспективных многоцентровых и одноцентровых исследований по лечению ОПЛ [2]. Опыт российских гематологов и международные публикации стали основой представляемых Национальных рекомендаций по лечению ОПЛ взрослых.

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

Этиология ОПЛ в большинстве случаев неизвестна. В последние годы описывается все больше случаев возникновения ОПЛ как вторичного лейкоза, связанного с предшествующей химиотерапией (ХТ) и облучением. Большие многоцентровые исследования свидетельствуют о том, что вторичный ОПЛ в большинстве случаев возникает не позднее трех лет после завершения ХТ по поводу первичного онкологического заболевания ингибиторами топоизомеразы II (антрациклины, или митоксантрон\*\*, реже этопозид\*\*). У 57 % пациентов первичной опухолью был рак молочной железы, далее следуют неходжкинские лимфомы, значительно реже – лимфома Ходжкина. Среднее время от завершения терапии по поводу первичной опухоли до момента диагностики вторичного ОПЛ составляет 24 мес (от 15 мес до 8 лет). По мере увеличения агрессивности химиотерапевтического воздействия увеличивается вероятность развития вторичного ОПЛ, как, впрочем, может уменьшаться и временной интервал от момента завершения ХТ до возникновения ОЛ.

Интересно отметить, что описаны промиелоцитарные бластные кризы хронического миелолейкоза.

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

Истинная частота возникновения ОПЛ неизвестна, поскольку в регистры заболеваемости ОПЛ вносят вместе с другими вариантами ОМЛ. Считается, что ОПЛ встречается в 5‒15 % всех случаев ОМЛ. И если в 2005 г. в США предполагаемая частота возникновения ОМЛ оценивалась как 11 930 случаев в год, то вероятная частота диагностики ОПЛ составляет 600‒800 случаев в год [1,3,4].

Существует несколько отличий в эпидемиологических характеристиках между ОМЛ и ОПЛ, особенно это касается вероятности возникновения ОПЛ в зависимости от возраста. Так, для ОМЛ вероятность возникновения постепенно увеличивается пропорционально возрасту до 55 лет, а затем отмечается резкий экспоненциальный рост заболеваемости. При ОПЛ эта закономерность не выявляется. Хотя заболевание диагностируется во всех возрастных группах, его частота крайне низка у пациентов в возрасте до 10 лет. В возрастной группе от 0 до 17 лет частота ОПЛ среди всех случаев ОМЛ составляет 3‒4 %. В возрасте от 10 до 20 лет вероятность возникновения ОПЛ постепенно возрастает, затем наблюдается плато до возраста 60 лет, после чего вероятность возникновения заболевания снижается. Большинство случаев ОПЛ диагностируют в возрасте от 20 до 60 лет. Медиана возраста при диагностике ОПЛ составляет 38 лет. По данным Российского регистрационного исследования, проводимого с 2006 г. и включившего 814 пациентов из 19 центров, ОПЛ диагностируют в 7,25 % случаев всех ОЛ взрослых, и медиана возраста составляет 47 лет (без учета пациентов детского возраста) [2]. Реальных показателей заболеваемости и распространенности ОПЛ в России не существует.

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

**C92.4** ‒ острый промиелоцитарный лейкоз

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

Пациенты с ОПЛ подразделяются на группы риска в зависимости от лабораторных показателей общего анализа крови при манифестации заболевания [1,2,4]:

* группа низкого риска: лейкоциты <10 × 109/л
* группа высокого риска: лейкоциты >10 × 109/л

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

Острый промиелоцитарный лейкоз представляет собой четко очерченную нозологическую форму с настолько характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром, обычно – лейкопения), что диагноз порой можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях. При этом существуют ОПЛ, которые протекают не столь драматично: отсутствуют проявления геморрагического синдрома, больные в течение нескольких месяцев наблюдаются по поводу лейкопении, умеренной тромбоцитопении. Проявления геморрагического синдрома (кровоточивость десен, повышенная травмируемость кожных покровов, синяки, петехии, нередко кровотечения из носа, желудочно-кишечного тракта) на момент диагностики имеются у 90 % пациентов. Гепатоспленомегалия или лимфаденопатия определяются менее чем у 20 % пациентов [4].

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

***Критерии установления диагноза/состояния:*** *ОПЛ устанавливают независимо от процентного содержания бластных клеток в пунктате костного мозга или в периферической крови (ПК) при наличии патогномоничной для ОПЛ хромосомной аномалии t(15;17) (q12; q11‒12) PML/RARα.*

## 2.1. Жалобы и анамнез

*Манифестация клинических проявлений ОПЛ сопровождается жалобами анемического характера, развитием геморрагического синдрома различной интенсивности и инфекционных осложнений на фоне нейтропении. Данные проявления могут развиться остро или постепенно нарастать.*

* **Рекомендуется всем пациентам сбор анамнеза и жалоб для верификации диагноза. Из анамнестических данных выявлять связь с возможными токсическими, лекарственными агентами. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза для исключения врожденных аномалий, а также на наличие сиблингов (родных братьев и/или сестер) [1–3,5].**

**Уровень убедительности рекомендации ‒ C (уровень достоверности доказательств ‒ 5)**

## 2.2. Физикальное обследование

* **Рекомендуется всем пациентам проводить физикальное обследование, включающее измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния кожных покровов, костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной, нервной системы для верификации диагноза** [1–3,5].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ С (уровень достоверности доказательств ‒ 5)**

**Комментарии:** *проводятся измерение роста и массы тела, температуры тела, оценка состояния костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, наличия гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии, наличия признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы. В случае появления папулезных высыпаний на коже рассмотреть вопрос о биопсии кожи (****подозрение на экстрамедуллярное лейкемическое поражение).***

## 2.3. Лабораторные диагностические исследования

*У 80 % пациентов манифестация заболевания характеризуется лейкопенией (медиана числа лейкоцитов составляет 1,8 × 109/л). Если у пациента в момент диагностики ОЛ определяется лейкопения <1 × 109/л, особенно в сочетании с гипофибриногенемией, то с большой долей вероятности можно предполагать промиелоцитарный вариант ОМЛ. У 15‒20 % пациентов в дебюте болезни выявляется лейкоцитоз (медиана 83 × 109/л) с увеличением числа лейкоцитов до ≥150 × 109/л. У подавляющего числа пациентов (80‒90 %) определяется анемия, причем у половины из них концентрация гемоглобина составляет <100 г/л. У 75 % пациентов содержание тромбоцитов снижается до ≤50 × 109/л. Лабораторные признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и истощенного фибринолиза определяются у 80‒90 % пациентов* [4]*.*

*В большинстве случаев диагноз может быть заподозрен при морфологической оценке лейкемических клеток. Для этого необходимо получить цитологический препарат костного мозга (КМ) путем пункции. Бластные клетки при ОПЛ у большинства пациентов прежде всего характеризуются значительным ядерным полиморфизмом и наличием крупной фиолетово-бурой зернистости, густо заполняющей цитоплазму, большим количеством палочек Ауэра (классический гипергранулярный вариант ОПЛ)* [6]*. У 15‒20 % пациентов в цитоплазме опухолевых клеток обнаруживается лишь несколько мелких гранул или они не выявляются вовсе, при этом все остальные признаки (клинические, цитохимические, цитогенетические) ОПЛ присутствуют.*

*Классическим признаком опухолевых клеток ОПЛ является очень выраженная цитохимическая реакция на миелопероксидазу (MPO), липиды, которая выявляется с помощью суданового черного (SBB), и на хлорацетатэстеразу.*

* **Рекомендуется всем пациентам** до начала и во время лечения ОПЛ выполнение общего анализа ПК с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа ретикулоцитов и тромбоцитов для верификации диагноза, контроля за лечением и выработки тактики ведения пациента [1–3,5].

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

**Комментарии:** общий анализ ПК (особенно число лейкоцитов и тромбоцитов) выполняется ежедневно в первые дни терапии ATRA\*\* для оценки риска возникновения *дифференцировочного синдрома* (ДС) (при быстром увеличении числа лейкоцитов целесообразно начать профилактику ДС, даже если не было исходного лейкоцитоза; уровень тромбоцитов не должен быть <30 × 109/л, целевой уровень ≥50 × 109/л), затем ‒ через день‒два до констатации ремиссии. Развернутая формула ‒ 2 раза в неделю.

* **Рекомендуется** до начала лечения ОПЛ для верификации диагноза **всем пациентам** выполнить цитологическое и цитохимическое исследования опухолевых клеток в пунктате КМ, и всем больным после окончания программы индукции ремиссии, в ходе консолидации и поддерживающей терапии выполнять контрольное цитологическое исследование аспирата КМ, оценку ответа на лечение, оценку состояния костномозгового кроветворения и диагностику рецидива [1–3,5].

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

**Комментарии:** у *пациентов* с ОПЛ после курса ХТ наблюдается две волны выхода из агранулоцитоза. Первую контрольную пункцию КМ следует выполнять не ранее завершения второй волны выхода, в среднем на 30-й день после завершения курса ХТ. Более ранний анализ пунктата КМ может привести к ложному подсчету процента бластных клеток – продолжающих дифференцироваться опухолевых клеток, которые через 7‒10 дней полностью исчезнут из КМ. Таким образом, первая контрольная пункция КМ осуществляется в среднем на 30-й день после последнего введения идарубицина\*\* (то есть на 36‒40-й день от начала курса) или при окончательном восстановлении показателей ПК.

У *пациентов*, индукционное лечение которым выполняют ATO в сочетании с ATRA\*\*, описанная выше закономерность отсутствует. При применении АТО у большого числа *пациентов* в течение первых 2 недель терапии отмечается постепенное увеличение числа лейкоцитов в ПК (лейкоцитоз может достигать 150‒180 × 109/л), что при отсутствии клинических признаков дистресс-синдрома терапии не требует. В ряде случаев при лейкоцитозе может наблюдаться оссалгический синдром, требующий обезболивания.

* **Рекомендуется всем пациентам** до начала лечения ОПЛ выполнить иммунофенотипическое исследование опухолевых клеток в пунктате КМ для повышения точности диагностики ОПЛ [1–3,5,7].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *иммунофенотипирование с использованием многоцветной проточной цитометрии может повысить точность морфологических исследований ОПЛ, но не является ключевым методом диагностики. Как правило, PML/RARA-положительные бластные клетки имеют иммунофенотип, аналогичный нормальным промиелоцитам (CD34‒/+ гетерогенный, CD117‒/+ dim, HLADR‒/+ dim, CD13+/++, CD11b‒). Тем не менее в отличие от нормальных промиелоцитов PML/RARA-положительные промиелоциты имеют крайне низкий уровень CD15 (CD15‒/+ dim вместо CD15+++). Бластные клетки при гипогранулярной (вариантной) форме ОПЛ (M3V) часто коэкспрессируют Т-линейные маркеры, такие как CD2, совместно с миелоидными маркерами, такими как CD13 и CD33.*

* **Рекомендуется всем пациентам** до начала лечения ОПЛ выполнить цитогенетическое исследование, а также для получения быстрого ответа о наличии химерного гена *PML-RARA* ‒ определение экспрессии pML-RAR-a (количественное), молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *PML-RARA* методом ПЦР для верификации диагноза и выполнения в дальнейшем мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) [1–3,5].

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

**Комментарии:** *все случаи ОПЛ, установленного морфологическими и цитохимическими методами исследования, должны быть подтверждены методом ПЦР или FISH в момент установления диагноза, так как в 5‒10 % случаев при отсутствии классической t (15; 17) обнаруживается транскрипт PML-RARA.*

*Для диагностики ОПЛ крайне необходимым является быстрое цитогенетическое подтверждение диагноза. Поскольку эффективность таргетного лечения на основе ретиноидов и/или производных мышьяка строго зависит от наличия химерного гена PML/RARA, генетические подтверждение диагноза является обязательным во всех случаях. В 1977 г. J.D. Rowley и соавт. было доказано, что практически во всех случаях ОПЛ обнаруживается t (15; 17) (q22; q12‒21) [8]. В результате этой транслокации ген промиелоцитарного лейкоза (*PML*-ген), расположенный на хромосоме 15, переносится на длинное плечо хромосомы 17 в область, где находится ген альфа-рецептора ретиноевой кислоты* (эту транслокацию относят к группе реципрокных, сбалансированных, что означает, что генетический материал не утрачивается и передается с одной хромосомы на другую. В результате t (15; 17) появляется 2 сливных аномальных гена: PML/RARα на деривате хромосомы 15 и RARα/PML на деривате хромосомы 17.

*Генетическое подтверждение диагноза должно выполняться, если возможно, на бластных клетках, полученных из КМ. Идентификация ОПЛ-специфических генетических поломок в бластных клетках осуществляется на уровне анализа хромосом, ДНК, РНК и химерного белка с использованием стандартного кариотипирования, флуоресцентной in situ гибридизации (FISH), полимеразно-цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) или анти-PML моноклональных антител. Соответственно, каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки.*

*Кариотипирование на G-окрашенных метафазах, полученных из образцов КМ, выполняется обычными методами на прямой 24- и 48-часовой культуре. Несмотря на высокую специфичность, цитогенетический анализ дóрог, отнимает много времени, нуждается в метафазах хорошего качества (потери до 20 %) и по определению не в состоянии обнаружить случаи, когда PML/RARA является результатом так называемой криптогенной перестройки (ложно отрицательный результат).*

*Этот метод позволяет обнаруживать дополнительные хромосомные перестройки, но они не имеют существенного прогностического значения при ОПЛ. Цитогенетический анализ может быть полезен в тех случаях ОПЛ, когда синтез химерного белка PML/RARA не осуществляется. Стандартная цитогенетика также может способствовать выявлению редких вариантов ОПЛ в том числе с t (11; 17) (q23; q21), t (11; 17) (q13; q21) и t (5; 17) (q35; q21), приводящих к синтезу химерных продуктов PLZF-RARA, NuMA RARA и NPM1-RARA соответственно, а также другим, описанным совсем недавно. FISH-анализ на PML/RARα выполняется с использованием флуоресцентных зондов. Хотя в некоторых случаях образцы ПК пригодны для исследования (в частности, когда на момент установления диагноза имеется гиперлейкоцитоз), FISH-анализ лучше выполнять на образцах КМ. Этот метод высокоспецифичен, обладает достаточной чувствительностью, намного дешевле и менее трудоемок, чем кариотипирование. Однако FISH не дает никакой информации об изоформе химерного транскрипта PML/RARA, который необходим для осуществления молекулярного мониторинга МОБ.*

*Тем не менее FISH может быть полезен в диагностике предполагаемых случаев ОПЛ, при которых не выявляется химерный транскрипт PML-RARA. Так, FISH-исследование может выявить реаранжировку гена RARA, который может быть партнером другого – не PML-гена.*

В клиниках, в которых нет возможности выполнить цитогенетическое исследование, диагноз должен быть подтвержден в референс-лаборатории. Образцы КМ или ПК должны быть доставлены в лабораторию до начала терапии.

*ОТ-ПЦР-**анализ PML-RARA проводят на РНК, выделенной из клеток КМ, хотя химерный транскрипт, как правило, легко определяется и в ПК даже в случаях с лейкопенией. ОТ-ПЦР-анализ для выявления химерного продукта PML-RARA был создан и стандартизован в рамках международной кооперации. ОТ-ПЦР является «золотым стандартом» для подтверждения диагноза ОПЛ. Важно, что помимо высокой специфичности и чувствительности он определяет расположение точки разрыва PML, устанавливая тем самым маркер для следующего мониторинга МОБ. Однако малое количество РНК (и, как следствие, ложноотрицательный результат), контаминация/артефакты (ложноположительный результат), а также относительно длительный период подготовки проб (около 2 дней) являются основными недостатками этого метода. Кроме того, очень желательно, чтобы детекцию химерных транскриптов и мониторинг образцов проводили в референс-лабораториях с хорошо обученным персоналом и большим опытом.*

*Определение молекулярного варианта ОПЛ (PML-RARA, PLZF-RARA, NuMА-RARA, NPM-RARA и др.) может подсказать, чувствительны ли опухолевые клетки к воздействию ATRA\*\* и мышьяка. Варианты ОПЛ с PLZF-RARA-онкогеном плохо отвечают на терапию ретиноидами.*

* **Рекомендуется всем пациентам** до начала лечения ОПЛ (с целью уточнения варианта мутации) и во время лечения ОПЛ (для выполнения мониторинга МОБ) проведение молекулярного исследования транскриптов гена *PML-RARα* bcr-1, bcr-2 и bcr-3 в КМ [9,10].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ С (уровень достоверности доказательств – 4)**

***Комментарии:*** в клиниках, в которых нет возможности выполнить молекулярное исследование, диагноз должен быть подтвержден в референс-лаборатории. Образцы КМ или ПК должны быть доставлены в лабораторию до начала терапии. *Варианты транскрипта PML/RARα (bcr1, bcr2, bcr3) и экспрессия транскрипта RARα-PML служат маркерами для мониторинга МОБ при ОПЛ с t (15; 17), но не определяют прогноз заболевания.*

* **Рекомендуется всем пациентам** до начала и во время лечения ОПЛ в ходе терапии проведение анализа биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, мочевина, креатинин, калий, натрий, кальций, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин общий, свободный и связанный) для диагностики сопутствующей патологии (заболеваний) и определения тактики сопроводительной терапии [1–3,5].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам** до начала и во время лечения ОПЛ в ходе терапии исследование свертывающей системы крови (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген)для диагностики сопутствующей патологии и осложнений, а также **определения тактики сопроводительной терапии** [1,2,11].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *у пациентов с малейшими признаками коагулопатиии на этапе индукции ремиссии все указанные показатели должны мониторироваться ежедневно. Если есть возможность, в систему мониторинга целесообразно включить тромбоэластографию.*

* **Не рекомендуется** рутинное молекулярно-генетическое исследование мутации гена *FLT3* (fms-подобная тирозин-киназа-3) в ПК или КМ всем пациентам с впервые диагностированным ОПЛ [2,3].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *мутации в гене, кодирующем FMS-подобную тирозинкиназу-3 (FLT3), при ОПЛ наблюдаются чаще, чем при других ОМЛ – у 30‒40 % пациентов. Однако, хотя FLT3-мутации ассоциированы с более высоким числом лейкоцитов в момент диагностики ОЛ, они не являются каким-либо прогностическим фактором и не оказывают влияние на выбор терапевтической тактики, и в лечении впервые диагностированного ОПЛ ингибиторы тирозинкиназ не используются.*

**Рекомендации по мониторингу МОБ**

*Высокоэффективным методом диагностики и мониторинга МОБ при ОПЛ является метод FISH, чувствительность которого составляет 1 : 1000, однако отсутствие маркера при этом исследовании не означает отсутствие МОБ. Отсутствие МОБ всегда должно быть подтверждено методом ПЦР.*

*Мониторинг МОБ необходим для определения терапевтической тактики при ОПЛ с самых ранних этапов постремиссионной терапии.*

*Достигнутая молекулярная ремиссия (метод ПЦР для определения молекулярной ремиссии должен выявлять не менее одной опухолевой клетки на 10 тыс. нормальных, т. е. его чувствительность составляет 10‒4) является принципиальным моментом в лечении ОПЛ, поскольку отсутствие молекулярной ремиссии после выполнения интенсивной консолидации свидетельствует о неизбежном рецидиве и требует изменения терапевтической тактики.*

*Мониторинг МОБ позволяет использовать более интенсивное лечение у пациентов, у которых риск развития рецидивов выше, в то время как при меньшем риске пациентам может быть понижена интенсивность лечения, что позволит уменьшить частоту нежелательных явлений терапии, в том числе частоту возникновения вторичных опухолей.*

*Пациентам, у которых после завершения консолидации продолжает определяться химерный транскрипт (чувствительность метода 10‒4), необходимо продолжить интенсивную терапию с целью предупреждения развития рецидива (использовать препараты мышьяка, предлагать пациенту трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)).*

*Пациентам, у которых выявлен возврат МОБ (молекулярный рецидив), необходимо продолжить и модифицировать терапию с целью предупреждения развития рецидива. В случае раннего (до года ПР) молекулярного рецидива следует модифицировать терапию (например, ввести в протокол цитарабин\*\* ‒ провести программу 7 + 3 с даунорубицином\*\* в дозе 60 мг/м2 в сочетании с 30-дневным приемом ATRA\*\*, постараться получить молекулярный ответ и обязательно реализовать проект ТГСК. При позднем рецидиве (от года ПР) на фоне постоянной поддерживающей терапии следует также выполнить курс 7 + 3 + ATRA\*\* (с идарубицином\*\*) с дальнейшей постоянной поддерживающей терапией.*

*Оптимальной терапией при развитии любого варианта молекулярного рецидива является терапия мышьяка триоксидом в течение минимум 6 мес.*

*Молекулярный мониторинг особенно важен в первые 12 мес. после завершения интенсивной консолидации. По нашим наблюдениям, у подавляющего большинства пациентов молекулярная ремиссия достигается после 3 курсов ХТ, а большая часть молекулярных и/или гематологических рецидивов наблюдается через 18‒24 мес. после достижения ПР. У пациентов, которым индукция ремиссии (ИР) осуществляется АТО в сочетании с ATRA\*\*, молекулярная ремиссия достигается в подавляющем большинстве случаев после 1‒2 курсов, а вероятность развития рецидива крайне низкая.*

*Строгость в выполнении мониторинга в течение 12 мес. после консолидации (~18 мес лечения) определяется исходным числом лейкоцитов, т. е. у пациентов с числом лейкоцитов в дебюте заболевания >10 × 109/л маркеры МОБ необходимо мониторировать значительно чаще ‒ 1 раз в 2‒3 месяца, поскольку вероятность рецидива у них более высокая. У пациентов, у которых маркер МОБ персистирует и после 3-го курса консолидации, необходимо рассматривать возможность изменения терапевтической тактики (применение мышьяка, выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)). Мониторинг следует осуществлять после каждого нового последующего метода воздействия.*

*ПЦР-анализ клеток КМ является более чувствительным, чем ПЦР-анализ клеток ПК.*

*Прежде чем принимать терапевтические решения, основанные на данных молекулярного мониторинга, необходимо повторно получить положительный результат ПЦР-анализа. Причем, чтобы уменьшить вероятность получения ошибочных результатов из-за методических погрешностей или путаницы образцов, транскрипт PМL-RARα должен выявляться при анализе свежеполученных клеток КМ. Все лаборатории, которые проводят ПЦР-анализ, на основании результатов которого изменяется терапия, должны иметь очень жесткий внутренний контроль качества выполнения анализов и участвовать во внешнем контролировании. Для исключения ошибок в диагнозе молекулярного рецидива следует выполнять одновременно FISH-анализ. Однократного выявления транскрипта PML-RARα методом ПЦР и подтверждения положительного результата FISH-анализом достаточно для установления молекулярного рецидива. Если отсутствует возможность выполнять FISH-анализ, то повторный ПЦР-анализ следует выполнять в более ранние сроки – через 14 дней после получения первых положительных результатов.*

*Мониторинг МОБ следует проводить и у пациентов во второй морфологической ремиссии ОПЛ, особенно когда осуществляется подготовка к выполнению трансплантации аутологических гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Заготовка аутотрансплантата возможна только при достижении молекулярной ремиссии, подтвержденной дважды.*

*Определение маркеров МОБ после ауто- или алло-ТГСК позволяет выбирать необходимую терапевтическую тактику. Обнаружение транскрипта PML/RARα в течение 3 мес после ТГСК указывает на неизбежность рецидива, и в указанной ситуации самым оптимальным препаратом является АТО.*

**Для мониторинга МОБ у пациентов с ОПЛ в ремиссии:**

* **Рекомендуется всем пациентам** проводить молекулярно-генетическое исследование МОБ при лейкозах методом ПЦР каждые 2 мес. в течение первого года лечения, затем 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет после завершения консолидации [1,3,4,12–14].

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

**Комментарии:** *больным из группы низкого риска (лейкоциты в дебюте заболевания <10 × 109/л) при достижении ими молекулярной ремиссии мониторинг можно осуществлять только в течение первого года лечения.*

* **Рекомендуется** использовать КМ в качестве материала для определения МОБ, поскольку исследование МОБ в КМ более достоверно (выше чувствительность), чем в ПК [14].

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

* **Рекомендуется** для пациентов с ПЦР-позитивным результатом, полученным после консолидации, исследование КМ повторить спустя 2 недели (желательно как в местной, так и в референс-лаборатории для получения независимого результата) [2,4]**.**

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

* **Рекомендуется всем пациентам** **при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3‒6 месяцев молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV*-1) для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [2,15].**

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

* **Рекомендуется всем пациентам** **при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3‒6 месяцев** выполнение молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита B (*Hepatitis B virus*) и на вирус гепатита C (*Hepatitis C virus*) с целью уточнения риска реактивации вирусного гепатита и в случае необходимости ‒ ее профилактики [2,16,17].

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

* **Рекомендуется всем пациентам** **при подозрении на ОПЛ, а также в случае развития рецидива и после выполнения алло-ТГСК** определение основных групп крови по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор) для возможности выполнения заместительной гемокомпонентной терапии при наличии показаний до, во время или после терапии [2,18].

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

* **Рекомендуется всем пациентам с рецидивом ОПЛ после достижения второй и последующих ремиссий консультация** в трансплантационном центре с целью определения целесообразности и возможности выполнения ауто- или алло-ТГСК [1–3,5].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ C (уровень достоверности доказательств – 5)**

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования

*Всем пациентам, у которых подозревается диагноз острого (промиелоцитарного, в частности) лейкоза, должен быть получен цитологический препарат костного мозга путем пункции. Эта диагностическая процедура может не проводиться (исключительно!) в том случае, когда количество бластных клеток в ПК достаточно для выполнения молекулярно-генетических исследований, а у пациента регистрируется массивный геморрагический синдром гематомного типа, при котором любое вмешательство может сопровождаться развитием новых объемных гематом. Для ОПЛ исключительно важным является получение адекватного костномозгового пунктата, так как большинство форм характеризуется глубокой лейкопенией.*

* **Рекомендуется** всем пациентам на момент диагностики ОПЛ и в ходе терапии выполнять регулярно (при лечении АТО – не реже 1 раза в неделю в период индукции ремиссии (ИР), далее ‒ 1 раз в 2‒3 недели) регистрацию, расшифровку, описание и интерпретацию электрокардиографических данных для выявления и/или мониторинга нарушений проводимости импульсов в сердечной мышце для своевременной диагностики синдрома удлиненного QT-интервала. Предпочтительно отслеживание QTcF. Рекомендованы мониторинг и коррекция содержание магия и калия крови и своевременное замещение (поддержание на уровне между средним и высшим значениями) [19,20].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ С (уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендуется** **всем пациентам** **с ОПЛ до начала** специфической терапии, а также в ходе лечения ежемесячное (с учетом наличия сопутствующ**ей патологии и клинической ситуации может быть чаще), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение эхокардиографии** для оценки функционального состояния сердечной мышцы [2,20].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется всем пациентам** **с ОПЛ до начала специфической терапии, в ходе лечения с частотой от 1 раза в месяц или реже (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения** выполнение рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки для выявления изменений легочной ткани и органов средостения [2,4].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, в ходе лечения с частотой от 1 раза в месяц и реже (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение КТ головного мозга без контраста для выявления и/или мониторинга изменений в структурах головного мозга [2,4].

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

**Комментарии:** КТ головного мозга при ОПЛ надо выполнять всем пациентам в первые дни диагностики, так как могут быть бессимптомные интракраниальные кровоизлияния. При появлении головных болей, менингизма, сонливости, загруженности на фоне терапии ретиноидами КТ головы выполняется обязательно, а спинномозговая пункция выполняется после КТ (если позволяет количество тромбоцитов).

* **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, в ходе лечения с частотой от 1 раза в месяц или реже (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки и внутрибрюшных лимфатических узлов, а также УЗИ органов малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин для диагностики и мониторинга сопутствующей патологии [2,4].

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

## 2.5. Иные диагностические исследования

Иные диагностические исследования не применяются.

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

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинической рекомендации, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

## 3.1. Основные принципы лечения ОПЛ

* **Рекомендуется** пациентам при возникновении подозрений на ОПЛ клиническую ситуацию и любые действия в отношении пациента расценивать как неотложные и незамедлительные, в том числе до генетического подтверждения диагноза начинать сопроводительную терапию, направленную на коррекцию гемостаза, и специфическую терапию ATRA\*\* (см. раздел 3.2. «Первичные действия по проведению сопроводительной терапии при подозрении на диагноз ОПЛ» и раздел 3.3.3. «Лечение коагулопатии») [1–3,5].

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

**Комментарии:** *хотя существует общий консенсус в отношении необходимости молекулярно-генетического подтверждения диагноза ОПЛ, дифференцирующая (таргетная) и сопроводительная терапия должны быть начаты до получения результатов генетических тестов. Необходимо учитывать любые подозрения на ОПЛ: наличие у пациента тяжелой коагулопатии, геморрагического синдрома, лейкопении, характерной морфологической картины бластных клеток.* ***Во всех таких случаях следует начинать терапию ATRA\*\* немедленно и продолжать ее до момента подтверждения диагноза или его опровержения на основе генетического исследования.***

* **Рекомендуется** пациентам с верифицированным ОПЛ индукционная терапия, включающая сочетанное применение ATRA\*\* и антрациклинов с цитарабином\*\* или без него (стандартный подход) либо ATRA\*\* и АТО (альтернативный подход) [1–3,5].

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

**Комментарии:** *всем пациентам независимо от инициального лейкоцитоза курс ХТ должен быть начат не позднее 3-го дня от начала лечения ATRA\*\*. Пациентам с числом лейкоцитов >10 × 109/л курс противоопухолевыми препаратами начинают одномоментно с ATRA\*\*. Оптимальным днем начала курса ХТ для пациентов с числом лейкоцитов <10 × 109/л может считаться 2-й день от начала приема ATRA\*\*, поскольку к этому времени уже должен быть подтвержден диагноз ОПЛ и вероятность развития раннего ретиноидного синдрома крайне мала.*

## 3.2. Первичные действия по проведению сопроводительной терапии при подозрении на диагноз ОПЛ

**Сопроводительная терапия, направленная на коррекцию гемостаза**

*Внутримозговые кровоизлияния, легочные и другие кровотечения являются частыми жизнеугрожающими осложнениями ОПЛ вследствие грубых коагуляционных нарушений. Эти осложнения не только становятся наиболее частой причиной смерти на ранних этапах индукционной терапии, но нередко развиваются до установления диагноза ОПЛ и начала терапии* [21,22]*.*

* **Рекомендуется** всем пациентам начало сопроводительной терапии, направленной на коррекцию коагулопатии, начинать немедленно при минимальном подозрении на ОПЛ [23,24].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ B (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *терапия должна включать свежезамороженную плазму (СЗП) и криопреципитат, трансфузию тромбоконцентратов для поддержания уровня концентрации фибриногена >1,0‒1,5 г/л и количества тромбоцитов >50 × 109/л. Мониторинг этих показателей должен выполняться по крайней мере 1 раз в день (при необходимости – чаще). Такая терапия должна продолжаться в течение всего периода индукционной терапии до исчезновения всех клинических и лабораторных признаков коагулопатии. Следует обращать внимание на факторы, повышающие риск развития фатальных кровоизлияний и кровотечений. Эти факторы следующие: уже состоявшееся или активное кровотечение, гипофибриногенемия (<1,0 г/л), повышение уровня продуктов деградации фибрина или D-димеров в сочетании с увеличением протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени, а также гиперлейкоцитоз, наличие бластных клеток в ПК, высокий уровень креатинина, плохой соматический статус. Следует избегать катетеризации центральных вен, спинномозговых пункций и других инвазивных процедур (например, бронхоскопии) перед началом терапии и в период ИР в связи с высоким риском геморрагических осложнений. Установка центрального венозного катетера должна выполняться опытными врачами только после коррекции коагуляционных нарушений. Кроме того, прокоагуляционный статус при ОПЛ может не только приводить к увеличению риска геморрагических осложнений, но и увеличивать риск тромбозов. Преимущество от использования гепарина натрия\*\*, транексамовой кислоты\*\*, аминокапроновой кислоты\*\*, других антикоагулянтов или ингибиторов фибринолиза спорно и не доказано, и эти препараты не должны использоваться вне клинических испытаний. Есть также сообщения о случаях использования рекомбинантного фактора VIIα в случае тяжелого, жизнеугрожающего кровотечения* [25,26]*.*

## 3.3. Лечение пациентов с впервые установленным диагнозом ОПЛ

### **3.3.1. Специфическая (таргетная, целенаправленная) терапия индукции ремиссии**

* **Рекомендуется** пациентам c ОПЛ терапия ИР, представляющая собой одновременное применение дифференцирующего лечения (ATRA\*\*) и цитостатического воздействия, включающего высокие дозы антрациклинов и цитарабина\*\* (могут применяться режимы AIDA, 7 + 3 или другие – см. приложение А 3.1.) для оптимальной терапии и достижения хороших результатов лечения [27].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ A (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *самые первые рандомизированные исследования по сочетанному применению ATRA\*\* и ХТ показали безусловные преимущества данного подхода перед стандартной ХТ. ХТ состояла из курсов антрациклинами в высоких дозах в сочетании или без цитарабина\*\*. Французская группа продемонстрировала в рандомизированном исследовании APL-91, что процент достижения ремиссии в группе, где с ХТ применялась и ATRA\*\*, составил 91 % в сравнении с 81 % в группе ХТ. Анализ долгосрочной эффективности лечения этих же пациентов показал, что четырехлетняя бессобытийная выживаемость пациентов, которым проводилась ХТ совместно с ATRA\*\*, составила 62 % в сравнении с 15 % у пациентов, у которых была только ХТ (p <0,0001)* [28]*.*

*Ряд клинических исследований (КИ), проведенных в течение последнего десятилетия, позволил оптимизировать схему введения ATRA\*\* и антрациклинов. Так, в рандомизированном исследовании Европейской группы по ОПЛ было четко показано, что наиболее эффективным является одновременное, а не последовательное, применение ATRA\*\* и ХТ* [29]*. В дальнейшем это было также подтверждено в других крупных многоцентровых исследованиях* [27]*. Именно итоги этих исследований привели к тому, что программа сочетанного применения ATRA\*\* и ХТ антрациклинами стала стандартом лечения первичных ОПЛ.*

*Однозначных жестких рекомендаций по выбору программы ХТ нет. Результаты нескольких рандомизированных КИ, выполненных в Европе и США, показали, что на фоне постоянного приема ATRA\*\* эффективность программы 7 + 3 (доза даунорубицина\*\* 60 мг/м2), испанской программы AIDA, английской программы DAT/ADE, немецкой программы TAD/HAM одинакова* [27]*. Большинство исследователей склоняются к применению риск-адаптированного испанского протокола AIDA, поскольку при одинаковой эффективности у него существенно меньшие показатели токсичности.*

*Опыт Российской научно-исследовательской группы по лечению ОПЛ можно резюмировать в 2 этапа: 1) применение 7 + 3 + ATRA\*\* (1 пилотное и 2 рандомизированных исследования) и 2) применение программы AIDA (третиноин\*\*, идарубицин\*\*, митоксантрон\*\*)* [4]*. Итоги I этапа продемонстрировали, что в рамках многоцентрового взаимодействия процент достижения ремиссии составил 90 %, а ранней летальности, соответственно, 10 %. Общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) в течение 5 лет достигли 80 и 88 % соответственно, причем выживаемость пациентов в тех гематологических центрах, которые рекрутировали в исследование более 6 пациентов, значимо отличалась в лучшую сторону от тех центров, где опыт ведения таких пациентов был меньше. Применение протокола AIDA у пациентов с впервые выявленным ОПЛ столь же эффективно: трехлетняя ОВ и БРВ составили 86,7 и 75,8 %. Этап индукционного лечения сложный и требует массивной сопроводительной терапии, этапы консолидации значительно менее токсичны и могут выполняться в амбулаторном режиме.*

*Отказ от использования стандартного подхода должен рассматриваться только в исключительных случаях, в которых ХТ противопоказана (например, тяжелая органная недостаточность, терапия антикоагулянтами, пациент старше 80 лет), а также в тех случаях, когда альтернативные варианты индукционной терапии диктуются социально-экономическими факторами или проведением клинических испытаний.*

* **Рекомендуется пациентам с ОПЛ промежуточного и низкого риска (группы риска в соответствии со старой классификацией ОПЛ) при наличии возможности применение в индукционной терапии комбинации ATRA\*\* и АТО** [27]**.**

**Уровень убедительности рекомендации ‒ A (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *после сообщений об успешных результатах лечения ATO пациентов с рецидивами ОПЛ из Китая, а затем и из западных стран, был проведен ряд КИ, направленных на оценку эффективности ATO в индукционной терапии первичных ОПЛ* [30–32]*. Частота достижения ПР в этих исследованиях варьировала от 86 до 95 %. Однако следует отметить, что ATO сочетался с терапией ATRA\*\* и/или ХТ.*

*В целом эти многообещающие результаты терапии, основанной на ATO, показывают, что соответствующее сравнение со стандартным подходом ATRA\*\* + антрациклины с точки зрения эффективности, безопасности и экономической эффективности является оправданным. Это предположение было подтверждено результатами многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного объединенной Европейской исследовательской группой с октября 2007 по сентябрь 2010 г.* [33,34]*. Основной целью этого исследования было сравнение эффективности протокола АIDА и АТО в сочетании с ATRA\*\* у пациентов с ОПЛ из группы низкого и промежуточного риска. Анализ долгосрочных результатов показал, что 2-летняя общая и бессобытийная выживаемость пациентов с ОПЛ, лечение которым проводили АТО + ATRA\*\*, достоверно лучше, чем при использовании протокола АIDА: 98,7 и 91,1 % (р = 0,03); 97,1 и 85,0 % соответственно (р = 0,02). Было отмечено, что токсичность программ цитостатического воздействия значимо выше в сравнении с программой биологического лечения.*

*Это первое масштабное многоцентровое исследование, официально закрепившее за АТО в сочетании с ATRA\*\* статус эталонной программы лечения ОПЛ.*

*Поскольку АТО стали широко применять в качестве терапии как 2-й, так и 1-й линии у пациентов с ОПЛ, то побочным эффектам, возникающим вследствие его использования, постоянно уделяют существенное внимание. К серьезным осложнениям относят синдром дифференцировки опухолевых клеток ОПЛ, развитие гиперлейкоцитоза, удлинение QT/QTc-интервала, периферическую полинейропатию, повреждение печени и почек* [33,34]*.*

* **Рекомендуется** продолжить лечение ATRA\*\* до констатации полной гематологической ремиссии [1–3,5].

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **C (уровень достоверности доказательств** ‒ **5)**

* **Не рекомендуется** менять стандартную индукционную терапию в зависимости от выявления маркеров, которые рассматриваются как факторы неблагоприятного прогноза (такие как вторичные хромосомные нарушения, мутация FLT3, экспрессия CD56 и BCR3 PML-RARA) [1–3,5]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **C (уровень достоверности доказательств** ‒ **5)**

* **Не рекомендуется** модифицировать лечение, основываясь на обнаружении бластных клеток в КМ, даже на 50-й и более день лечения (поздняя терминальная дифференцировка) и при выявлении химерного гена с помощью цитогенетического или молекулярного анализа в эти же сроки [1–3,5].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ C (уровень достоверности доказательств ‒ 5)**

### **3.3.2. Лечение коагулопатии**

* **Рекомендуется** пациентам с верифицированным ОПЛ в процессе индукционной терапии применять трансфузионную терапию тромбоконцентратами для поддержания уровня тромбоцитов крови ≥50 × 109/л и СЗП/криопреципитатом для поддержания уровня фибриногена >2 г/л, протромбинового индекса ‒ >80 % [1–3,5].

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

**Комментарии:** *использование ATRA\*\* не отменило агрессивной заместительной терапии компонентами крови, а лишь несколько уменьшило объемы используемых трансфузионных средств.*

* **Не рекомендуется** использовать в рутинной практике гепарин натрия\*\*, транексамовую кислоту\*\*, другие антикоагулянты или ингибиторы фибринолиза, так как их преимущество остается спорным [1–3,5].

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

### **3.3.3. Лечение гиперлейкоцитоза**

* **Рекомендуется** пациентам с верифицированным ОПЛ с гиперлейкоцитозом (особенно более 50 × 109/л) на фоне программы ХТ проведение плазмаферезов (плазмаобменов до 1,5‒2 л) [1–3,5].

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

**Комментарии:** *выполнение плазмаферезов показано не только в качестве процедуры, направленной на профилактику и лечение синдрома распада опухоли, но также и на коррекцию коагуляционных осложнений (ДВС-синдром).*

* **Не рекомендуется** пациентам с ОПЛ проведение лейкафереза в качестве рутинной процедуры из-за риска развития фатальных геморрагических осложнений и ДВС-синдрома. Однако, в случае неэффективности проведения циторедуктивной терапии у больных с гиперлейкоцитозом в жизнеугрожающих ситуациях возможно использование лейкоцитафереза при условии максимально возможного контроля геморрагического синдрома[1–3,5].

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

### **3.3.4. Лечение побочных эффектов ATRA\*\*. Профилактика и лечение синдрома дифференцировки опухолевых клеток**

* **Рекомендуется всем пациентам подбирать индивидуально режим терапии ATRA\*\*, при необходимости его изменять для уменьшения побочного действия препарата и предотвращения развития или уменьшения проявлений ДС (см. приложение А 3.2.) [35].**

**Уровень убедительности рекомендации ‒ C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ с количеством лейкоцитов >10 × 109/л назначать дексаметазон\*\* в дозе 4 мг/м2 2 раза в сутки внутривенно (в/в) в течение 2‒3 дней с целью профилактики развития ДС **[35]**.

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ с минимальными подозрениями на начало развития ДС незамедлительное назначение дексаметазона\*\* в дозе 10 мг/м2 2 раза в сутки или 20 мг 2 раза в сутки внутривенно до купирования ДС **[35]**.

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

**Комментарий:** *введение дексаметазона\*\* даже при малейшем подозрении на ДС является стандартным подходом к лечению ДС, несмотря на то что прямые доказательства тому, что профилактическое введение глюкокортикоидов снижает летальность, связанную с этим синдромом, отсутствуют. Тем не менее в неконтролируемых исследованиях было показано, что процент фатальных исходов при развитии ДС на фоне профилактического введения глюкокортикоидов у пациентов с лейкоцитами более 5 × 109/л снижается.*

*Вероятность развития ДС опухолевых клеток выше у пациентов с инициальным лейкоцитозом (>5 × 109/л) и нарушением функции почек (креатинин >123 мкмоль/л). Поэтому раннее начало ХТ в сочетании с ATRA\*\* и профилактическое введение глюкокортикоидов являются стандартным подходом к лечению в этой угрожающей жизни ситуации. У пациентов с числом лейкоцитов >10 × 109/л ХТ обычно начинается в течение нескольких часов после приема первой дозы ATRA\*\*. Именно это позволяет взять под контроль коагулопатию при одновременном снижении риска развития ДС, частота которого особенно высока у этих пациентов.*

* **Рекомендуется** временное прекращение специфической терапии (ATRA\*\*) только в случаях тяжело протекающего ДС [1–3,5,35].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ C (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **3.3.5. Оценка эффективности индукционной терапии**

*Результаты морфологического, цитогенетического и молекулярного исследований в конце индукционной терапии должны интерпретироваться с большой осторожностью. Как уже отмечалось, морфологические особенности, обнаруживающиеся в процессе дифференцировки бластных клеток на фоне таргетной терапии, встречаются даже после нескольких недель от начала лечения (до 40‒50 дней) и могут привести к ошибочному установлению первичной резистентности. Кроме того, задержка дифференцировки бластных клеток может привести к обнаружению клеток с t (15;17) методами стандартной цитогенетики или FISH, в особенности когда эти тесты выполняются в ранние периоды после завершения индукционного курса. Эти морфологические и цитогенетические исследования не должны приводить к модификации лечения. А лечение с ATRA\*\* должно быть продолжено, чтобы обеспечить достаточное время для терминальной дифференцировки бластных элементов. Как обсуждалось выше, ПР достигается практически во всех случаях ОПЛ с доказанным химерным геном PML-RARα.*

*Молекулярное исследование после первого курса индукционной терапии не имеет большого клинического значения, так как положительный результат ПЦР на этой стадии может отражать задержку созревания опухолевых клеток, а не истинную резистентность. Таким образом, врачи должны воздерживаться от терапевтических решений на основе результатов в эти контрольные сроки. В противоположность этому, результаты ПЦР-анализа, проведенного после завершения консолидации, позволяют определять риск рецидива у конкретного пациента.*

## 3.4. Консолидирующая терапия

*Необходимость консолидации и длительной поддерживающей терапии при ОПЛ доказана еще в «доретиноидную эру». С момента внедрения ATRA\*\* было показано, что молекулярная ремиссия ОПЛ достигается примерно у 95 % пациентов после трех последовательных курсов ХТ с антрациклинами (1 индукционный и 2 консолидирующих). Данный факт и стал основой для принятия этого подхода как стандарта консолидирующей терапии* [1–3,5,36]*. Однако некоторые вопросы, связанные с этой фазой терапии, остаются спорными.*

* **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, завершившим индукционный этап лечения, применение консолидирующей терапии с включением ATRA\*\* для снижения вероятности развития рецидива заболевания [1–3,5,36]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **С (уровень достоверности доказательств** ‒ **5)**

**Комментарий:** *применение #ATRA\*\* в стандартной дозе (45 мг/м2 в день) в течение 15 дней в сочетании с ХТ в период консолидирующего лечения снижает риск развития рецидива* [37]*. Российская группа по лечению ОЛ рекомендует применение ATRA\*\* на всех этапах терапии ОПЛ [4].*

* **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, получавшим на индукционном этапе ATRA\*\* и ХТ, проводить 3 курса консолидации, включающей антрациклины (идарубицин\*\*, даунорубицин\*\* и митоксантрон\*\*) (см. приложение А 3.1.) [27]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **А (уровень достоверности доказательств** ‒ **2)**

* **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ высокого риска, получавшим на индукционном этапе ATRA\*\* и ХТ, проводить консолидацию с включением по крайней мере 1 курса ХТ со стандартными или средними дозами цитарабина\*\* (см. приложение А 3.1.) [38]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **В (уровень достоверности доказательств** ‒ **3)**

**Комментарий:** *со времени первого успешного опыта использования даунорубицина\*\* в качестве монотерапии и до настоящего времени роль цитарабина\*\* при ОПЛ остается спорной. Ни одно из исследований, проведенных до появления ATRA\*\*, в том числе рандомизированных, не показало преимуществ добавления цитарабина\*\* к антрациклинам по сравнению с использованием высоких доз антрациклинов. С включением в большинство классических протоколов ATRA\*\* споры о роли цитарабина\*\* остались нерешенными* [27]*.*

*Следует отметить, что совместный анализ результатов лечения пациентов, включенных в исследования PETHEMA и Европейской группы ОПЛ, продемонстрировал одинаково низкую частоту развития рецидивов у пациентов моложе 65 лет с лейкоцитами <10 × 109/л в дебюте заболевания независимо от того, какую терапию им проводили: монотерапию антрациклинами или антрациклины в сочетании с цитарабином\*\*. Тем не менее были получены результаты в пользу включения цитарабина\*\* у пациентов высокого риска с инициальным лейкоцитозом >10 × 109/л, поскольку частота развития рецидивов на монотерапии антрациклинами была выше* [38]*.*

*Российская исследовательская группа предлагает применять цитарабин\*\* у пациентов из группы высокого риска в период консолидации в качестве одного из трех курсов консолидации (цитарабин\*\* 200 мг/м2 в день в виде постоянной в/в инфузии в течение 7 дней в сочетании с митоксантроном\*\* 10 мг/м2 в 1‒3-й дни) в рамках протокола AIDA [4].*

* **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, получавшим на индукционном этапе ATRA\*\* и ATO, проводить консолидацию также комбинацией ATRA\*\* и ATO (см. приложение А 3.1.) [33,34]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **В (уровень достоверности доказательств** ‒ **2)**

**Комментарий:** *как уже отмечалось, АТО является одним из самых эффективных препаратов в лечение ОПЛ. После одного индукционного курса необходимо его применять и в период консолидации. Доказательных исследований, указывающих на оптимальную продолжительность курсов консолидации, их число, необходимость сочетания с ATRA\*\*, пока не проведено. В настоящее время проведены рандомизированные проспективные исследования, которые доказали высокую эффективность АТО при низкой токсичности в лечении пациентов с ОПЛ из группы низкого и промежуточного риска. В этих исследованиях были предусмотрены четыре 4-недельных курса консолидации АТО и восемь 2-недельных курсов ATRA\*\** [33,34]*.*

* **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, завершившим программу консолидирующей терапии, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *PML-RARA* методом ПЦР с чувствительностью по крайней мере 1 × 10‒4 по КМ дляоценки молекулярной ремиссии [1–3,5]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **С (уровень достоверности доказательств** ‒ **5)**

* **Не рекомендуется** у пациентов с ОПЛ в первой молекулярной ремиссии выполнять ауто- или алло-ТГСК [1–3,5,36].

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **C (уровень достоверности доказательств** ‒ **5)**

**Комментарии:** *выполнение ТГСК у пациентов с ОПЛ в первой ПР не показано. Для крайне незначительной части пациентов с персистенцией МОБ после завершения консолидации алло-ТГСК следует рассматривать лишь в том случае, если есть подходящий HLA-идентичный донор. Из-за того, что у этих пациентов могут отмечаться ранние рецидивы, может быть использована дополнительная терапия (например, ATO) с целью контроля заболевания и для достижения молекулярной ПР перед трансплантацией.*

*В настоящее время почти весь опыт в ТГСК был основан на использовании миелоаблативного режима кондиционирования. Данных о применении режима пониженной интенсивности при этом заболевании нет.*

*У пациентов из группы высокого риска развития рецидива после достижения молекулярной ПР может быть осуществлена заготовка аутологичных стволовых клеток крови с целью выполнения ауто-ТГСК как консолидирующей терапии. При этом необходимо, чтобы в собранном клеточном субстрате методом ПЦР химерный транскрипт не определялся. Несмотря на хорошие результаты, достигнутые при использовании этого подхода, роль трансплантации является неопределенной, поскольку, как показал ряд исследований, долгосрочная ремиссия может быть достигнута с помощью нескольких курсов ATO.*

## 3.5. Поддерживающая терапия

* **Рекомендуется** у пациентов с ОПЛ, завершивших программу индукции и консолидации ремиссии без применения АТО, проводить поддерживающее лечение ATRA*\*\**, метотрексатом\*\* и меркаптопурином\*\* в течение двух лет либо до констатации рецидива [29,39].

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **B (уровень достоверности доказательств** ‒ **2)**

**Комментарии:** *несмотря на то что эффективность поддерживающей терапии была доказана в двух рандомизированных исследованиях* [29,39]*, продолжаются дискуссии о необходимости ее применения у пациентов в молекулярной ремиссии.*

*Российская исследовательская группа рекомендует использовать длительную 2-летнюю поддерживающую терапию у всех пациентов с ОПЛ независимо от группы риска при обязательном молекулярном мониторинге МОБ и оптимальным считает поддерживающее лечение по программе AIDA [4].*

*Поддерживающая терапия меркаптопурином\*\* в дозе 50 мг/м2 1 раз в день постоянно (молоком не запивать) и #метотрексатом\*\* в дозе 15 мг/м2 1 раз в неделю начинается через 30 дней после последнего курса консолидации. #ATRA\*\* ‒ в течение 2 нед. (1‒15-й дни) и применяется 1 раз в 3 мес. [4].*

*ХТ прекращается через 2 года от момента завершения консолидации, если в течение всего периода наблюдения не были определены молекулярные рецидивы.*

* **Рекомендуется всем пациентам с** ОПЛ, получающим поддерживающую терапию, регулярное выполнение общего анализа ПК с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа ретикулоцитов и тромбоцитов для своевременной модификации доз цитостатических препаратов [1–3,5].

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

* **Рекомендуется всем пациентам с ОПЛ, получающим поддерживающую терапию, с частотой 1 раз в 3 мес** выполнять цитологическое исследование пунктата КМ, а также молекулярно-генетическое исследование гена *PML-RARA* методом ПЦР с чувствительностью по крайней мере 1 × 10‒4 по КМ для контроля МОБ и своевременной диагностики рецидива [1–3,5]**.**

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

**Комментарий:** *при констатации молекулярного рецидива (дважды позитивный ответ ПЦР или сочетание ПЦР и FISH), возникшего на фоне поддерживающего лечения, терапия изменяется.*

## 3.6. Профилактика вовлечения центральной нервной системы

*Поражение центральной нервной системы (ЦНС) является самым частым экстрамедуллярным очагом при ОПЛ. Так, по крайней мере около 10 % гематологических рецидивов сопровождаются вовлечением ЦНС. Поэтому возможность вовлечения ЦНС следует рассматривать у любого из пациентов с ОПЛ с неврологическими симптомами, и она должна быть исключена у всех пациентов с рецидивом [2].*

* **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ высокого риска после достижения первой ПР профилактика нейролейкемии интратекальным введением #метотрексата\*\*15 мг, цитарабина\*\* 30 мг и дексаметазона\*\* 4 мг [40].

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **B (уровень достоверности доказательств** ‒ **3)**

**Комментарий:** *поскольку большинство ЦНС-рецидивов возникает у пациентов с гиперлейкоцитозом, некоторые исследователи включают профилактику вовлечения ЦНС у пациентов высокой группы риска. Для таких пациентов целесообразно отложить профилактику нейролейкемии до момента достижения ПР, так как в период индукционной терапии очень высок риск осложнений, связанных со спинномозговой пункцией. Российская исследовательская группа также придерживается мнения о необходимости выполнения профилактики нейролейкемии интратекальным введением метотрексата\*\*, цитарабина\*\* и дексаметазона\*\* у пациентов с инициальным лейкоцитозом >10 × 109/л [4].*

***Пациентам*** выполняется 5 люмбальных пункций (с введением 3 препаратов) в период курсов индукции/консолидации, затем 1 раз в 3 мес.

* **Не рекомендуется** профилактика нейролейкемии у пациентов с ОПЛ низкого риска, т. е. если исходное число лейкоцитов не превышало 10 × 109/л [40].

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **B (уровень достоверности доказательств** ‒ **3)**

## 3.7. Особые случаи ОПЛ

### **3.7.1. Пациенты старшей возрастной группы**

* **Рекомендуется** пациентов старше 60 лет в хорошем соматическом статусе лечить так же, как и остальных пациентов с ОПЛ с учетом коррекции доз цитостатических препаратов [41].

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **С (уровень достоверности доказательств** ‒ **4)**

**Комментарий:** *в отличие от других форм ОМЛ, ОПЛ у пожилых пациентов выявляется сравнительно редко и имеет относительно благоприятный исход. Эффективность лечения пожилых пациентов с ОПЛ сопоставима с таковой у молодых. Кроме того, пожилых пациентов чаще всего относят к группе низкого риска по сравнению молодыми. Однако у пожилых лиц значительно выше показатели токсичности, обусловленной терапией (более высокая частота развития сепсиса и увеличение смертности, связанной с лечением). Российская исследовательская группа рекомендует применять у пожилых пациентов протокол AIDA, в котором предусмотрено* *снижение дозировок антрациклинов [4].*

### **3.7.2. Пациенты с тяжелой сопутствующей патологией**

* **Рекомендуется** пациентам с тяжелой сопутствующей патологией рассмотреть возможность лечения комбинацией ATRA\*\* и ATO без использования цитостатических препаратов [1–3,5,36]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **С (уровень достоверности доказательств** ‒ **5)**

**Комментарий:** *было разработано несколько альтернативных подходов в лечении пациентов с ОПЛ, направленных на сведение к минимуму применения ХТ. Большинство из них основаны на применении ATRA\*\* и ATO с минимальной ХТ или без ХТ. Эти подходы могут быть использованы у пожилых и молодых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которым интенсивная ХТ противопоказана (например, у пациентов с кардиальной патологией или другой серьезной органной патологией). Как и при терапии ATRA\*\* с антрациклинами, целью лечения у таких пациентов должно быть достижение молекулярной ремиссии с постоянным мониторингом МОБ с целью определения необходимости в дополнительной терапии.*

### **3.7.3. Лечение ОПЛ при беременности**

*Диагностика ОПЛ во время беременности – событие довольно редкое, но тем не менее вполне реальное. В этой ситуации вопрос решается схожим с лечением всех ОЛ образом* [42]*. При диагностике ОПЛ в I триместре рекомендуется прерывание беременности. Эта процедура должна выполняться в условиях полной трансфузионной обеспеченности тромбоцитными концентратами, СЗП. После аборта немедленно начинается терапия ATRA\*\*. Если на момент планируемой процедуры у пациентов отмечается генерализованный ДВС-синдром, то прерывание беременности целесообразно отложить до купирования геморрагических осложнений, которые могут быть нивелированы как симптоматически, так и ‒ в случаях быстрого развития лейкоза – с помощью полнодозной адекватной ХТ. В последнем случае беременность может быть прервана после достижения ПР – через 30‒45 дней. Выполнение программной терапии ОПЛ при беременности сталкивается с вопросом о доказанных тератогенных эффектах ATRA\*\*, которые обусловлены ее антиангиогенными свойствами. Поэтому использование третиноина\*\* в I триместре, когда происходит закладка всех органов плода, потенциально опасно. Применение ее в сочетании с ХТ во II и III триместре, после формирования плаценты, не только оправдано, но и необходимо. Курсы ХТ могут быть стандартными (7 + 3 с дозой даунорубицина\*\* 60 мг/м2 на введение) либо быть основаны на протоколе AIDA (монотерапия идарубицином\*\*). Международные эксперты предостерегают, что идарубицин\*\* способен проникать через плацентарный барьер в большей степени, чем даунорубицин\*\*.*

*Российской исследовательской группой накоплен опыт по лечению 10 беременных с доказанным ОПЛ* [43]*. Применение монотерапии идарубицином\*\* в сочетании с ATRA\*\* оказалось высокоэффективным и менее токсичным в сравнении с 7 + 3, аномалий плода не выявлено. В литературе также существуют отдельные описания случаев по лечению ОПЛ у беременных. Во всех сообщениях лечение прошло успешно, не было зарегистрировано врожденных аномалий плода, все дети родились здоровыми. Тем не менее в ряде случаев сообщается о преходящих нарушениях ритма у плода. В связи с этим на фоне приема ATRA\*\* и введения антрациклинов рекомендуется тщательный мониторинг сердечной деятельности у плода.*

*После родоразрешения рекомендуется начинать последующий курс ХТ не ранее чем через 2 нед. Кормление грудью запрещено. Курс консолидации после родов должен быть выбран менее интенсивным (в частности, из протокола AIDA курс 1-кратного введения идарубицина\*\* или 4-дневное введение малых доз идарубицина\*\*), поскольку вероятность развития фатальных инфекционных осложнений у пациентов после родов очень высокая. Целесообразно начать прием ATRA\*\* и в конце 2-недельного цикла выполнить введение цитостатических препаратов.*

* **Рекомендуется** пациенткам при диагностике ОПЛ в течение I триместра беременности выполнить искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям [42,44].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ С (уровень достоверности доказательств ‒ 4)**

**Комментарии:** *ATRA\*\* обладает высоким тератогенным действием и запрещена для использования в I триместре беременности.*

* **Не рекомендуется** применять производные мышьяка, как высоко эмбриотоксичные, в любом триместре беременности [43,45]

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **C (уровень достоверности доказательств** ‒ **4)**

* **Рекомендуется** у пациенток с ОПЛ в I триместре беременности, не желающих прерывать беременность, в качестве индукции использовать даунорубицин\*\* в монотерапии или в сочетании с цитарабином\*\* в дозах, аналогичных таковым при лечении небеременных пациенток (см. приложение А 3.1.) [42]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **В (уровень достоверности доказательств** ‒ **3)**

* **Рекомендуется** пациенткам с ОПЛ, диагностированным во II или III триместре беременности, в качестве индукции использовать ATRA\*\* в комбинации с идарубицином\*\* (см. приложение А 3.1.) [43]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **C (уровень достоверности доказательств** ‒ **4)**

* **Рекомендуется беременным пациенткам** выполнять родоразрешение методом кесарева сечения [43]**.**

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

**Комментарии:** выбор способа родоразрешения определяется состоянием плода, соматическим статусом пациентки, гематологическими показателями и строго в соответствии с акушерскими показаниями. Самопроизвольные роды могут быть выбраны как способ родоразрешения только при наличии у пациентки ремиссии ОМЛ, удовлетворительных показателей общего анализа крови, при хорошем соматическом статусе пациентки и состоянии плода.

* **Рекомендуется** беременным пациенткам, получающим лечение по поводу ОПЛ, родоразрешение выполнять в период между курсами (оптимально на 33‒34-й неделе) [43].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ С (уровень достоверности доказательств ‒ 4)**

**Комментарии:** несмотря на безопасность ХТ во II и III триместре беременности, ее проведение связано с высоким риском спонтанных абортов и преждевременных родов.

* **Рекомендуется** выполнять еженедельный комплекс исследований для оценки функционального состояния плода с особым вниманием к кардиальной функции на фоне программной ХТ ОПЛ [42]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **В (уровень достоверности доказательств** ‒ **3)**

* **Рекомендуется** при плановом преждевременном родоразрешении на сроке 24‒35 нед проводить профилактику синдрома острого респираторного дистресса у новорожденного – в/в введение #дексаметазона\*\* 12 мг 2 введения через 12 часов за 2 суток до родов [46].

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **В (уровень достоверности доказательств** ‒ **3)**

* **Не рекомендуется** кормление грудью после родоразрешения на фоне продолжающейся ХТ [42].

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **В (уровень достоверности доказательств** ‒ **3)**

* **Не рекомендуется** женщинам с ОПЛ планирование беременности в период лечения ATRA\*\* во время консолидирующей или поддерживающей терапии (тератогенный эффект ATRA\*\*) [44]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **C (уровень достоверности доказательств** ‒ **5)**

## 3.8. Лечение рецидива ОПЛ

*По данным разных исследований, применение монотерапии ATO в лечении рецидива ОПЛ позволяет достичь 2-й молекулярной ремиссии в 70–90 % случаев* [47,48]*. В то же время использование трансплантационных подходов у пациентов, которым достигнута 2-я ремиссия ОПЛ, показывает их преимущество перед использованием только ATO-содержащих программ. Так, например, исследование европейской группы LeukemiaNet показало 3-летнюю ОВ у 80 % больных после применения ауто-ТГСК во второй молекулярной ремиссии по сравнению с 59 % у пациентов без ТГСК* [49]*. Хотя алло-ТГСК характеризуется, по данным некоторых исследований, меньшей вероятностью развития повторных рецидивов после ТГСК по сравнению с ауто-ТГСК, летальность, связанная с лечением, делает этот подход у пациентов во второй ремиссии ОПЛ менее предпочтительным по сравнению с ауто-ТГСК* [50]*. Ожидать высокую эффективность ауто-ТГСК в то же время следует только у пациентов с достигнутой 2-й молекулярной ремиссией.*

*Несмотря на высокую эффективность АТО у больных с ОПЛ, существует проблема рецидивов после терапии АТО и резистентности к лечению АТО. Одним из подходов к лечению рецидивов и резистентных ОПЛ в таких случаях является использование бортезомиба# в сочетании с АТО [58,59].*

*Изучается использование нового препарата, венетоклакса#, ингибитора bcl2, в лечении рецидивов ОПЛ, рефрактерных к АТО, в том числе – в лечении экстрамедуллярных рецидивов в ЦНС. Продемонстрирована высокая эффективность венетоклакса# как в монотерапии (рецидив ЦНС), так и в сочетании с химиотерапией [60,61].*

* **Рекомендуется** у пациентов с подтвержденным молекулярным рецидивом ОПЛ (определенным как 2 последовательных ПЦР-положительных анализа со стабильным нарастанием уровня *PML-RARA*-транскрипта) незамедлительно начать терапию, включающую ATRA\*\* и ATO, с целью предотвращения развернутого рецидива [47,48].

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **С (уровень достоверности доказательств** ‒ **4)**

**Комментарии:** хотя ATRA\*\* в сочетании с ХТ может быть использована в качестве терапии спасения, схемы на основе ATO в настоящее время считаются 1-й линией лечения рецидива ОПЛ.

* **Рекомендуется** пациентам, у которых получена 2-я молекулярная ПР, рассмотреть возможность выполнения ауто-ТГСК [49].

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **С (уровень достоверности доказательств** ‒ **4)**

**Комментарии:** ауто-ТГСК может выполняться только в случае, если в заготовленном аутотрансплантате отсутствует молекулярный маркер.

* **Рекомендуется** пациентам, у которых не достигнута 2-я молекулярная ремиссия, рассмотреть возможность выполнения алло-ТГСК [50]**.**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **С (уровень достоверности доказательств** ‒ **4)**

* **Рекомендуется** для пациентов с рецидивом ОПЛ, протекающим только с поражением ЦНС, индукционная терапия из минимум еженедельного (оптимально 2 раза в неделю) интратекального введения 3 препаратов (#метотрексата\*\*15 мг, цитарабина\*\* 30 мг и дексаметазона\*\* 4 мг) до полной элиминации опухолевых клеток из спинномозговой жидкости, затем выполняется от 6 до 10 интратекальных введений в качестве консолидации. Параллельно должно проводиться системное лечение как при костномозговом рецидиве [51].

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **C (уровень достоверности доказательств** ‒ **4)**

* **Рекомендуется для лечения рецидивов ОПЛ после лечения АТО использование бортезомиба# в сочетании с АТО. Доза бортезомиба# 1,3 мг/м2 внутривенно или подкожно (с целью снижения возможной нейротоксичности) 1, 4, 8 и 11 дни. В случае проявлений нейротоксичности на терапии бортезомибом возможно исключение 8 и 11 дней введений, а также уменьшение дозы бортезомиба до 1 мг/м2 или до 0,7 мг/м2 на введение [58,59].**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **C (уровень достоверности доказательств** ‒ **3)**

* **Рекомендуется для лечения рецидивов ОПЛ, в том числе – экстрамедуллярных, включая рецидивы в ЦНС, рефрактерных к терапии АТО, использование венетоклакса# в дозе 400 мг в день непрерывно как в монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией [60,61].**

**Уровень убедительности рекомендации** ‒ **C (уровень достоверности доказательств** ‒ **4)**

## ****3.9. Терапия ОПЛ, индуцированного предшествующей химиотерапией****

* **Рекомендуется** лечение пациентов со вторичным ОПЛ как первичного ОПЛ с поправкой на возможную кардиотоксичность вследствие предшествующей терапии антрациклинами и перенесенных инфекционных осложнений[1–3,5,36]**.**

**Уровень убедительности рекомендации ‒ С (уровень достоверности доказательств** ‒ **5)**

## ****3.10. Сопроводительная терапия****

* **Рекомендуется** всем пациентам сопроводительная терапия для профилактики осложнений на фоне основной терапии [1–3,5].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *применяется**назначение аллопуринола\*\* (300 мг/м2) в первые часы диагностики ОЛ. Объем вводимой жидкости при ОПЛ (раствор натрия хлорида\*\*, раствор декстрозы\*\*, СЗП, криопреципитат, альбумин\*\*, при необходимости, тромбоциты, эритроциты) в течение суток может составлять более 3 л, поэтому необходимы очень жесткий контроль водного баланса и стимуляция диуреза. Также следует помнить, что гиперволемия при ОПЛ может провоцировать более высокий риск легочных осложнений, сердечной недостаточности, имитировать синдром дифференцировки опухолевых клеток.*

*Важным для купирования осложнений на фоне начала ХТ при гиперлейкоцитозе, особенно на фоне большой волемической нагрузки и коагуляционных нарушений, является выполнение плазмаобмена.*

*Назначение антибактериальных, противогрибковых для системного применения, противовирусных средств регламентируется при ОПЛ теми же правилами, которые используются в лечении ОМЛ. Применение колониестимулирующих факторов при ОПЛ не показано.*

* **Не рекомендуется** у пациентов с верифицированным ОПЛ применять #гидроксикарбамид\*\*, так как он увеличивает риск тяжелых геморрагических осложнений [2].

**Уровень убедительности рекомендации ‒ C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии: #*гидроксикарбамид\*\* (в режиме, зарегистрированном для хронического миелолейкоза, до 2 г) может быть использован в случае развития лейкоцитоза на фоне терапии АТО и ATRA\*\*.***

* **Рекомендуется всем пациентам** при проведении ХТ с целью профилактики тошноты и рвоты использовать противорвотные препараты [52].

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

* **Рекомендуется всем пациентам, получающим 2-летнюю поддерживающую терапию меркаптопурином\*\* и метотрексатом\*\*, назначать профилактику пневмоцистной пневмонии #ко-тримоксазолом (сульфаметоксазолом + триметопримом)\*\* по 480 мг 2 раза в сутки [53].**

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

* **Рекомендуется при возникновении острого или хронического болевого синдрома уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по его лечению согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая при необходимости хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома рекомендуется проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе по показаниям ‒ с применением опиоидных анальгетиков, с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [54]**.

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

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

*Специальных методов реабилитации при ОПЛ не существует.*

* **Рекомендуется** проведение реабилитации при возникновении осложнений после завершения программы терапии ОПЛ в рамках соответствующих нозологий [55].

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

**Комментарии:** *после окончания лечения рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить инсоляцию и физиотерапевтические процедуры. При проведении ХТ возможна кардио-, гепато-, нейро-, нефро- и другая токсичность, последствия которой могут проявляться и после ее окончания.*

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

*Специфической профилактики возникновения ОПЛ не существует*

* **Рекомендуется** в рамках диспансерного наблюдения пациентов после окончания программы терапии ОПЛ выполнять исследование общего анализа ПК каждый месяц в течение первых 2 лет и затем 1 раз в 2‒3 месяца до 5 лет от начала лечения; выполнять пункции КМ в течение 1-го года ‒ 1 раз в 3 месяца, далее ‒ 1 раз в 6 месяцев в течение 2-го года, далее ‒ 1 раз в год до 5 лет наблюдения для контроля эффективности лечения и своевременного выявления рецидива [2].

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

**Комментарии*:*** внеплановое выполнение общего анализа крови показано при любых изменениях в состоянии пациента. Внеплановое исследование КМ показано при выявлении любых изменений гемограммы. *Большинство рецидивов происходит в течение 1‒3 лет после окончания терапии. Стандартизованные временные точки взятия КМ необходимы при мониторинге МОБ.*

# 6. Организация оказания медицинской помощи

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

* в соответствии с Положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
* в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «гематология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
* на основе настоящих клинических рекомендаций;
* с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

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

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

Врач-гематолог амбулаторного или стационарного звена гематологической помощи организует выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза. В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь больным с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

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

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

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

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

**Показания для плановой госпитализации:**

* подтвержденный диагноз ОПЛ;
* диагностика рецидива ОПЛ
* проведение ИР;
* проведение консолидирующего лечения.
* проведение заместительной гемокомпонентной терапии

**Показания для экстренной госпитализации:**

* подозрение на диагноз ОПЛ.
* фебрильная лихорадка и инфекционные осложнения на фоне нейтропении после курса ХТ;
* геморрагический синдром;
* тромботические осложнения;
* необходимость проведения экстренной заместительной гемокомпонентной терапии;
* другие системные нарушения, обусловленные течением основного заболевания или развившиеся вследствие проведенного лечения.

**Показания к выписке пациента из стационара:**

* достижение ремиссии в ходе индукционного лечения;
* проведение терапии консолидации ремиссии.
* восстановление показателей периферической крови (уровень лейкоцитов ˃1 × 109/л, гранулоцитов ˃0,5 × 109/л, тромбоцитов ˃50 × 109/л, гемоглобина ˃80 г/л) после очередного курса ХТ;
* нормотермия в течение 3–5 сутки и отсутствие неконтролируемых инфекционных осложнений в послекурсовом периоде;
* купирование геморрагических осложнений;
* купирование тромботических осложнений;
* купирование системных нарушения, обусловленных течением основного заболевания или развившихся вследствие проведенного лечения.

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

**Организационные вопросы.** Учитывая рекомендации европейского и мирового сообщества, а также собственный опыт по лечению ОМЛ и ОПЛ в академических и региональных центрах, хотелось бы подчеркнуть, что лечение пациентов с ОЛ (в частности, ОПЛ) должно осуществляться лишь в тех медицинских учреждениях, в которых есть врачи всех специальностей (многопрофильные клинические больницы, при которых существуют собственные отделения переливания крови или доступна круглосуточная трансфузионная помощь) и охват населения у которых составляет не менее 500 тыс. Индукционная терапия должна проводиться лишь в тех центрах, в которых число пациентов с ОМЛ в год составляет не менее 5 и в которых выполняется в том числе и высокодозная ХТ. В соответствии с этими рекомендациями центры, которые проводят лечение 5‒10 пациентов с ОМЛ в год, будут сталкиваться не более чем с 1 пациентом с ОПЛ каждые 2 года. Хотя это и ограничивает опыт небольших центров в лечении ОПЛ, совершенно ясно, что оптимальный результат зависит от быстрого проведения диагностических процедур, доступа к ATRA\*\* и компонентам крови. Это подчеркивает необходимость создания национальных рекомендаций, клинических протоколов, проведения кооперированных исследований с целью повышения клинической настороженности и быстроты действий, которые необходимы для своевременной диагностики ОПЛ и адекватной сопроводительной терапии, направленной на снижение летальности в период индукции, независимо от величины гематологического центра.

**Информация по применению АТО в России.** Препарат АТО зарегистрирован в России, однако он отсутствует на российском фармацевтическом рынке. Тем не менее незарегистрированные торговые наименования могут использоваться в лечении пациентов с ОПЛ на основании консилиума врачей и на основании приказа министра здравоохранения России № 494 от 9 августа 2005 г. «Об обеспечении больных лекарственными средствами для индивидуального применения по жизненным показаниям», ст. 47 и ст. 48 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Постановления Правительства Российской Федерации от 29.09.2010 № 771 «Правила ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации». Таким образом, в каждом индивидуальном случае на основании консилиума врачей можно получить разрешение Минздрава России на ввоз и использование у пациентов с ОПЛ незарегистрированного торгового наименования препарата АТО\*\*.

# 7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

## 7.1 Профилактика и лечение меноррагий у пациенток с лейкозом.

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

Основные причины АМК при лейкозе [62]:

1. Экстрагенитальная патология: врожденные или приобретенные нарушения гемостаза, тромбоцитопении.
2. АМК в период диагностики и лечения лейкоза, а также после самопроизвольных родов или оперативного родоразрешения на фоне лейкоза.
3. Органическая гинекологическая патология: полип, лейомиома, гиперплазия эндометрия, злокачественные образования, патология яичников, шейки матки (выявленная на фоне лейкоза).

**Диагностика маточных кровотечений.**

АМК проявляются обильными, длительными (более 7 дней), иногда болезненными кровянистыми выделениями из половых путей [62,63].

*Обязательные методы первичного обследования при АМК:*

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

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

1. Инструменальная диагностика:

* Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ)

*Дополнительные методы обследования*проводятся при необходимости (по клиническим показаниям) [62,63]:

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

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

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

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

**Лечебная тактика при маточных кровотечениях:**

Диагностика, тактика ведения и выбор метода терапии АМК у пациенток с лейкозом осуществляется совместно с врачом-гематологом, непосредственно в период проведения противоопухолевого химиотерапевтического лечения лейкоза. Лечение АМК проводится дифференцированно, в соответствии с выявленной патологией.

*Основные цели терапии АМК* [62,63]:

1. Остановка кровотечения;
2. Профилактика рецидивов АМК.

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

*Консервативные методы гемостаза* [62,63]*.*

1. Заместительная гемотрансфузионная терапия компонентами крови:

- концентрат тромбоцитов;

- свежезамороженная плазма;

- криопреципитат;

- эритроцитсодержащие компоненты крови

1. Ингибиторы фибринолиза:

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

1. Гормональный гемостаз:

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

Гормональный гемостаз КОК целесообразно проводить:

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

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

Различают монофазные, двухфазные и трехфазные КОК:

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

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

В эту группу всходят препараты:

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

2) этинилэстрадиол-20мкг-дезогестрел-150мкг

3) этинилэстрадиол-30мкг-дезогестрел-150мкг

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

5) этинилэстрадиол-20мкг –гестоден-75мкг

6) этинилэстрадиол-20мкг- дроспиренон- 3 мг

7) этинилэстрадиол-30мкг- дроспиренон- 3 мг

8) этинилэстрадиол-30мкг- диеногест-2мг

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Хирургические методы гемостаза* [62,63]*.*

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

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

**Методы профилактики АМК.**

В репродуктивном периоде для профилактики АМК у пациенток с лейкозом в период проведения химиотерапии или другого лечения с риском развития АМК проводится циклическая или непрерывная терапия КОК, или гестагенами во 2-й фазе менструального цикла до 6 месяцев, или агонистами ГнРГ (гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней, курс терапии до 6 месяцев) [62,63].

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

## 

## 7.2 Внутричерепные кровоизлияния у пациентов с лейкозом.

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

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

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

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

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

*Клиническая картина*

Клиническая картина ВЧК зависит от локализации кровоизлияния.

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

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

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

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

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

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

*Инструментальная диагностика.*

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

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

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

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

*Лабораторная диагностика.*

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

Рекомендуемые исследования для выявления патологии гемостаза:

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

*Лечение*

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

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

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

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

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

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

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

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

от комплекса факторов (таб.1)

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

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

## 7.3 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений

При лейкозах, как первично, так и в процессе их химиотерапевтического и иного лечения часто возникают тромботические осложнения, требующие профилактики и терапии. Частота тромботических нарушений при опухолях системы крови различна, проведение химиотерапии увеличивает частоту тромботических осложнений практически в 2 раза с 2.21% до 4.24% относительно исходного уровня [65,66].

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

Причинами тромбозов у пациентов с лейкозами могут быть [67]:

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

Эти факторы часто сочетаются друг с другом.

*Клинические проявления тромботических осложнений.*

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

Для тромбозов характерны следующие признаки [68,69]:

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

*Лабораторная диагностика*тромботических осложнений должна включать следующие исследования:

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

2) Коагулограмма с определением следующих показателей:

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

Для исследования показателей гемостаза забор крови производят строго натощак, с помощью вакуумных пробирок. Забор крови из катетеров запрещен. Кровь набирают в пробирки, содержащие 3,2% цитрат натрия в соотношении 1:9. Исследование должно проводиться в течение 2-х часов после забора крови.

Повышенная концентрация D-димера у пациентов с лейкозами встречается при различных ситуациях, не всегда обусловленных венозными тромбо-эмболическими осложнениями (ВТЭО): синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), гиперфибринолиз, сепсис, поражения печени, серповидноклеточная анемия и др [112]. Поэтому не рекомендуется начинать тромбопрофилактику ориентируясь только на повышенную концентрацию D-димера. При концентрации D-димера выше порогового значения рекомендуется дополнительное проведение инструментальных методов обследования.

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

4) Определение концентрации гомоцистеина – важно в диагностике гипергомоцистеинемии.

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

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

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

*Инструментальная диагностика* рекомендуется для определения выраженности и уточнения локализации тромботических осложнений. Выбор метода зависит от клинической картины и данных лабораторного обследования. Проводятся следующие виды исследования [68,69]:

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

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

*Общие принципы профилактики ВТЭО у пациентов с лейкозом.*

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

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

Профилактические мероприятия следует проводить у всех больных, относящихся к группам риска:

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

*Профилактика и лечение тромботических нарушений у пациентов с лейкозом.*

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

Медикаментозная терапия.

1) Антикоагулянтная терапия.

Осуществляется лечение нефракционированным гепарином (НФГ), предпочтительно путем постоянного внутривенного введения при помощи инфузомата [70]. Доза гепарина подбирается по АЧТВ, которое должно составлять 1,5-2 нормы. Начальная доза гепарина составляет 1000 МЕ/час. Профилактические и лечебные режимы введения НФГ представлены в таблицах 1 и 2.

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

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

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

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

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

Таблица 1. Дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений

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

Таблица 2. Режимы антикоагулянтной терапии для лечения тромботических осложнений

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

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

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

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

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

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

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК):

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

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

Таблица 3. Коррекция дозы варфарина в зависимости от МНО

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

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

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

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

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

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

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

При высоком риске тромботических осложнений в случае проведения хирургического вмешательства необходимо обязательное проведение антитромботической профилактики. Дозы и режимы лекарственных препаратов представлены в таблице 4.

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

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

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

2) Фибринолитическая терапия.

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

3) Антиагрегантная терапия.

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

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

4) Вазопротекторная терапия:

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

5) Коррекция тромбофилических состояний:

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

Инструментальные методы лечения.

1) Кава-фильтр устанавливается либо для профилактики ТЭЛА (если были эпизоды ТЭЛА ранее), либо при наличии флотирующего тромба в крупных венозных стволах [69]. Показаниями для постановки венозного кава-фильтра является неэффективность или невозможность проведения антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в следующих случаях:

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

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

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

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

Хирургическое лечение.

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

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

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

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

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

## 7.4 Профилактика и лечение кардиологических осложнений у пациентов с лейкозом

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

Поражения сердечно-сосудистой системы, выявляемые у пациентов с лейкозами, можно разделить на несколько категорий:

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

*Диагностика кардиальной патологии у пациентов с лейкозом.*

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

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

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

*Дополнительное кардиологическое обследование*

Манипуляции:

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

Лабораторные исследования:

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

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

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

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

Необходима настороженность в отношении возможных проявлений кардиотоксичности как в дебюте лечения, так и при его продолжении, поскольку некоторые проявления кардиотоксичности развиваются отсроченно и протекают малосимптомно, а некоторые проявления кардиотоксичности, напротив, развиваются молниеносно и требуют неотложных кардиологических мероприятий [73].

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

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

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

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

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

Степени кардиальных осложнений (нежелательных явлений):

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

*Профилактика нежелательных кардиальных явлений у пациентов с лейкозом*

Возникновение побочных кардиологических явлений может стать причиной прекращения гематологического лечения, ухудшения состояния пациента, сокращения продолжительность жизни при излеченном лейкозе.

Нежелательные кардиальные явления 4-5 степеней возникают достаточно редко. Стратегия Европейского кардиологического сообщества по профилактике и лечению побочных кардиологических явлений при химиотерапевтическом лечении представлена в таб.1.

Таблица 1. Стратегии, применяемые для снижения кардиотоксичности химиотерапии.

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

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

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

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

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

Таблица 2. Оценка риска кардиотоксичности при лечении опухолей.

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

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

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

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

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

Таблица 3. Профилактика кардиотоксичности в соответствии с риском поражения миокарда.

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

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

Таблица 4. Мониторинг пациентов в зависимости от риска кардиотоксичности.

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

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

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

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

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

*Профилактика и лечение кардиологических осложнений при лейкозе.*

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

Спектр основных применяемых сердечно-сосудистых препаратов:

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

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

## 7.5 Диагностика и лечение неврологических проявлений при лейкозе

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

*Специфическое поражение ЦНС при лейкозе.*

Специфическое опухолевое поражение ЦНС с вовлечением головного мозга, спинного мозга и оболочек может быть проявлением лейкоза. Чаще всего опухолевое поражение ЦНС локализуется в лобной доле – 50%, реже отмечается в мозолистом теле и глубинных структурах мозга (40%) мультифокальное поражение (35%), лептоменингеальное поражение (16%), изолированное поражение спинного мозга (1%). Кроме того, специфическое поражение ЦНС может развиваться по типу лейкемической инфильтрации оболочек мозга и поражения спиномозговой жидкости (нейролейкемия).

**Диагностика поражения ЦНС при лейкозе.**

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

Для первичной диагностики неврологического поражения ЦНС оценивается:

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

**Лабораторная диагностика:**

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

**Инструментальная диагностика:**

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

**Консультация специалистов:**

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

**Лекарственная терапия неврологических осложнений специфического поражения ЦНС.**

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

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

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

*Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу при лейкозе.*

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

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

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

**Клинические проявления ОНМК по ишемическому типу:**

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

У пациентов с лейкозами также встречаются тромбозы венозных синусов, которые характеризуются преимущественно общемозговой симптоматикой в выраженной головной болью и эпилептическими приступами.

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

**Лабораторная диагностика**: см. раздел 7.4 «Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений при лейкозе».

**Инструментальная диагностика:**

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

**Консультации специалистов:**

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

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

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

**Общие принципы профилактики ОНМК по ишемическому типу при лейкозе -** см. раздел 7.4 «Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений при лейкозе».

*Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу при лейкозе.*

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

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

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

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

**Инструментальная диагностика:**

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

**Консультации специалистов:**

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

**Лечение ОНМК по геморрагическому типу**

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

**Общие принципы профилактики и лечения ОНМК по геморрагическому типу при лейкозе –** такжесм. раздел 7.1 «Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений у пациентов с лейкозом».

*Полиневропатии при лейкозе*

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

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

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

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

**Лабораторные исследования:**

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

**Манипуляции:**

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

**Инструментальные исследования:**

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

**Консультации специалистов:**

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

**Лечение:**

* Плазмаферез (по показаниям)
* Лечение невропатической боли – антидепрессанты, антиконсульсанты, опиодные анальгетики (см. раздел 7.12 «Диагностика и лечение болевого синдрома в гематологии")
* Магнитная стимуляция (низкочастотная магнитотерапия) периферических нервов (по показаниям)
* Низкоинтенсивная лазеротерапия (по показаниям)
* Чрезкожная элктростимуляция (по показаниям)
* Улучшение метаболизма нервной ткани – берлитион, витамины группы В
* Улучшение нейромышечной передачи – ингибитор холинэстеразы ипидакрин
* Нейропротекторы – холина альфосцерат–глиатилин, цитиколин цераксон

*Нейроинфекции при лейкозе*

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

**Клиническая картина:**

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

**Для первичной диагностики оценивается:**

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

**Лабораторная диагностика:**

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

**Инструментальная диагностика:**

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

**Консультация специалистов:**

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

**Лекарственная терапия**

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

*Когнитивные нарушения у пациентов с лейкозом.*

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

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

**Для первичной диагностики оценивается:**

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

**Лабораторная диагностика:** по назначению гематолога.

**Инструментальная диагностика:**

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

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

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

## 7.6 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении заболеваний системы крови. Наиболее высокая частота определяется у пациентов с острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного трансплантата стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК), варьирует от 30 до 90%. Частота инфекционных осложнений выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопуствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима.

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

*Этиология инфекционных осложнений*

Этиологическая структура возбудителей у пациентов с лейкозами разнообразна и включает бактерии, грибы (дрожжевые и плесневые), герпесвирусы. В первые 7-10 дней инфекционный процесс, как правило, бывает обусловлен бактериями, а по мере удлинения нейтропении возрастает риск возникновения инвазивного аспергиллеза [76]. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов – 7,4% [77]. Основными возбудителями сепсиса являются *Escherichia coli* (17,8%), коагулазонегативные стафилококки (17,4%), *Enterococcus* spp. (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%), *Klebsiella pneumoniae* (8,2%). В последние годы увеличилась детекция *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas maltophilia*, и они входят в число пяти ведущих грамотрицательных бактерий при инфекциях кровотока после *E.coli*, *K. pneumoniae, P.aeruginosa*.

Основными механизмами устойчивости у энтеробактерий являются продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) – в 40-50% случаев, и детекция карбапенемаз, преимущественно у *K. pneumoniae* (10-30%). Устойчивость *P. aerugino*sa составляет к карбапенемам и колистину 40-50% и 29%, соответственно, шатммов *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам - 65-70% [78]. Среди грамположительных бактерий отмечена устойчивость *Enterococcus faecium* к ванкомицину (15%). Для грибов рода *Candida* характерно снижение доли *С. albicans* до 30% и широкое видовое разнообразие *Candida* non-*albicans* [77].

*Клинические проявления инфекций*

Для инфекций периода нейтропении/лейкопении характерными признаками являются

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

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

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

*Диагностика инфекционных осложнений.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Исследование показано:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Исследование проводят не менее двух раз в течение 5 дней. Антиген *Aspergillus* исследуют до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов. Тест включен в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза. Положительные значения индекса оптической плотности определения антигена *Aspergillus* в сыворотке крови: ≥0,5, в жидкости БАЛ: ≥1,0, в СМЖ: ≥1,0 [79].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Эхокардиография (ЭхоКГ), включая чрезпищеводную ЭхоКГ*

Проводится для исключения бактериального эндокардита, особенно в случае:

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

Чрезпищеводную ЭхоКГ назначают при сохраняющейся гипертермии и отрицательных результатах ЭхоКГ.

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

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

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

*Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа*

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

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

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

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

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

*Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов*

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

*Превентивная терапия инвазивного микоза*

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

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

*Лечение микробиологически подтвержденных инфекций*

**Грамотрицательные возбудители**

*Энтеробактерии с продукцией БЛРС, Enterobacter spp*

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

*Энтеробактерии с продукцией карбапенемаз*

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

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

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

*Pseudomonas aeruginosa*

Выбор антибиотиков проводится согласно чувствительности выделенных штаммов. Лечение проводят сочетанием антибиотиков. При инфекциях кровотока, вызванных *P. aeruginosa,* часто наблюдается диссеминация в легких, и в этих случаях необходимо использовать антибиотики, для которых характерна высокая концентрация в легких. Такими параметрами обладает цефтолозан-тазобактам, который активен против карбапенем-резистентных *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз [80]. Препараты для лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3. Лечение инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

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

*Acinetobacter baumannii*

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

*Stenotrophomonas maltophilia*

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

**Грамположительные возбудители**

*Коагулазонегативные стафилококки*

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

*Enterococcus* spp.

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

*Staphylococcus aureus*

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

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

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

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

**Отдельные инфекции, требующие особого лечения, у иммунокомпрометированных больных с лейкозами**

*Listeria monocytogenes*

*Listeria monocytogenes (L. monocytogenes)* вызывают инфекции кровотока и менингоэнцефалит. Инфекция возникает преимущественно у больных с нарушениями Т-клеточного звена иммунитета [28]. Характерным является стремительное развитие инфекции – в течение 2-3 часов изменяется клиническая картина: возникает нарушение сознания вплоть до комы, определяются ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. Препарат выбора для лечения инфекции, вызванной *L. monocytogenes***,** ампициллин по 2 г внутривенно 6 раз в сутки, при менингоэнцефалите – в сочетание с гентамицином 5мг/кг/сутки, внутривенно. Больным с нейтропенией и инфекцией ЦНС дополнительно назначают меропенем по 2 г х 3 раза. Меропенем отменяют при восстановлении гранулоцитов и продолжают лечение сочетанием ампициллина с гентамицином. Альтернативный препарат - триметоприм/сульфаметоксазол (расчет дозы по триметоприму 15 мг/кг в сутки, дозу разделяют на 3 приема). Такая доза используется у больных с вовлечением и без вовлечения ЦНС в инфекционный процесс. Длительность лечения инфекции без вовлечения ЦНС составляет 14 дней, менингита - 21 день, энцефалита или абсцессов в головном мозге - от 6 недель и более, эндокардита - 4-6 недель. При инфекции ЦНС отмену антибиотиков выполняют только при полной регрессии изменений в головном мозге.

*Legionella pneumophila*

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

*Clostridioides difficile*

Факторами патогенности *Clostridioides difficile (C. difficile)* являются токсины A и В [82]. Токсин А — энтеротоксин, нарушает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Токсин В — цитотоксин, оказывает цитопатический эффект, сильнее токсина А в 1000 раз, наличие его является обязательным для развития инфекции. Около 10% штаммов *C. difficile* продуцируют бинарный токсин. Штаммы *C. difficile*, не продуцирующие токсины, не являются патогенными. Клиническими проявления инфекции, вызванной *C. difficile*, являются диарея, ассоциированная с *C. difficile* (наличие диареи + положительный токсин *C.difficile* в кале), псевдомембранозный колит (эндоскопическая диагностика). Лечение диареи, обусловленной *C. difficile* включает, помимо назначения антибиотиков, отмену, по-возможности, или/и сокращение числа используемых антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы [80]. При нетяжелом течении инфекции (диарея, температура, боль в животе) - метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки перорально или внутривенно, при тяжелом течении (повышение уровня креатинина на 50% и более от исходного значения, снижение уровня альбумина) – ванкомицин по 125 мг 4 раза в день перорально или введение в зонд, оро – или назогастральный, при рефрактерном течении - используют сочетание метронидазола с ванкомицином (метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки внутривенно, ванкомицин по 500 мг 4 раза в день через оро- или назогастральный зонд). Длительность лечения составляет 10-14 дней.

*Назначение антибиотиков в зависимости от локализации инфекции*

*Мукозит. Гингивит*

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

*Пневмония*

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

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

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

*Критерии прекращения противомикробной терапии*

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

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

*Лечение пациентов в амбулаторных условиях*

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

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

*Перианальная инфекция*

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

*Клиническая картина.*

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

*Диагностика.*

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

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

*Лечение*

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

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

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

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

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

## 7.7 Диагностика и лечение вирусных инфекций у пациентов с лейкозами

Герпесвирусные инфекции диагностируют чаще всего у пациентов с лейкозами и у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Для диагностики герпесвирусных инфекций проводят комплекс необходимых инструментальных исследований для получения материала – исследование полости рта, промежности, влагалища, прямой кишки, эзофагогастродуоденоскопия, бронхоальвеалярный лаваж, люмбальная пункция, пункция/биопсия ткани/очага поражения любой локализации, выявленных при УЗИ, КТ/СКТ, МРТ органов и полостей, или физикально (везикулы, “корочки” с везикул), сыворотка крови, и др. Диагностика и лечение этих осложнений, закономерно возникающих у пацентов с лейкозами, осуществляется непосредственно в период проведения противоопухолевого химиотерапевтического лечения лейкоза.

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

До 80% взрослых пациентов с ОМЛ являются серопозитивными по HSV. HSV вызывают прежде всего повреждение слизистых оболочек (мукозиты), чаще HSV 1 тип. Мукозиты, вызванные HSV, являются, как правило, проявлением реактивации латентной вирусной инфекции во время курсов химиотерапии и у реципиентов ТГСК. Частота мукозитов, вызванных HSV, среди серопозитивных пациентов ОМЛ во время химиотерапии составляет 61%- 66%, среди реципиентов аллогенных ТГСК достигает 80%, из них основная доля в первые 4 недели после ТГСК. При реактивации HSV орофарингеальные дефекты на слизистой оболочке возникают у 85-90%, в области промежности (генитальный гесрпес) – у 10-15% больных. Другая манифестация реактивации HSV – это эзофагит (10%). К редким проявлениям относят пневмонию (2-3% при отсутствии профилактики), гепатиты, менингит, энцефалит [83].

*Диагностика*

Серологические тесты (выявление антител в крови, биологических жидкостях) проводят до индукционного курса химиотерапии и перед ТГСК с целью выявдения серопозитивных пациентов [83].

Для диагностики инфекции необходимо выявление вирусного генома при молекулярно-биологическом исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследуемые образцы – сыворотка крови, отделяемой со слизистой ротоглотки (при наличии признаков мукозита) или со слизистой пищевода, аспираты и биоптаты слизистых и органов [83].

*Лечение*

Назначают ацикловир в дозе 250 мг/м2 или 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 7-10 дней. При нетяжелых мукозитах проводят лечение пероральной формой препаратов- ацикловир по 200 и 5 раз или по 400 мг 5 раз в сутки, валацикловир – по 500 мг х 2 раза, фамцикловир по 500 мг 2 раза в течение 10 дней. При пневмонии или менингите используют высокие дозы ацикловира внутривенно 500 мг/м2 или 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 14-21 дня [83].

Длительный прием ацикловира редко приводит к развитию резистентности. Резистентность к ацикловиру является следствием длительной реактивации HSV. В этих случаях назначают фоскарнет внутривенно 60 мг/кг каждые 12 час или 40 мг/кг каждые 8 час в течение 7-21 дня или до ликвидации симптомов инфекции [83].

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

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

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

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

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

*Цитомегаловирус (Cytomegalovirus, CMV)*

CMV остается частым осложнением при лейкозах, особенно у реципиентов аллогенных ТГСК, может быть причиной заболевания как на раннем, так и позднем этапе после ТГСК, приводит к угнетению костномозгового кровообращения. Виремия при миелоидных гемобластозах составляет 3,9%. Выделяют CMV-инфекцию и CMV-заболевание. При CMV-инфекции определяется виремия и температура в сочетании или без подавления костномозгового кроветворения. В случае CMV-заболевания вирус определяется в биоптате или из образцов, полученных в ходе инвазивных вмешательств (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, СМЖ), с наличием симптомов, ассоциированных с локализацией мест получения образцов исследования. Наряду с пневмонией, энцефалитом, ретинитом может развиться CMV-гастроинтестинальное заболевание, диагностика которого является наиболее трудной, особенно у пациентов с РТПХ [84].

*Диагностика*

У реципиентов до ТГСК исследуют наличие антител CMV.

Для диагностики инфекции или заболевания используют молекулярно-биологическое исследование на цитомегаловирус, включая количественное исследование методом ПЦР [84]. Всем реципиентам аллогенной ТГСК следует проводить мониторинг определения ДНК CMV не реже чем 1 раз в неделю. Длительность мониторинга составляет не менее 100 дней. Удлинение мониторинга рекомендовано у реципиентов с острой или хронической РТПХ, имевших CMV инфекцию в раннем периоде ТГСК, а также у реципиентов после несовместимой или неродственной ТГСК.

*Лечение*

Препаратом 1 линии является ганцикловир (внутривенно, 10 мг/кг/сутки, дозу разделяют на два приема) [84]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не мене 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [84].

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

Проявления EBV-инфекции могут быть в виде инфекционного мононуклеоза, хронической EBV-инфекции, EBV-ассоциированной опухоли. В некоторых случаях проявлением реактивации бывает энцефалит, пневмония и гепатит. Частота EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания составляет у реципиентов аутологичных ТГСК около 0, 07%, аллогенных ТГСК – 0,45-4%; наиболее высокий показатель после гаплоидентичной ТГСК (до 25%) и после деплеции Т-клеток (12-29%). Реципиенты после неродственной или частично совместимой ТГСК или после деплеции Т-клеток составляют группу риска в отношении развития EBV ассоциированной опухоли [83].

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

Лечение EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания проводят ритуксимабом [83]. Антивирусные препараты и иммуноглобулин не рекомендованы для лечения.

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

СредиHHV6 выделяют тип А и тип В. Реактивация вируса может приводить к развитию энцефалита, угнетению костномозгового кроветворения, пневмонии, быть причиной диареи. Энцефалит, вызванный HHV6, является редким проявлением инфекции, описаны случаи при неродственной ТГСК. В СМЖ пациентов с энцефалитом HHV-6 определяется повышенный уровень белка, в половине случаев бывает плеоцитоз. Компьютерная томография головного мозга может быть нормальной, изменения определяются при магнитно-резонансной томографии [84].

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

Лечение включает назначение ганцикловира или фоскарнета, возможно сочетанное применение препаратов [84]. Профилактика в отношении HHV-6 не проводится.

## 7.8 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами

Высокотехнологичные методы лечения лейкозов и особенности иммунодефицита у пациентов с лейкозами ассоциированы с увеличением частоты оппортунистических инфекций и прежде всего инфекционных осложнений, вызванных грибами. В структуре инвазивных микозов ведущую позицию занимает инвазивный аспергиллез, далее следует инвазивный кандидоз, возрастает частота микозов, вызванных другими плесневыми грибами. Диагностика и лечение этих осложнений, закономерно возникающих у пацентов с лейкозами, осуществляется непосредственно в период проведения противоопухолевого химиотерапевтического лечения лейкоза.

Диагностика и лечение кандидоза [78,79,85,86]

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

*Возбудители*

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

*Факторы риска*

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

*Симптомы инфекции*

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

*Диагностика*

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

*Показания к назначению противогрибковых препаратов*

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

*Лечение*

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

**Кандидоз пищевода**

*Возбудители*

Среди возбудителей преобладают *C. albicans.*

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

*Симптомы инфекции*

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

*Диагностика*

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

*Показания к назначению противогрибковых препаратов*

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

*Лечение*

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

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

**Инвазивный кандидоз**

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

*Возбудители*

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

*Факторы риска*

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

*Симптомы инфекции*

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

*Диагностика*

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

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

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

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

*Лечение*

Основными принципами лечения кандидемии (инвазивного кандидоза) являются:

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

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

Для штаммов *Candida* spp. характерным является высокая способность к формированию биопленок, которая составляет 50% и преобладает у *C. tropicalis* и *C. krusei* (80%) [87]. Удаление центрального венозного катетера (ЦВК) является обязательным у больных вне гранулоцитопении и в случаях повторного выделения *Candida* spp. из гемокультуры на фоне терапиии противогрибковыми препаратами. Не проводят замену ЦВК по проводнику.

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

*Длительность лечения*

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

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

**Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз**

*Симптомы*

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

*Диагностика*

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

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

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

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

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

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

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

*Диагностика*

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

*Лечение*

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

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

*Длительность лечения*

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

**Кандидозный эндофтальмит**

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

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

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

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

**Кандидоз мочевыводящих путей**

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

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

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

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

Диагностика и лечение криптококкоза [78,79,85]

Инфекция возникает преимущественно у пациентов с Т-клеточным иммунодефицитом на фоне лечения лейкоза, и характеризуется частым поражением ЦНС в виде менингита или менингоэнцефалита. Основным возбудителем криптококкоза является *Cryptococcus neoformans*, реже заболевание вызывают *C. gattii*, крайне редко – *C. laurentii* и *С. albidus*. К факторам риска относят применение глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов, таких как флударабин и др.

*Симптомы*

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

*Диагностика*

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

Диагноз устанавливают на основании:

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

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

*Лечение*

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

Микозы, вызванные редкими дрожжеподобными грибами [78,79,85]

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

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

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

*Микозы, вызванные Malassezia spp.*

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

*Микозы, вызванные Trichosporon spp.*

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

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

*Микозы, вызванные Rhodotorula spp.*

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

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

*Микозы, вызванные Saccharomyces spp.*

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

*Микозы, вызванные Geotrichum candidum (Galactomyces candidus)*

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

Инвазивный аспергиллез [78,79,85,86,88]

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

*Факторы риска*

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

**Инвазивный аспергиллез легких**

*Симптомы*

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

*Диагностика инвазивного аспергиллеза легких*

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

*Радиологические особенности инвазивного аспергиллеза легких*

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

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

*Мониторинг исследований*

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

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

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

*Лечение инвазивного аспергиллеза*

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

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

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

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

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

**Инвазивный аспергиллезный риносинусит**

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

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

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

**Резистентный инвазивный аспергиллез**

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

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

**Инвазивный аспергиллез ЦНС**

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

Диагностика и лечение мукормикоза [78,79,85,86,89]

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

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

**Мукормикоз легких**

*Симптомы*

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

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

*Радиологические особенности мукормикоза легких*

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

*Микологическая диагностика мукормикоза*

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

*Лечение мукормикоза легких*

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

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

*Хирургическое лечение мукормикоза легких*

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

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

**Мукормикоз придаточных пазух носа**

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

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

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

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

**Мукормикоз кожи и мягких тканей**

Такая локализация инфекции преобладает у пациентов с обширным повреждением кожи и мягких тканей, в некоторых случаях может быть следствием инвазивных медицинских процедур при использовании медицинского оборудования, контаминированного грибами *Mucorales*.

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

Диагностика и лечение инвазивных микозов, вызванных редкими плесневыми грибами [78,79,85,90]

У пациентов с лейкозом, ввиду иммуносупрессии, вызванной как самим заболеванием, так и специфической противоопухолевой терапией, могут встречаться инвазивные микозы, вызванные редкими плесневыми грибами.

*Фузариоз*

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

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

*Сцедоспориоз*

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

*Инфекции, вызванные Acremonium spp.*

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

Диагностика и лечение пневмоцистной пневмонии [78,79,85,91]

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

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

*Факторы риска*

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

*Симптомы*

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

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

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

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

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

*Радиологические особенности пневмоцистной пневмонии*

Заподозрить пневмоцистную пневмонию можно только по данным КТ/СКТ.

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

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

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

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

## 7.9 Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лейкозом

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

*Профилактика инфекций, вызванных бактериями*

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

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

*Профилактика пневмоцистной пневмонии* [92]

Профилактика пневмоцистной пневмонии является обязательной для:

* пациентов с ОПЛ – реципиентов аллогенной ТГСК;
* при поддерживающей химиотерапии ОПЛ в период цитопении
* пациентов, перенесших пневмоцистную терапию (вторичная профилактика)

Препарат для профилактики назначают пациентам с ОПЛ при необходимости на период цитопении; реципиентам аллогенных ТГСК – от дня констатации приживления костного мозга в течение 6 мес и более, включая весь период в период иммуносупрессивной терапии до повышения уровня CD4+ более 200 кл/мм3.

Профилактика пневмоцистной пневмонии также рекомендована:

* при лечении нуклеозидными препаратами (флударабин, кладрибин);
* при применении имуунодепрессантов (например, микофенолат мофетил);
* при проведении лучевой терапии опухоли центральной нервной системы (ЦНС), или при лечении нейролейкемии с использованием кортикостероидов.

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

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

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

*Профилактика инфекций, вызванных грибами* [79]

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

Различают первичную и вторичную противогрибковую профилактику.

**Первичная противогрибковая профилактика**

Первичная противогрибковая профилактика показана:

* реципиентам аллогенной ТГСК;
* пациентам ОПЛ на этапах индукции и консолидации проводят при ожидаемой длительной нейтропении;

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

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

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

Реципиентам, имевшим в анамнезе инвазивный аспергиллез, назначают:

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

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

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

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

Критерии отмены профилактики противогрибковыми препаратами:

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

**Вторичная противогрибковая профилактика**

Вторичная противогрибковая профилактика проводится:

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

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

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

Противогрибковые препараты, используемые для вторичной профилактики пациентам, имевшим в анамнезе [86]:

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

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

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

*Профилактика вирусных инфекций* [83,84]

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

Используют следующие препараты для профилактики вирусных инфекций:

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

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

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

## 7.10 Диагностика гемотрансмиссивных инфекций

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

*Лабораторная диагностика*

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

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

В клинических рекомендациях международных ассоциаций приведены различные стратегии скрининга маркеров ВГВ [93]. Европейской ассоциацией по изучению печени рекомендовано мониторирование у пациентов при отсутствии HBsAg и возможном наличии анти-НВс активности АЛТ, концентрации ДНК ВГВ и проведение терапии аналогами нуклеозидов в случае подтверждения реактивации гепатита до повышения активности АЛТ [94].

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

* Обследование всех первичных пациентов с лейкозом на регламентированые исследования:

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

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

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

* Дополнительное обследование по показаниям:

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

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

*Инструментальная диагностика*

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

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

*Профилактика и лечение вирусных гепатитов В и С*

Современные противовирусные препараты позволяют эффективно лечить острые и тяжелые формы вирусных гепатитов В и С, однако эффективность такой терапии зависит от сроков начала лечения [95,96]. Несколько зарубежных рандомизированных контролируемых исследований с метаанализом данных показали, что для профилактики реактивации ВГВ целесообразно использовать ламивудин [97–100], а также другие более новые и эффективные нуклеозидные аналоги с меньшей скоростью развития к ним резистентности — адефовир, дипивоксил, энтекавир, телбивудин [101]. Рекомендовано проведение профилактики гепатита В у HBsAg-отрицательных пациентов с лейкозом, которым планируется пересадка костного мозга от анти-НВс-позитивных доноров: в первую очередь – вакцинация; при дефиците времени для вакцинации вследствие экстренных показаний к лечению гематологического заболевания профилактику проводят с помощью специфического иммуноглобулина, ламивудина или их сочетания. При необходимости назначения терапии моноклональным антителом анти-CD20 у гематологических пациентов с положительными маркерами анти-НВс и/или анти-НВs показан постоянный прием энтекавира 0,5 мг/сут на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК ВГВ в крови; при развитии устойчивости к энтекавиру показан переход на тенофовир.

Профилактика реактивации ВГС и терапия ВГС у пациентов с лейкозом с нарушениями иммунитета на этапах программной терапии представляется более затруднительной, чем у лиц с нормальным иммунитетом [102]. Терапия ВГС с применением новых препаратов прямого противовирусного действия на основе ингибиторов ферментов ВГС — NS3 и NS5B, а также блокаторов белка NS5A, позволяет достигнуть хороших результатов лечения у большинства пациентов [103]. ВОЗ рекомендует использовать пангенотипные комбинации противовирусных препаратов прямого действия:

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

*Алгоритм действий врача*

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

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

## 7.11 Диагностика и лечение болевого синдрома у пациентов с ОПЛ

Международная организация по изучению боли IASP определяет боль как неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах такого повреждения [104,105,106]. Боль зачастую вызывает серьезные страдания, оказывает значительное влияние на качество жизни пациента и его семьи. Боль у гематологических пациентов достаточно распространена: может являться как проявлением самого тяжелого недуга, так и осложнением лечения. Для эффективной терапии боли необходимо определение ее причины, интенсивности, вида.

**Основные причины болевого синдрома у пациентов с лейкозом** [104,105,106]:

* Боль вследствие проявлений/осложнений лейкоза (сдавление опухолью, деструкция кости, отек, воспаление, некроз, изъязвление, инфекция, тромбоз, асептический некроз и т.п.).
* Боль вследствие осложнений лечения лейкоза:
  + хирургическое лечение (послеоперационная рана, фантомная боль, спайки, рубцы, отёки);
  + химиотерапия (мукозит, полинейропатия, дифференцировочный синдром, миалгия, артралгия и др.);
  + введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)
  + лучевая терапия (лучевые/радиационные: дерматит, мукозит, некроз, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).
* Боль как проявление паранеопластического синдрома (артро-, нейро, миопатии).
* Боль вследствие иммобилизации пациента (пролежни, контрактуры, трофические язвы, запор).

**Диагностика боли** [104,105,106].

Объективизация и диагностика боли - сложная методологическая проблема, так как боль представляет собой субъективный феномен.

Этапы обследования пациента:

1) опрос;

2) осмотр;

3) оценка боли с помощью инструментальных методов.

**Опрос**. Первостепенная роль в диагностике болевых синдромов принадлежит подробному расспросу. При опросе необходимо уточнить локализацию боли, интенсивность, длительность, провоцирующие факторы, «закономерность» возникновения, влияние на сон и аппетит, оценить психологический статус, уровень физической активности, использованные ранее методы лечения и их эффективность, побочные эффекты препаратов. Зачастую пациенты забывают сообщить о некоторых фактах своей болезни, в связи с этим, как этап опроса (но не замена ему!) используются валидированные международные опросники, посвященные характеристикам боли и влиянию боли на другие сферы жизни (опросники PainDetect, DN4, LANSS, SF36, опросник Мак Гилла, Ван Корфа, WOMAC, Освестри, шкала тревоги и депрессии, опросник по оценке качества сна, шкала катастрофизации боли и другие).

**Осмотр** пациента представляется наиважнейшим и основным методом диагностики для специалиста по боли. Патологические признаки, отмеченные врачом при осмотре, зачастую оказывают существенную роль в определении тактики оказания противоболевой помощи.

При осмотре проводится оценка физической активности пациента по шкале ECOG и качества ночного сна (хороший 6-8 ч; удовлетворительный 4-6ч; плохой < 4 ч); уточняется характер и причины боли.

На различных этапах диагностики причин болевого синдрома у гематологических пациентов рекомендуется по показаниям использовать:

* лабораторные методы [104,105,106]:
  + клинический анализ крови развернутый
  + биохимический анализ крови - общий белок, альбумин, глобулин, мочевая кислота, мочевина, креатинин, билирубин непрямой, билирубин прямой, калий, натрий, кальций, хлор, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, железо, глюкоза;
  + коагулограмма - АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, протеин С (по показаниям), протеин S (по показаниям), агрегация тромбоцитов (по показаниям), волчаночный антикоагулянт (по показаниям);
  + бактериологические методы исследования – см. глава «Инфекционные осложения»)
* инструментальные методы [104,105,106]:
  + УЗИ мягких тканей, периферических лимфоузлов, брюшной полости, малого таза, артерий и вен конечностей, УЗИ других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для УЗИ.
  + рентгенография грудной клетки, костей, позвоночника, других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для рентгенографии.
  + КТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей.
  + МРТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей.
  + иные необходимые методы – электрокардиография, ангиография, бронхоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, биопсия из очага поражения с гистологическим, иммуногистохимическим, бактериологическим, иными необходимыми исследованиями, т.д.

Помимо стандартных методов, необходимых для выявления или исключения конкретной соматической или неврологической патологии, в диагностике боли при показаниях могут применяться специальные исследования, помогающие «визуализировать» и «объективизировать» боль [104,105,106]:

* алгометрия,
* методы диагностики сенсорных расстройств (например, с помощью камертона, алгометра),
* антиноцецептивный индекс (ANI),
* электромиография,
* электроэнцефалография,
* функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ),
* позитронно-эмиссионной томография,
* определение плазменного уровня стресс-факторов (кортизола, соматотропного гормона, глюкозы, бета-эндорфина)
* другие исследования по показаниям.

Совокупность названных выше этапов обследования позволяет дифференцировать различные виды боли у пациента с лейкозом: ноцицептивная соматическая (глубокая или поверхностная), ноцицептивная висцеральная, нейропатическая (периферическая или центральная), смешанная нейропатическая боль и т.д.

**Оценка интенсивности боли** может проводиться с помощью визуально-аналоговой шкалы VAS (градация интенсивности боли от 0 до 100) или числовой рейтинговой шкалы NRS (градация интенсивности боли от 0 до 10). Интенсивность боли по VAS более 70, как правило, показание к терапии сильными опиоидами. Целесообразно применение шкал, построенных на разных принципах оценки боли (см.выше) для более точного отражения состояния пациента, проведения динамической оценки течения болевого синдрома, оценки эффективности терапии боли и определения прогноза [104,105,106]:

**Купирование боли**

Основные принципы лечения боли у пациентов с лейкозами [104,105,106]:

* применение трехступенчатой схемы обезболивания по рекомендации ВОЗ (назначение ненаркотических анальгетиков при слабой боли, трамадола и кодеина при умеренной боли, и опиоидных анальгетиков морфинового ряда при сильной боли);
* разработка индивидуальных схем обезболивания, с учетом ограничений и противопоказаний, накладываемых особенностями гематологического заболевания (например, полностью отказались в гематологии от применения метамизола, противопоказаны пациентам с гипокоагуляцией неселективные НПВП и т.д.);
* применение мультимодальной анальгезии (одновременное назначение нескольких препаратов с различными механизмами действия, ко-анальгетиков, с целью достижения максимального анальгетического эффекта, с учетом патофизиологической основы боли);
* использование превентивной анальгезии – начало базовой терапии до возникновения боли;
* построение схем обезболивания с учетом предпочтительных способов введения в гематологии;
* контроль эффективности и переносимости анальгезирующей терапии, своевременная коррекция.

Основные группы препаратов, применяемых для купирования боли у пациентов с лейкозами [104,105,106]:

* Опиоидные анальгетики – морфин, фентанил, ремифентанил, тримеперидин, оксикодон, бупренорфин, дигидрокодеин, трамадол, и иные опиодные анальгетики для терапии боли онкологического профиля
* Неселективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-1, ЦОГ-2) – диклофенак, кетопрофен, декскетопрофен, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам
* Селективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2) – нимесулид, мелоксикам
* Высокоселективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2) – целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб
* Анилиды – парацетамол
* Другие неопиоидные анальгетики – нефопам
* Антиконвульсанты – габапентин, прегабалин
* Внутривенные анестетики – кетамин
* Спазмолитики – дротаверин, папаверина гидрохлорид, платифиллин и др.
* Миорелаксанты центрального действия – тизанидина гидрохлорид
* Мазь/крем для наружного применения – эбермин, декспантенол, диоксометилтетрагидропиримидин (для лечения лучевого дерматита)
* Растворы для полоскания полости рта (при мукозитах) – раствор солевой гипернасыщенный (капосол) и другие ополаскиватели для полости рта (висцид)
* Увлажняющие стоматологические гели (при стоматитах)

Обезболивание пациентов ОМЛ при тромбоцитопении.

Наиболее часто компонентами анестезии у пациентов с лейкозами являются: диприван, фентанил (вводная анестезия); тракриум, листенон (миорелаксация); севоран, фентанил (поддержание анестезии дробно).

В послеоперационном периоде применяются анальгетики, не влияющие на систему гемостаза: парацетамол, нефопам, опиоиды. При применении парацетамола особое внимание уделяется уровню тромбоцитов, т. к. известно, что в очень редких случаях препарат может вызывать тромбоцитопению.

Противопоказано применение у пациентов с тромбоцитопенией неселективных НПВП. Ацетилсалициловая кислота вызывает необратимое влияние на ЦОГ и, соответственно, функцию тромбоцитов (дезагрегация тромбоцитов сохраняется в течение всего периода жизни тромбоцитов - 6–10 дней). Остальные неселективные НПВП подавляют ЦОГ тромбоцитов временно: функция тромбоцитов возвращается к нормальным значениям через 5 периодов полураспада НПВП, но несмотря на лишь временное блокирование агрегации тромбоцитов, применение НПВП абсолютно противопоказано у пациентов с ЗСК, протекающими с гипокоагуляцией.

Применение у пациентов с тромбоцитопенией селективных НПВП – ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), не оказывающих влияния на функцию тромбоцитов и слизистую желудка, ограничено в связи с вызываемыми ими побочными эффектами в виде кардиоваскулярных осложнений (инфаркт миокарда, инсульт).

Болевой синдром при введении Г-КСФ и лейкоцитозе

При применении Г-КСФ или развитии лейкоцитоза на фоне дифференцирующей терапии могут возникать боли в костях, вызванные ускоренной мобилизацией клеток крови из костного мозга. При рутинном применении Г-КСФ во время ХТ или в послекурсовом периоде болевой синдром возникает у 5-10% пациентов, в основном купируется НПВС. При применении Г-КСФ в процессе мобилизации клеток при проведении аутологичной трансплантации костного мозга / стволовых клеток возникает существенно чаще и требует адекватного обезболивания, в том числе, при необходимости, наркотическими аналгетиками ([тримеперидин](https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1081) 10 мг в/в, трамадол 100 мг в/в, фентанил 25 мкг/час трансдермально). При развитии клинически-значимого гиперлейкоцитоза (лейкостазы, выраженный оссалгический синдром) при проведении индукционной терапии АТО предусмотрено 1-3 введения цитарабина (100 мг/м2 в/в).

**Нейропатическая боль (НБ)** [65]

У пациентов с лейкозом встречаются мононейропатия, полинейропатия, постгерпетическая невралгия, опухолевые компрессии спинного мозга, остеодеструкции, прорастание/сдавление лейкемидами нервных стволов и мозговых структур. Тяжелые токсические полинейропатии могут являться осложнением специфической химиотерапии, например, бортезомибом. Боль смешанного генеза — глубокая соматическая ноцицептивная и нейропатическая зачастую выявляются при гемофилической артропатии.

При выявлении у пациента с лейкозом НБ возможно рассматривать назначение следующих препаратов:

* первая линия терапии

- антидепрессанты (как трициклические антидепрессанты, так и ингибиторы обратного захвата серотонина и нор­адреналина;

- антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин);

* вторая и третья линии терапии

- опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол, оксикодон, морфин);

- препараты для местного применения (пластыри) с 5% лидокаином или 8% капсаицином.

**Особенности терапии наркотическими аналгетиками** [104,105,106].

В каждой клинической ситуации необходимо тщательно отслеживать состояние пациента при проведении терапии наркотическими анальгетиками. В случае развития побочных эффектов рекомендуется снижение дозы и добавление адъювантного препарата. В ситуациях, когда это неэффективно, возможна ротация опиоида в соответствии с дозами конверсии эквивалентности. Эквивалентность морфину является установленной, но примерной величиной, так как существуют индивидуальные особенности и разная восприимчивость к веществу. При этом доза нового опиоида уменьшается на 20–25% из-за неполной перекрестной толерантности. Расчеты доз при ротации с одного опиоида на другой проводятся через пересчет на морфин пероральный. Подбор эффективной обезболивающей дозы проводится только с морфином короткого действия. После этого пациенту может быть назначен наркотический препарат пролонгированного действия. Морфин короткого действия можно использовать для купирования «прорывной» боли на фоне приема морфина пролонгированного. Индивидуальный подход в назначении опиоидов — выбор анальгетика, подбор дозы, ротация опиоидов, соблюдение последовательности назначения — играет ключевую роль в терапии наркотическими анальгетиками, так как позволяет уменьшить или нивелировать побочное действие препаратов. Помимо наиболее известных таких как сонливость, тошнота, зуд, сухость во рту, замедление перистальтики кишечника, угнетение дыхания, нестабильность гемодинамики (артериальная гипотензия, брадикардия), задержка мочеиспускания, существенное значение у гематологических пациентов имеют иммуносупрессия, эндокринологические нарушения, гипералгезия. Для купирования побочных эффектов, вызванных передозировкой наркотических анальгетиков, применяется антагонист опиоидных рецепторов налоксон.

**Пути введения анальгетиков** [104,105,106].

С учетом особенностей гематологических заболеваний, большинству пациентов противопоказано внутримышечное введение анальгетиков и применение регионарной анальгезии ввиду высокого риска геморрагических и инфекционных осложнений при нарушениях свертывания, глубокой нейтропении. Предпочтительно применение неинвазивных форм лекарственных препаратов (таблетки, суппозитории, трансдермальные системы), при необходимости инъекционного применения – подкожное или внутривенное введение.

При применении трансдермальной терапевтической системы (ТТС) пластырь наклеивается на сухую, неповрежденную кожу туловища или плеч, в случае наличия волосяного покрова, волосы состригают (не бреют, во избежании раздражения). Перед аппликацией кожу достаточно промыть водой и вытереть насухо, без применения спирта или моющих средств. Пластырь плотно прижимают на месте аппликации и удерживают 30 секунд.  Следует убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. ТТС рассчитана на непрерывное использование в течение 72 ч. При необходимости новая система крепится на другой участок кожи после удаления ранее наклеенного пластыря. На один и тот же участок кожи ТТС может быть наклеена только с интервалом в несколько дней. После аппликации ТТС максимум эффекта наступает через 18–24 ч, поэтому в течение первых суток необходимо сохранять прежнюю обезболивающую терапию. ТТС не рекомендовано применять для лечения боли в ургентных состояниях, при повышенной температуре тела, при обильном потоотделении и при выраженной кахексии.

**Нефармакологические методы лечения боли у пациентов с лейкозом** [104,105,106].

Исследования подтверждают положительное влияние средне- и низкоинтенсивной лечебной физкультуры (ЛФК) на физическое и психическое состояние у пациентов с лейкозом в период химиотерапии и после нее. Преимуществами ЛФК являются снижение восприятия боли, улучшение сна, увеличение мышечной силы и повышение активности, уменьшение количества травм. Необходимо составление индивидуальных программ ЛФК в зависимости от состояния пациента.

С обезболивающей целью может применяться лучевая терапия на область поражения, вызывающую болевой синдром, по радикальной или паллиативной программе.

Также применяется низкоинтенсивная лазеротерапия – для профилактики мукозитов полости рта на фоне химиотерапии, для лечения периферической полинейропатии, возникшей на фоне химиотерапии.

**Оценка эффективности и переносимости анальгезирующей терапии** [104,105,106].

Для оценки эффективности и переносимости назначенной терапии болевого синдрома проводятся регулярные опрос и осмотр пациента, контроль лабораторных и инструментальных данных. Необходимо оценивать уровень удовлетворенности пациента проводимым обезболиванием, при необходимости проводить оценку с помощью опросников и шкал, а также внимательно отслеживать возникновение побочных эффектов со своевременной адекватной коррекцией проводимой терапии.

**Методы профилактики боли** [104,105,106].

Необходимо своевременно и адекватно проводить обезболивание, таким образом, предотвращая переход острой боли в хроническую. Анальгетики следует назначать регулярно по схеме («по часам»), не дожидаясь усиления боли.

**Обезболивание в конце жизни** [104,105,106].

Обезболивание в последние дни жизни имеет некоторые особенности, учитывающие имеющийся социально-этический характер. Следует сохранять прием опиоидов в эффективных дозах. В случае, если принято решение отменить опиоидный анальгетик, то это следует делать путем постепенного снижения дозы, чтобы избежать «прорыва» боли и синдрома отмены. Учитывая, что боль имеет сложный механизм формирования, рекомендуется мультимодальная анальгезия с использованием препаратов с различными механизмами действия. В некоторых случаях у пациентов в конце жизни боль становится «рефрактерной» и не поддается эффективному лечению. В этой ситуации возможно рассматривать дополнительное назначение медикаментозной седации (галоперидол, мидазалам), использование средств для наркоза (кетамин, пропофол) с целью потенцирования обезболивания.

## 7.12 Подготовка образцов для молекулярно-генетических исследований и их хранение

**FISH**

Для FISH-исследования необходимо от 3 до 4 мазков КМ и от 3 до 4 мазков ПК, полученных на момент установления диагноза. Образцы могут быть отправлены при комнатной температуре. Мазки, которые не используются немедленно, должны храниться при ‒20 °C, покрытые алюминиевой бумагой.

**ОТ-ПЦР**

Для выделения РНК и ОТ-ПЦР требуется 1 пробирка с КМ (2‒3 мл) или 1 пробирка с ПК (20‒30 мл, поскольку часто при ОПЛ регистрируется глубокая лейкопения), содержащая либо цитрат натрия, либо этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA). Образцы КМ или ПК должны быть обработаны в течение 24 ч. Выделенные мононуклеарные клетки в гуанидине изотиоцианате могут храниться при ‒20 °C. Для всех исследований предпочтителен КМ.

**Кариотипирование и FISH**

Для обычного кариотипирования и FISH-исследования КМ (объем 1‒2 мл) должен быть помещен в пробирку с гепарином и отправлен при комнатной температуре. Образцы, обработанные при поступлении в лабораторию в виде осажденных ядер, фиксированных с помощью метанола и уксусной кислоты (3 : 1), могут храниться при температуре ‒20 °С.

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | **Критерии качества** | **Оценка выполнения** |
| 1. | Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый (при установлении диагноза, при установленном диагнозе до начала лечения и в процессе лечения) | Да/нет |
| 2. | Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) (при установлении диагноза, при установленном диагнозе до начала лечения и в процессе лечения) | Да/нет |
| 3. | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, альбумин, мочевина, креатинин, калий, натрий, кальций, лактатдегидрогеназа, щелочнаяфосфатаза, аланинтрасфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин) (при установлении диагноза, при установленном диагнозе до начала лечения и в процессе лечения) | Да/нет |
| 4. | Выполнена компьютерная томография головного мозга (до начала лечения) | Да/нет |
| 5. | Выполнено цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) (до начала лечения и в процессе лечения) | Да/нет |
| 6. | Выполнено стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ и/или молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом (FISH исследование на транслокацию 15;17) (до начала лечения) | Да/нет |
| 7. | Выполнено цитохимическое исследование микропрепарата костного мозга (до начала лечения) | Да/нет |
| 8. | Выполнено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене PML-RARA методом ПЦР качественным или количественным (до начала лечения, в процессе лечения и рецидиве) | Да/нет |
| 9. | Начата сопроводительная терапия, направленная на коррекцию гемостаза (при показаниях) и специфическая терапия третиноином (при подозрении на ОПЛ, незамедлительно, до генетического подтверждения диагноза) | Да/нет |
| 10. | Начата специфическая терапия в сочетании с третиноином (при установленном диагнозе, в рецидиве заболевания) | Да/нет |

# Список литературы

1. Sanz M.A. et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. // Blood. 2009. Vol. 113, № 9. P. 1875–1891.

2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острый промиелоцитарный лейкоз. М.: Литерра, 2010. 200 p.

3. Acute Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. 2-2020. [Electronic resource]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/aml.pdf.

4. Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Савченко В.Г. Протокол лечения острого промиелоцитарного лейкоза AIDA // Программное лечение заболеваний крови, под ред. Савченко В.Г. 2012. P. 265–287.

5. Tallman M.S., Altman J.K. How I treat acute promyelocytic leukemia // Blood. 2009. Vol. 114, № 25. P. 5126–5135.

6. Brain B.J. Acute promyelocytic leukemia // Leukemia Diagnosis / ed. Brain B.J. Blackwell Science, 1999. P. 14–19.

7. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). // Leukemia. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.

8. Rowley J.D., Golomb H.M., Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia // The Lancet. 1977. Vol. 309, № 8010. P. 549–550.

9. Fukutani H. et al. Molecular Heterogeneity of the PML Gene Rearrangement in Acute Promyelocytic Leukemia: Prevalence and Clinical Significance // Japanese J. Cancer Res. 1993. Vol. 84, № 3. P. 257–264.

10. Baba S.M. et al. Influence of bcr-3 PML-RARα transcript on outcome in Acute Promyelocytic Leukemia patients of Kashmir treated with all-trans retinoic acid and/or arsenic tri-oxide. // Cancer Genet. 2019. Vol. 231–232. P. 14–21.

11. Ku G.H. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival // Blood. 2009. Vol. 113, № 17. P. 3911–3917.

12. Grimwade D. The significance of minimal residual disease in patients with t(15;17) // Best Pract. Res. Clin. Haematol. Bailliere Tindall Ltd, 2002. Vol. 15, № 1. P. 137–158.

13. Chendamarai E. et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. // Blood. 2012. Vol. 119, № 15. P. 3413–3419.

14. Ravandi F., Walter R.B., Freeman S.D. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. // Blood Adv. 2018. Vol. 2, № 11. P. 1356–1366.

15. Fang R.C., Aboulafia D.M. HIV infection and myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia // HIV-Associated Hematological Malignancies. 2016. P. 133–144.

16. Freeman A.J. et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. // Hepatology. 2001. Vol. 34, № 4 Pt 1. P. 809–816.

17. Ribas A. et al. How important is hepatitis C virus (HCV)-infection in persons with acute leukemia? // Leuk. Res. 1997. Vol. 21, № 8. P. 785–788.

18. Leahy M.F., Mukhtar S.A. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. // Intern. Med. J. 2012. Vol. 42, № 3. P. 332–338.

19. Barbey J.T., Pezzullo J.C., Soignet S.L. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, № 19. P. 3609–3615.

20. Herrmann J. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology // Mayo Clin. Proc. 2014. Vol. 89, № 9. P. 1287–1306.

21. Park J.H. et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. // Blood. 2011. Vol. 118, № 5. P. 1248–1254.

22. Lehmann S. et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. // Leukemia. 2011. Vol. 25, № 7. P. 1128–1134.

23. Mantha S., Tallman M.S., Soff G.A. What’s new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? // Curr. Opin. Hematol. 2016. Vol. 23, № 2. P. 121–126.

24. Mantha S. et al. Determinants of fatal bleeding during induction therapy for acute promyelocytic leukemia in the ATRA era. // Blood. 2017. Vol. 129, № 13. P. 1763–1767.

25. Meijer K. et al. Successful treatment of massive hemoptysis in acute leukemia with recombinant factor VIIa. // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160, № 14. P. 2216–2217.

26. Pemmaraju N. et al. Successful Treatment of Intracranial Hemorrhage with Recombinant Activated Factor VII in a Patient with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. // Front. Oncol. 2015. Vol. 5. P. 29.

27. Li X. et al. Combined chemotherapy for acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis // Hematology. Taylor and Francis Ltd., 2017. Vol. 22, № 8. P. 450–459.

28. Fenaux P. et al. Long-term follow-up confirms the benefit of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. European APL group. // Leukemia. 2000. Vol. 14, № 8. P. 1371–1377.

29. Fenaux P. et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. // Blood. 1999. Vol. 94, № 4. P. 1192–1200.

30. Shen Z.-X. et al. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2004. Vol. 101, № 15. P. 5328–5335.

31. Powell B.L. et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. // Blood. 2010. Vol. 116, № 19. P. 3751–3757.

32. Iland H.J. et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: A non-randomised phase 2 trial // Lancet Haematol. 2015. Vol. 2, № 9. P. e357–e366.

33. Lo-Coco F. et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for APL // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369, № 2. P. 111–121.

34. Platzbecker U. et al. Improved Outcomes With ATRA and ATO compared with ATRA and Chemo in non-high-risk APL\_Final Results of APL0406 trial // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 6. P. 605–612.

35. Sanz M.A., Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. // Blood. 2014. Vol. 123, № 18. P. 2777–2782.

36. Lo-Coco F., Cicconi L., Breccia M. Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2016. Vol. 172, № 6. P. 841–854.

37. Lo-Coco F. et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: Results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group // Blood. 2010. Vol. 116, № 17. P. 3171–3179.

38. Sanz M.A. et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. // Blood. 2000. Vol. 96, № 4. P. 1247–1253.

39. Tallman M.S. et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: Long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol // Blood. 2002. Vol. 100, № 13. P. 4298–4302.

40. Montesinos P. et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. // Haematologica. 2009. Vol. 94, № 9. P. 1242–1249.

41. Finsinger P. et al. Acute promyelocytic leukemia in patients aged >70 years: the cure beyond the age. // Ann. Hematol. 2015. Vol. 94, № 2. P. 195–200.

42. Chang A., Patel S. Treatment of Acute Myeloid Leukemia During Pregnancy // Annals of Pharmacotherapy. 2015. Vol. 49, № 1. P. 48–68.

43. Троицкая В.В. et al. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза на фоне беременности // Терапевтический архив. 2013. Vol. 10. P. 56–63.

44. Browne H., Mason G., Tang T. Retinoids and pregnancy: an update // Obstet. Gynaecol. 2014. Vol. 16. P. 7–11.

45. Arsenic trioxide Pregnancy and Breastfeeding Warnings [Electronic resource]. 2018. URL: https://www.drugs.com/pregnancy/arsenic-trioxide.html#ref\_pregnancy.

46. Salem M.N., Abbas A.M., Ashry M. Dexamethasone for the prevention of neonatal respiratory morbidity before elective cesarean section at term // Proc. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 6, № 3. P. 1–10.

47. Gill H. et al. Long-term outcome of relapsed acute promyelocytic leukemia treated with oral arsenic trioxide-based reinduction and maintenance regimens: A 15-year prospective study. // Cancer. 2018. Vol. 124, № 11. P. 2316–2326.

48. Lengfelder E. et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet // Leukemia. 2015. Vol. 29, № 5. P. 1084–1091.

49. Ganzel C. et al. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2 // Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group, 2016. Vol. 51, № 9. P. 1180–1183.

50. Ramadan S.M. et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia in the ATRA and ATO era // Haematologica. 2012. Vol. 97, № 11. P. 1731–1735.

51. Furuya A. et al. Central nervous system involvement of acute promyelocytic leukemia, three case reports // Clin. Case Reports. Wiley, 2017. Vol. 5, № 5. P. 645–653.

52. López-Jiménez J. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. // Haematologica. 2006. Vol. 91, № 1. P. 84–91.

53. Enno A. et al. Co-trimoxazole for prevention of infection in acute leukaemia. // Lancet (London, England). 1978. Vol. 2, № 8086. P. 395–397.

54. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 p.

55. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

56. Sanz M.A. et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARα-positive acute promyelocytic leukemia // Blood. 1999. Vol. 94, № 9. P. 3015–3021.

57. Burnett A.K. et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2015. Vol. 16, № 13. P. 1295–1305.

58. Kulkarni U. et al. A phase II study evaluating the role of bortezomib in the management of relapsed acute promyelocytic leukemia treated upfront with arsenic trioxide. Cancer Med. 2020 Apr;9(8):2603-2610

59. Ganesan S. et al. Rationale and efficacy of proteasome inhibitor combined with arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Leukemia. 2016 Nov;30(11): 2169-2178.

60. Wang Q. et al. Venetoclax for arsenic-resistant acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol. 2022 Feb 17. pp 1 - 3.

61. Zhang X. et al. Treatment of Central Nervous System Relapse in Acute Promyelocytic Leukemia by Venetoclax: A Case Report. Front. Oncol., 05 July 2021, Volume 11, pp 1 - 5.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

91. Maertens J. et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Oxford University Press, 2016. Vol. 71, № 9. P. 1–8.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

103. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 278–288.

104. Когония Л.М. et al. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018. P. 617–635.

105. Fallon M. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2018. Vol. 29, № Suppl 4. P. iv166–iv191.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

128. Fong B., Van Bendegon J.M. Lumbar puncture. Neurologic and neurosurgical procedures // Rechman, E.F., Simon, R.R., eds. Emergency Medicine Procedures. New York: McGraw-Hill, 2004. P. 859–880.

129. Wang J. et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: Significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy // Cancer. Cancer, 2002. Vol. 94, № 5. P. 1522–1531.

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

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

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

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

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

1. **Савченко В.Г.,** академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-гематолог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
2. **Паровичникова Е.Н.,** д.м.н., заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
3. **Соколов А.Н.,** к.м.н., старший научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
4. **Афанасьев Б.В.,** д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург), член Национального гематологического общества.
5. **Бондаренко С.Н.,**к.м.н., руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург), член Национального гематологического общества.
6. **Троицкая В.В.,** к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
7. **Кузьмина Л.А.,** к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
8. **Клясова Г.А.,** д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
9. **Грицаев С.В.,** д.м.н., руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА» (Санкт-Петербург), член Национального гематологического общества.
10. **Семочкин С.В.,** д.м.н., профессор кафедры онкологии и гематологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
11. **Лапин В.А.,** к.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (Ярославль), член Национального гематологического общества.
12. **Константинова Т.С., к.м.н.,** ГБУЗ СО «Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы № 1» (Екатеринбург), член Национального гематологического общества.
13. **Самойлова О.С.,** к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (Нижний Новгород), член Национального гематологического общества.
14. **Капорская Т.С.,** к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница» (Иркутск), член Национального гематологического общества.

**Блок по организации медицинской помощи:**

1. **Геворкян Тигран Гагикович**, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», главный специалист-онколог Московской области.
2. **Иванов Сергей Анатольевич,** д.м.н., проф. РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Хайлова Жанна Владимировна**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

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

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория клинических рекомендаций:**

1. Врачи-гематологи
2. Врачи-онкологи
3. Врачи-терапевты
4. Врачи-акушеры-гинекологи
5. Врачи-анестезиологи-реаниматологи
6. Врачи-клинические фармакологи

**Методология сбора доказательств**

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных ЕМВАSЕ и МЕDLINE. Глубина поиска составила 10 лет.

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематический обзор рандомизированных КИ с применением метаанализа |
| 2 | Отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением метаанализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай‒контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

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

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

**Описание метода валидизации рекомендаций:**

* Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.
* Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.
* Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.
* Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:**

* Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте НГО с целью широкого обсуждения и совершенствования рекомендаций.
* Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

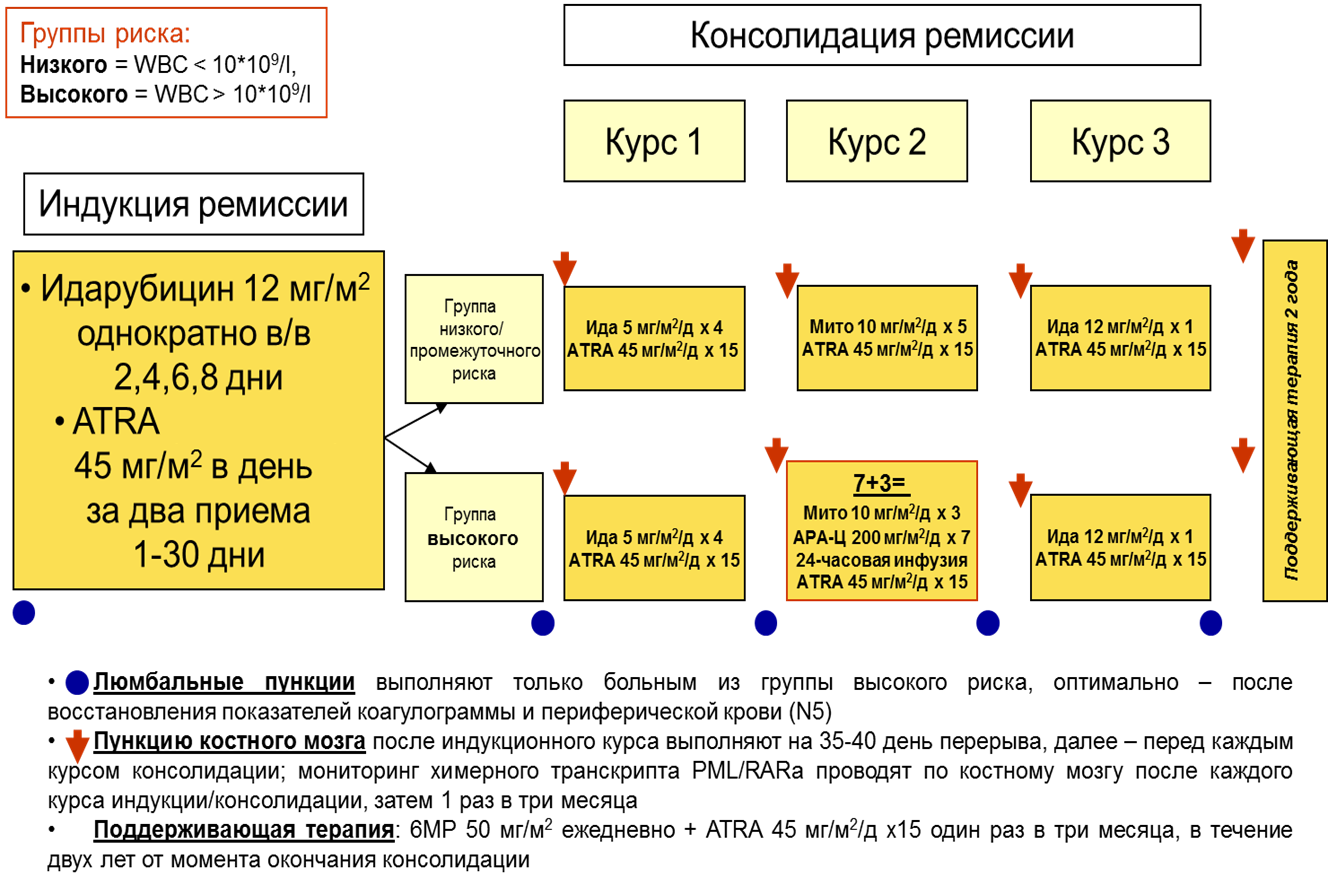
**Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

**Приложение А3.1. Протоколы лечения острого промилоцитарного синдрома**

Схема лечения ОПЛ по программе AIDA/mAIDA [4,37,56]

****

**Индукция:**

* **ATRA\*\***45 мг/м2, ежедневно, после еды (в 2 приема) в течение минимум 30 дней.
* **#Идарубицин\*\***12 мг/м2 1 раз в день, во 2, 4, 6, 8-й дни от начала приема ATRA\*\*, короткая инфузия.

**Консолидация (1-й курс)**

* **#Идарубицин\*\*** 5 мг/м2 1 раз в день короткая инфузия, 1‒4-й день.

**Консолидация (2-й курс) (AIDA)**

* **#Митоксантрон\*\*** 10 мг/м2 1 раз в день короткая инфузия, 1‒5-й день.
* **#ATRA\*\***45 мг/м2 ежедневно, после еды (в 2 приема), 1‒15-й день.

**Консолидация (2 курс) (mAIDA)**

* **Митоксантрон\*\*** 10 мг/м2 1 раз в день короткая инфузия, 1‒3-й день.
* **Цитарабин\*\* 200 мг/м2 круглосуточная инфузия, 1‒7-й день.**
* **#ATRA\*\***45 мг/м2 ежедневно, после еды (в 2 приема), 1‒15-й день.

**Консолидация (3-й курс)**

* **#Идарубицин\*\*** 12 мг/м2 1 раз в день короткая инфузия, 1 день.
* **#ATRA\*\***45 мг/м2 ежедневно, после еды (в 2 приема), 1‒15-й день.

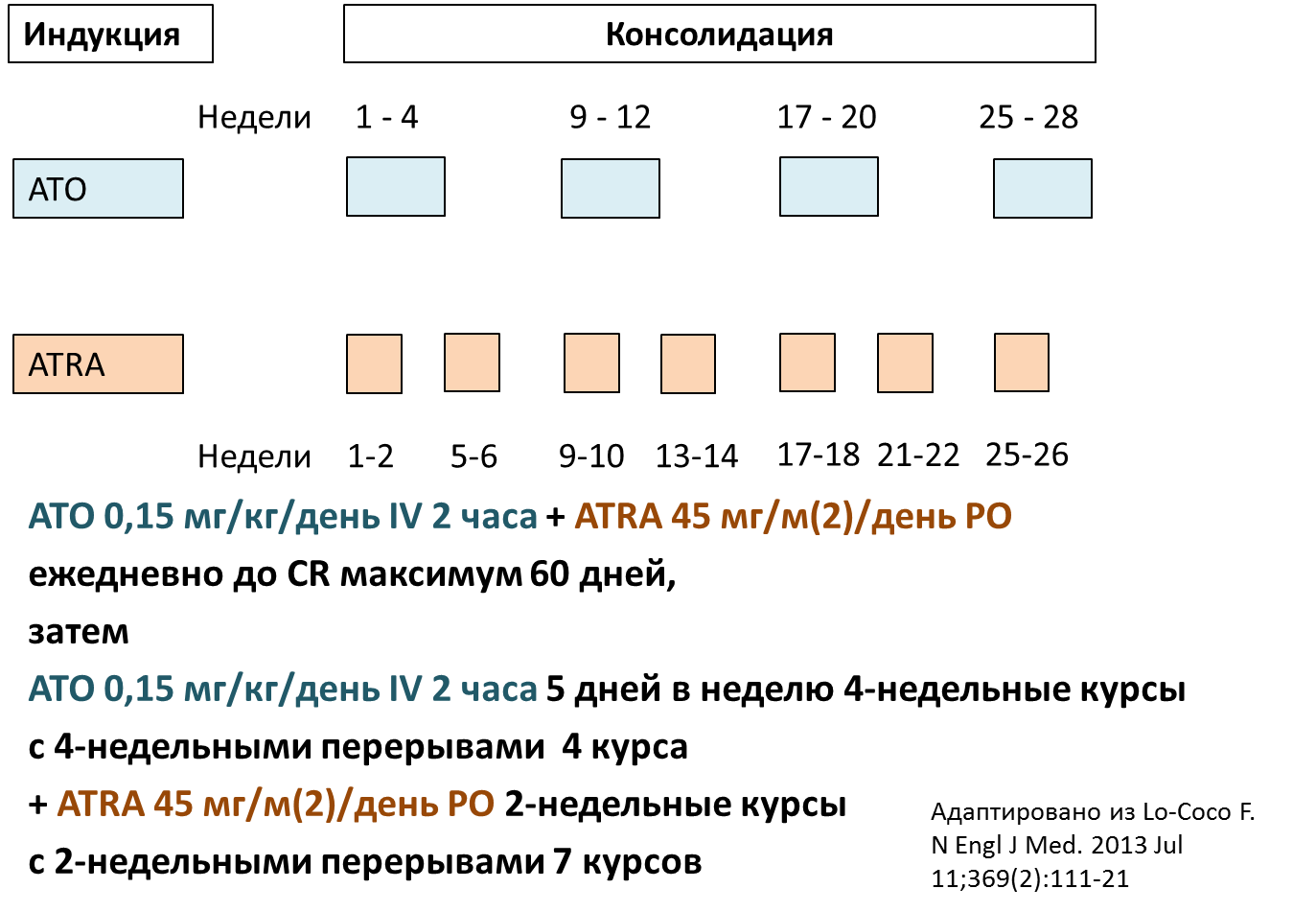
**Поддерживающая терапия**

* **Меркаптопурин\*\***50 мг/м2 1 раз в день, постоянно в течение 2 лет от момента завершения консолидации.
* **#Метотрексат\*\*** 15 мг/м2 1 раз в неделю в/в в течение 2 лет от момента завершения консолидации.
* **#ATRA\*\***45 мг/м2 ежедневно, после еды (в 2 приема), 1‒15-й день каждого 3-го месяца в течение 2 лет от момента завершения консолидации.

**Схема лечения ОПЛ по программе 7 + 3**

|  |  |
| --- | --- |
| **Программа индукции/ консолидации** | **Препараты** |
| 7 + 3 (1) + ATRA\*\* | Цитарабин\*\* 100 мг/м2 в/в 2 раза в сутки в 1‒7-й день   * Даунорубицин\*\* 60 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1‒3-й день   или   * митоксантрон\*\* 10 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1‒3-й день   или   * идарубицин\*\* 12 мг/м2 в/в 1 раз в день в 1‒3-й день   **ATRA\*\***45 мг/м2 ежедневно, после еды (в 2 приема), до достижения ПР |
| 7 + 3 (2) + ATRA\*\* | Цитарабин\*\* 200 мг/м2 в/в круглосуточно, в 1‒7-й день   * Даунорубицин\*\* 60 мг/м2 в/в 1 раз в день в 3‒5-й день   или   * митоксантрон\*\* 10 мг/м2 в/в 1 раз в день в 3‒5-й день   или   * идарубицин\*\* 12 мг/м2 в/в 1 раз в день в 3‒5-й день   **ATRA\*\***45 мг/м2 ежедневно, после еды (в 2 приема), до достижения ПР |

**Схема лечения ОПЛ по программе ATO + ATRA\*\*** [57]



**Дозировка, способ применения, нежелательные явления ATRA\*\*** [4]

Доза ATRA\*\* составляет 45 мг/м2 в день внутрь, доза может разделяться на 2 приема ‒ утром и вечером после еды (желательно с определенным содержанием жиров). Препарат принимается ежедневно до достижения ПР (минимум 30 дней, но не более 90 дней).

На фоне терапии ATRA\*\* возможно развитие следующих побочных эффектов:

1. головная боль, сонливость, могут определяться менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, синдром Кернига), нистагм;
2. тошнота, рвота (развитие панкреатита);
3. температура, которая может быть как субфебрильной, так и подниматься до 40°С. При отмене ATRA\*\* температура нормализуется в среднем через 24 ч. В некоторых случаях, когда есть трудности в дифференциальной диагностике природы лихорадки ‒ инфекционная или на фоне приема ретиноидов, возможна отмена ATRA\*\* на 1‒2 дня. Фебрильная лихорадка чаще всего сопровождается симптоматикой ATRA-синдрома;
4. кожный зуд, сухость кожи и слизистых;
5. боли в костях;
6. отеки;
7. специфические инфильтраты (как лейкемиды) в коже, на глазном дне;
8. появление цитоза в спинномозговой жидкости (при исходном ее нормальном составе);
9. повышение уровня трансаминаз.

Побочные эффекты, развившиеся на фоне применения третиноина\*\*, могут потребовать изменения терапии. Например, при тяжелых головных болях, болях в костях, которые не купируются анальгетиками, можно вводить небольшие дозы дексаметазона\*\* (2‒4 мг), но длительность его назначения должна быть короткой (максимально 7 дней), при сохранении головных болей можно уменьшить и дозу ATRA\*\* до 25 мг/м2.

При сохраняющихся головных болях (после исключения их анемической природы или в связи с введением ATRA\*\*) целесообразно выполнить: 1) КТ-исследование или магнитно-резонансную томографию головы (с целью выявления кровоизлияния); 2) спинномозговую пункцию после адекватной трансфузиологической подготовки (переливание тромбоконцентрата) с целью исключения нейролейкемии, инфекционного процесса (вирусный менингоэнцефалит, криптококкоз и др.).

Сухость кожи и слизистых лечат симптоматическими средствами (увлажняющий крем, полоскания), кожный зуд – препаратами для лечения зуда (включая антигистаминные препараты и анестетики), при тяжелых проявлениях кожного зуда – небольшими дозами (10−15 мг преднизолона\*\*) глюкокортикоидов (очень редкая ситуация).

Повышение активности трансаминаз, изменения в анализах мочи (за исключением значительной протеинурии – >1 г/л) не требуют, кроме постоянного контроля, какого-либо терапевтического воздействия. Вновь возникшая значительная протеинурия может быть проявлением ДС или очень редким побочным эффектом. ДС купируют дексаметазоном\*\*, если есть изолированная протеинурия – можно уменьшить дозу ATRA\*\* до 25 мг/м2.

Следует отметить, что гиперкоагуляционный синдром, развивающийся при ОПЛ, может служить основой для развития легочного аспергиллеза, особенно в условиях длительного применения по поводу фебрильной лихорадки широкого спектра антибактериальных средств и назначения дексаметазона\*\* при подозрении на ДС.

Фебрильная лихорадка без выявленного очага инфекции (выполняется тщательный поиск инфекционного очага – катетер, парапроктит, инфильтрат половых губ, гайморит; осуществляется неоднократный рентгенологический (КТ) контроль легочной ткани, посевы крови из вены и катетера, контроль уровня галактоманнана в крови и т. д.) при отсутствии других побочных явлений может быть первым признаком развития ДС.

Также нередко при переливании значительных объемов жидкости у пациентов развивается перегрузка по малому кругу кровообращения (отек легких), что может имитировать картину ДС, поэтому необходим жесткий контроль диуреза, стимулирование диуреза, введение в/в нитратов, калийсберегающих диуретиков, кардиотоников.

В связи с тем, что развернутый ДС является жизнеугрожающим состоянием, **при малейших признаках ДС** (1) фебрильная лихорадка без признаков инфекции, 2) дыхательная недостаточность +\− кровохарканье, 3) прибавка в массе тела (отеки +5 кг), 4) рентгенологическая картина с инфильтратами, похожая на легочный дистресс-синдром, 5) плевральный или перикардиальный выпот, 6) гипотензия, 7) острая почечная недостаточность) − **немедленно назначается дексаметазон\*\* 10 мг/м2 2 раза в день** до купирования признаков ДС и с достаточно быстрой отменой впоследствии (общая продолжительность введения дексаметазона\*\* − оптимально 7 дней, вследствие высокого риска развития инфекционных осложнений, особенно грибковых). Такой подход настоятельно рекомендуется, несмотря на тот факт, что ни один из вышеупомянутых признаков и симптомов не является патогномоничным, и они сами по себе могут быть связаны с сопутствующими соматическими проблемами, такими как бактериемия, сепсис, грибковые инфекции или застойная сердечная недостаточность. При наличии инфекционного процесса, застойной сердечной недостаточности диагноз ДС не устанавливают, но даже в этих ситуациях назначение дексаметазона\*\* оправдано. Частота назначения дексаметазона\*\* во всех исследованиях никогда не совпадает с частотой развития ДС.

Развития синдрома дифференцировки опухолевых клеток можно ожидать как в первые дни приема ATRA\*\*, так и после завершения введения противоопухолевых препаратов на фоне продолжающегося приема ATRA\*\*, на выходе из агранулоцитоза, даже при низких цифрах лейкоцитов (например, <2 × 109/л). Частота диагностики ДС зависит от программы лечения и критериев диагностики, варьируя от 2 до 50 %, **на программе AIDA составляя 25 %.**

Выделяют ДС: средней тяжести − 2/3 симптома (в среднем у 50 % пациентов) и тяжелый − 4 и более симптомов (в среднем у 50 %). Также отмечают ранний ДС (до 7 дней, примерно у 54 %) и поздний (8−14-й день − 5 %, 15−30-й день − 36 %, 31−46-й день = 5 %), которые отличаются по проценту летальности: 36 и 9 % соответственно.

Временное прекращение терапии ATRA\*\* показано лишь в случае развития серьезных проявлений синдрома дифференцировки ОПЛ (если у пациента развивается почечная недостаточность или требующий перевода в отделение интенсивной терапии респираторный дистресс-синдром). Во всех других случаях терапия ATRA\*\* должна быть продолжена.

Если на фоне назначения дексаметазона\*\* и продолженного приема ATRA\*\* регистрируется прогрессия ДС или отсутствие эффекта на введение дексаметазона\*\*, то ATRA\*\* следует отменить. Если после этого ответ на введение дексаметазона\*\* получен, следует продолжить терапию до полного исчезновения симптомов, а затем возобновить ATRA\*\*.

## Приложение А3.2 Обеспечение сосудистого доступа

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

Выделяют следующие особенности сосудистого доступа в гематологии: необходимость только внутривенного введения многих лекарственных препаратов, массивность инфузионных программ сдавление крупных венозных сосудов увеличенными лимфатическими узлами и/или опухолевой массой, как с внутригрудным, так и с внутрибрюшным поражением, что значительно затрудняет задачу обеспечения сосудистого доступа [106], высокий риск геморрагического синдрома (врожденные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопения), тромбоза, большая продолжительность лечения. В общей сложности, в надежном сосудистом доступе онкогематологические пациенты нуждаются от нескольких месяцев до года, как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Использование с этой целью периферического венозного доступа неприемлемо, поскольку большинство вводимых растворов обладает раздражающим действием (везиканты, ирританты, эксфолианты) и экстравазация таких препаратов в подкожную клетчатку может привести к ее некрозу [107]. Помимо этого, у многих больных вследствие проводимой ранее химиотерапии нередко отсутствуют доступные периферические вены.

*Показания к катетеризации центральных вен.*

* ограниченный доступ к периферическим венам,
* необходимость проведения химиотерапии или парентерального питания, массивная инфузионная терапия,
* необходимость мониторинга гемодинамики (центральное венозное давление),
* необходимость мониторинга давления в легочной артерии,
* установка кардиостимулятора,
* необходимость проведения заместительной почечной терапии.

*Противопоказания к катетеризации центральных вен*

* Абсолютные:
  + воспаление в планируемом месте доступа
  + недавно проведенное оперативное вмешательство в месте доступа
* Относительные
  + выраженный геморрагический синдром (вследствие тромбоцитопении, гипофибриногенемии, наследственных или приобретенных коагулопатий).

*Тромбоцитопения* – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. Хотя безопасным уровнем для катетеризации пациентов с ОПЛ считается количество тромбоцитов крови более 50 х 109/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены под контролем ультразвука без использования дилататора, может быть безопасной даже при количестве тромбоцитов менее 50 х 109/л.

*Плазменная концентрация фибриногена* ассоциируется с геморрагическими осложнениями при установке ЦВК: она значимо ниже у больных с геморрагическими осложнениями, чем без осложнений [108].

*Типы катетеров*

*ЦВК* – это полая трубка, устанавливаемая в одну из центральных вен. ЦВК изготавливаются из различных материалов, имеют разный диаметр. ЦВК могут быть оснащены клапанами на разных концах, или камерой на проксимальном конце, а также иметь один или несколько просветов, для возможности проведения одновременных инфузий несовместимых между собой растворов.

*Нетуннелируемые катетеры*

Это полиуретановые устройства длиной от 20 до 30 см и с внешним диаметром до 8 Fr, а в случае с катетером для проведения гемодиализа 12 Fr, которые имплантируются путем чрескожной пункции вены (внутренней ярёмной, подключичной, подмышечной или бедренной вены), с позиционированием дистального конца катетера у кава-атриального соединения. Использование в амбулаторных условиях не рекомендуется, так как риск инфицирования или случайного повреждения/удаления у них выше, по сравнению с другими типами катетеров, вследствие того, что они не туннелированы и удерживаются на месте фиксирующим швом или при помощи устройства бесшовной фиксации на коже у места пункции [109]. Существуют версии катетеров с антимикробными или антисептическими покрытиями. Применение катетеров с покрытием требует дальнейшего изучения, так как не раскрыты вопросы антибиотикорезистентности.

*Туннелируемые катетеры*

Туннелируемые катетеры – это имплантируемые катетеры, у которых при помощи подкожного туннеля разнесены места пункции вены и выхода на кожу. Внутри туннеля катетер имеет манжету, которая, врастая в окружающие ткани, фиксирует катетер в туннеле и препятствует распространению инфекции [110].

Туннелируемый тип катетера предпочтительнее нетуннелируемого, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии в течение более 3 недель, особенно у онкогематологических пациентов [111].

*Порт-системы*

Полностью имплантируемые венозные устройства доступа используются для обеспечения долгосрочного центрального венозного доступа при проведении химиотерапии, парентерального питания, обеспечения возможности профилактического введения фактора свёртывания при наследственных коагулопатиях, например, гемофилии. Порт-системыполностью скрыты от внешней среды под кожей, их наличие никак не влияет на физическую активность пациентов и считается, что порт-система – это наименее подверженный инфицированию тип ЦВК [112].

В настоящее время существует множество модификаций порт-систем, в т.ч. МРТ совместимые модификации и изделия, обладающие высокой пропускной способностью, позволяющие проводить введение контрастных веществ с использованием автоматических устройств.

*Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры.*

Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры (ПИЦВК) – это катетеры для долговременного центрального венозного доступа, которые устанавливают через одну из периферических вен руки в центральную вену. ПИЦВК изготавливаются из силикона или полиуретана, они могут быть одно-, двух- и трехпросветными, их диаметр различный, от 3 Fr до 7 Fr. ПИЦВК используют для проведения терапии (химиотерапия, гемостатическая терапия и т.д.), в среднем, от 6 мес. до 1 года и рассматривают как вариант центрального венозного доступа, который может использоваться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, как ежедневно, так и периодически, обеспечивая пациенту безопасность и комфорт [113,114]. ПИЦВК имеют ряд преимуществ перед обычными ЦВК. При их установке исключен риск пневмоторакса и гемоторакса, пациенты отмечают больший комфорт, иногда предпочитают по косметическим причинам. Важным преимуществом ПИЦВК является и меньшее количество инфекционных осложнений. ПИЦВК практически незаменимы при наличии выраженного геморрагического синдрома.

*Диализные катетеры.*

Отдельное место занимают так называемые диализные катетеры, то есть катетеры, которые используются для проведения заместительной почечной терапии, а также процедур плазмафереза и лейкоцитафереза, сбора гемопоэтических стволовых клеток. Связано это с большим диаметром катетера, а также особенностями строения дистального конца катетера. Они устанавливаются на время формирования (“созревания”) фистулы или протеза у больных с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе или в качестве единственного сосудистого доступа при наличии тяжелой сердечной недостаточности.

*Осложнения катетеризации центральных вен*

*К ранним осложнениям* относят возникшие во время проведения манипуляции:

* ранение магистральных артерий,
* развитие гематомы в месте пункции сосуда
* развитие пневмоторакса, гемоторакса,
* ранение грудного лимфатического протока,
* повреждение нервных сплетений,
* неправильная установка катетера

*Поздние осложнения,* возникающие во время или после эксплуатации катетера, бывают тромботическими, стенотическими и инфекционными.

Под катетер-ассоциированным тромбозом (*КАТ)* понимают сочетание клинических и инструментальных признаков тромбоза.

Клинические признаки: гиперемия кожи, отек подкожной клетчатки и боль, усиление подкожного сосудистого рисунка на стороне установки катетера, нарушение проходимости катетера, истечение жидкости по каналу катетера при проведении инфузии.

Инструментальные признаки: выявление при *УЗИ* гиперэхогенного образования в месте установки катетера, полностью или частично перекрывающего просвет сосуда, препятствующее смыканию стенок вен при компрессии датчиком, полное или частичное отсутствие кровотока при УЗИ в допплеровском режиме, появление турбулентного тока крови; дефекты контрастирования сосудов при *КТ-ангиографии или прямой ангиографии*.

Тромботические осложнения, ассоциированные с ЦВК, можно разделить на три вида:

* «фибриновый чехол»,
* обструкция катетера
* пристеночный или обтурирующий внутрисосудистый тромбоз.

Бессимптомные КАТ более распространены, но их клиническое значение не ясно. Частота выявления КАТ колеблется, по разным данным, от 5% до 12-14% [115,116]. Факторы, предрасполагающие к развитию КАТ, разделяют на три группы:

1. связанные с пациентом (пол, возраст, наличие опухолевого заболевания, тромбофилии);
2. связанные с катетером (большой диаметр, материал катетера, т.е. «жесткий» катетер);
3. связанные с лечением (химиотерапия, парентеральное питание и введение других раздражающих веществ).

Наличие опухолевого заболевания увеличивает риск тромбоза.

Важную роль в формировании КАТ имеет соотношение диаметра катетера к диаметру вены, которое не должно превышать 1/3, иначе происходит дополнительная травма эндотелия [117]. При сравнении силиконовых и полиуретановых катетеров, установленных в вены плеча, значимой разницы в частоте развития КАТ не выявили, но отмечен факт повреждения эндотелия, способствующего развитию тромбоза [118]. Также в патогенезе развития КАТ значимы такие факторы, как травматичность установки катетера, неправильное расположение дистального конца катетера, левостороннее размещение катетера, множественные попытки пункции вены, наличие предшествующих катетеризаций и их количество, а также эпизоды КАИК в анамнезе. Установка ЦВК сопровождается локальным повреждением стенки вены и эндотелия и образованием тромба, с дальнейшим формированием «фибринового» чехла. Одним из факторов развития венозных тромбозов является наличие венозных клапанов, создающих турбулентный поток. Фактором, способствующим возникновению КАТ, является позиционирование ЦВК, поскольку миграция катетера, окклюзия дистального конца катетера венозной стенкой, травма венозной стенки дистальным концом катетера, присасывание к стенке конца катетера во время аспирации образцов крови, а введение раздражающих растворов способствуют травме венозной стенке [119]. ЦВК находятся в непосредственном контакте с внутренней стенкой вен, в результате постоянного движения катетеров, связанного с дыханием, сокращениями сердца, поворотами головы, происходит еще большее повреждение эндотелия. Травма эндотелия усугубляется, если траектория катетера в вене характеризуется одним или несколькими изгибами [120]. В дополнение к травме происходит воспаление интимы как ответ на повреждение, которое приводит к гиперплазии интимы или развитию тромбоза. Пункция левой внутренней яремной вены по сравнению с пункцией правой яремной вены более сложная, так как у 34% пациентов внутренняя яремной вены слева меньше чем правая [121], что особенно важно при диагностике катетерассоциированного стеноза (КАC).

Катетер-ассоциированый стеноз (*КАС)* – стойкое сужение просвета сосуда, вплоть до полной облитерации, выявляемое при УЗИ в покое и при выполнении функциональных проб, возникшее после катетеризации, связанное или не связанное с КАТ. У онкогематологических пациентов, наряду с вышеуказанными причинами, значительное место в формировании КАТ и КАС занимает проведение химиотерапии [122].

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (*КАИК)* – выявление положительной гемокультуры в образце крови взятой из катетера на 2 и более часа ранее, чем в образце крови, взятом из периферической вены, рост микроорганизмов при микробиологическом исследовании дистального конца катетера [123].

При применении туннелируемых катетеров могут возникать следующие виды инфицирования:

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

*Способы контроля дистального конца ЦВК*

*Электрокардиографический метод*

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

*Рентгенологический метод*

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

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками.

- также ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК является правый трахебронхиальный угол, который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла.

- рентгенологическим ориентиром впадения ВПВ в правое предсердие также является пересечение дуги правой границы сердца и линии, идущей вдоль правой границы средостения.

*Обследование пациента, подготовка к манипуляции*

Для обеспечения сосудистого доступа необходима консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом.

Физикальный осмотр проводится перед катетеризацией на наличие воспалительных и послеоперационных изменений кожи в местах возможной пункции вен, наличие увеличенных и изменённых лимфоузлов, препятствующих катетеризации, наличие усиленного подкожного рисунка вен, наличие клинических проявлений синдрома сдавления верхней полой вены (осиплость голоса, одышка, кашель, невозможность принятия горизонтального положения и т. д.) Уточняются анамнестические данные – количество предшествующих катетеризаций, имели ли место осложнения катетеризации; интенсивность и сроки планируемого лечения, возможные осложнения (неблагоприятные реакции) терапии, возможность применения других методов лечения, например, лучевой терапии.

*Лабораторная диагностика.*

Перед установкой ЦВК необходимо выполнить:

* общий (клинический) анализ крови развернутый (при необходимости – с исследованием уровня тромбоцитов в крови по мазку)
* коагулограмма с определением АЧТВ, протромбинового индекса, фибриногена, при необходимости – с исследованием агрегации тромбоцитов
* определение активности факторов VIII, IX и иных в сыворотке крови – по показаниям
* определение основных групп крови, определение подгруппы м других групп крови меньшего значения, определение резус-фактора

*Инструментальная диагностика*

Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:

* рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), с болюсным контрастным усилением (по показаниям)
* ультразвуковое агиосканирование
* ЭКГ

Ультразвуковое сопровождение в реальном времени обеспечивает возможность выбора направления иглы при пункции внутренней яремной, аксиллярной, подмышечной или бедренной вены, позволяя тем самым избежать случайного ранение артерии [124].

Использование ультразвукового сопровождения даже при установке ЦВК при тромбоцитопении менее 20х109/л позволяет избежать серьезных геморрагических осложнений.

В настоящее время УЗИ считается «золотым стандартом» при установке центрального венозного катетера с использованием яремного доступа, так как ВЯВ близко прилежит к поверхности кожи, нет мышц, которые бы могли затруднить визуализацию [125]. Помимо этого, правая ВЯВ образует практически прямую линию, что уменьшает травму сосуда и риск возникновения КАТ при использовании катетера.

Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен не исключает знания анатомии и поверхностных анатомических ориентиров, которые остаются необходимыми для ориентации как иглы, так и самого ультразвукового датчика. Ультразвуковое сопровождение катетеризации позволяет визуализировать не только вену, но и располагающиеся вблизи анатомические структуры.

В случае выявления поражения средостения по данным рентгенологического исследования, а также при клинической картине синдрома сдавления верхней полой вены, перед катетеризацией необходимо выполнение КТ органов грудной клетки с болюсным контрастным усилением для оценки проходимости крупных венозных сосудов, диагностики тромботических осложнений.

*Выбор типа ЦВК*

Больным острым миелоидным лейкозом при проведении индукционных курсов химиотерапии, а также при проведении курсов консолидации и поддерживающей терапии устанавливается нетуннелируемый центральный венозный катетер в одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную вену, подключичную вену, аксиллярную вену). Следует отдавать предпочтение двухпросветным или трехпросветным нетуннелируемым катетерам, поскольку нередко больным одновременно вводят несовместимые между собой растворы.

Установка долговременных венозных катетеров не оправдана из-за высокого риска инфицирования системы.

Нет четких показаний для удаления ПИЦВК в межкурсовом периоде. Учитывая срок службы катетера, а также с целью предотвращения дополнительной травмы венозной стенки или для продолжения терапии может быть установлена полностью имплантируемая порт-система (порт-система).

Важной задачей является обеспечение сосудистого доступа **при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** (ТГСК). При трансплантации аутологичных ГСК достаточно установки нетуннелируемого катетера. При трансплантации аллогенных ГСК и прежде всего неродственных ГСК показана установка либо двухпросветного или трехпросветного ЦВК, либо туннелируемых катетеров (катетер Хикмана, Леонарда). При проведении трансплантации с использованием туннелируемых ЦВК значительно реже развиваются ЦВК-ассоциированные инфекционные осложнения. Туннелируемые ЦВК не имеют преимуществ перед нетуннелируемыми ЦВК с антибактериальным покрытием при использовании в течение одного месяца. Однако при длительном использовании туннелируемых катетеров осложнений значительно меньше, чем при использовании нетуннелируемых (как с антибактериальным покрытием, так и без него). Поскольку при трансплантации аллогенных ГСК (прежде всего, неродственных) многие осложнения (реакция трансплантат против хозяина с поражением кожи, кишечника, инфекционные осложнения, геморрагический цистит и т. д.) возникают в первые 100 дней после трансплантации, и больные длительно нуждаются в сосудистом доступе, предпочтение следует отдать туннелируемым ЦВК (катетер Хикмана, Леонарда). Эти катетеры следует оставлять на несколько месяцев даже после выписки больного из стационара. Для уменьшения риска воздушной эмболии может быть установлен катетер Хикмана с клапаном Грошонга на дистальном конце, либо на проксимальный конец туннелируемого катетера устанавливаются специальные клапаны. Опыт длительного (в течение 4—6 мес) использования туннелируемых катетеров после ТГСК показал их безопасность и эффективность.

*Профилактика осложнений*

*Методы профилактики ранних осложнений*

* Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен

С использованием линейного датчика 10 МГц, который обеспечивает поверхность сканирования 20-50 мм и глубину до 80 мм или в допплеровском режиме.

Пункцию вены осуществляют в режиме постоянной визуализации острия иглы.

Нарушения гемостаза компенсируются с помощью заместительной терапии компонентами крови.

Трансфузию концентратов тромбоцитов выполняют при снижении их концентрации в периферической крови ниже 20х109/л из расчета 1 ед. или 0,6х1011 клеток на 10 кг массы тела либо 1 терапевтическая доза (2х1011 клеток) на 1 м2 поверхности тела.

Трансфузии криопреципитата выполняют при снижении концентрации фибриногена плазмы <1,5 г/л из расчета 1 доза на 5 кг массы тела больного.

Трансфузии свежезамороженной плазмы проводят для коррекции дефицита факторов свертывания в дозе 10-15 мл/кг для обеспечения концентрации факторов свёртывания на уровне 30%.

При применении противоингибиторного коагулянтного комплекса дозу препарата рассчитывают исходя из потребности в 50-100 МЕ/кг [126] для однократного применения.

Препараты рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa) вводят в дозе 120 мг/кг однократно, после процедуры, в случаях неэффективности предшествующих мероприятий.

Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более 20 х 109/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены проводится только под контролем ультразвука.

*Методы профилактики поздних осложнений*

После окончания использования все катетеры должны быть промыты соответствующим объемом физиологического раствора (табл. 1), а затем закрыты с помощью раствора, создающего «катетерный замок» также в соответствии с объемом катетера. На короткий срок (1-2 сут.) может быть использован «гепариновый замок» (гепарин в физиологическом растворе в концентрации 100 Ед/мл), при закрытии катетера на длительный срок, а также при высоком риске инфицирования катетера предпочтительным является использование раствора Тауролока.

В случае перерывов в лечении катетер необходимо промывать 1 раз в 24 часа для нетуннелируемых ЦВК, 1 раз в 7 (10) дней для ПИЦВК и туннелируемых катетеров, 1 раз в 30 дней для порт-систем.

Асептическая повязка накладывается на место выхода катетера на кожу. Частота замены повязки с обязательной обработкой места выхода катетера, в соответствии с общими принципами хирургической обработки, 2 раза в неделю при использовании нетуннелируемых катетеров, 1 раз в неделю для туннелируемых катетеров и ПИЦВК, и при необходимости (таб.1). Предпочтительно использовать прозрачные повязки для возможности ежедневной оценки кожи в месте установки катетера на наличие воспалительных изменений.

Таблица 1. Режимы промывания и закрытия катетеров

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

*Алгоритм действий врача*

Манипуляция проводится только при наличии информированного согласия на проведение катетеризации.

1. Физикальный осмотр
2. Выбор типа ЦВК после физикального осмотра, сбора анамнеза, ознакомления с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.
3. Дуплексное сканирование вен в месте планируемой установки ЦВК (определяется диаметр вены, наличие сдавления вен в месте пункции и по ходу установленного ЦВК, тромба в просвете вен, наличие клапанного аппарата и его состоятельность. Устанавливать ЦВК в вену, диаметр которой не превышает 50% диаметра катетера и/или выявлен тромбоз недопустимо).
4. Имплантация ЦВК с обязательным позиционированием дистального конца у кава-атриального соединения в случае катетеризации ВПВ и кава-атриального соединения или ниже устья почечных вен при катетеризации НПВ.
5. Закрепление катетера на коже больного у места выхода с использованием шовных материалов или устройств бесшовной фиксации.
6. Наложение асептической повязки.
7. Заполнение протокола катетеризации с обязательным указанием ранних осложнений, количества попыток катетеризации, типа установленного ЦВК.

*Дополнительные сведения об особенностях выполнения обработки катетера (смена повязки):*

1. При проведении процедуры обработки (перевязки) с ЦВК пациент может сидеть или лежать на спине, рука, на стороне которой в вене находится катетер, расположена вдоль туловища. При применении дополнительных зажимов не катетере снятие заглушки не связано с фазой дыхания. При проведении процедуры с катетером, находящимся в бедренной вене, ножной конец кровати опущен на 25°. Снятие заглушки не связано с фазой дыхания.
2. При смене повязки у пациентов с чувствительной кожей рекомендуется нанести стерильное барьерное средство для защиты кожи вокруг места установки сосудистого катетера и дождаться полного его высыхания.
3. Выбор повязки необходимо осуществлять с учетом индивидуальных особенностей пациента. Если существуют предрасполагающие к развитию инфекции факторы (длительность стояния ЦВК свыше трех суток; сниженный иммунный статус (онкологические пациенты и т.д.); повышенный риск колонизации катетера), то рекомендуется выбирать прозрачную полиуретановую повязку, содержащую гелевую подушечку с хлоргексидином. Для прочих случаев оптимальным выбором является стерильная прозрачная повязка.
4. Если наблюдается кровоточивость вокруг места входа катетера в первые сутки после его введения, допустимо использование нетканой повязки с впитывающей подушечкой, которая подлежит замене на прозрачную через 24ч.
5. Замена прозрачных полиуретановых повязок на ЦВК производится каждые 5-7 сут (при условии, что фиксация не нарушена, нет выделений, сохранен обзор).
6. Визуальный осмотр места установки сосудистого катетера проводить не реже 1 раза в сутки.

## Приложение А3.3 Применение компонентов донорской крови у пациентов с лейкозами

Основным медицинским показанием у пациентов с лейкозами к трансфузии эритроцитов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов проводят c целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежезамороженная плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, очищенные или генноинженерные препараты факторов свертывания или их комплексов, ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза, десмопрессин. Трансфузии СЗП показаны также для возмещения объема при проведении процедур плазмафереза при гиперлейкоцитозе, Выбор конкретного вида компонента крови для гемотрансфузии (тип эритроцитосодержащего компонента крови, тип концентрата тромбоцитов, тип препарата плазмы) осуществляется лечащим врачом или врачом-трансфузиологом в соответствии с клинической ситуаций и на основании Приказа Минздрава России от 28.10.2020 N 1170н  
"Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология", Приказа Минздрава России от 20.10.2020 N 1134н «О порядке медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов», рекомендациями «Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов крови» (2018 г.), Постановления от 22.06.2019 г. N 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», другими нормативными актами.

*Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)*

Необходимые исследования до трансфузии

Всем пациентам с лейкозами при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе AB0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию. После первичного определения группы крови образец крови больного направляется в клинико-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, где проводят следующие подтверждающие исследования, c внесением в медицинскую документацию:

1. определение группы крови по системе AB0 и резус-принадлежности;
2. определение антигена K;
3. скрининг аллоиммунных антител с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов;
4. определение антигенов эритроцитов C, c, E, e. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов C, c, E, e, K, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов C, c, E, e, K считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

Не допускается внесение в медицинскую документацию результатов указанных выше исследований на основании данных медицинской документации, оформленной иными медицинскими организациями, в которых больному ранее была оказана медицинская помощь или проводилось медицинское обследование.

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе AB0, резус-принадлежности и K. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов C, c, E, e, СW.

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

1. посттрансфузионные осложнения в анамнезе
2. беременность
3. рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе
4. аллоиммунные антитела.

Индивидуальный подбор не отменяет постановку пробы на совместимость на плоскости при комнатной температуре и биологическую пробу врачом, проводящим трансфузию.

При определении показаний к трансфузиям компонентов донорской крови обязательно проводятся следующие лабораторные исследования:

1. Перед трансфузией клеточных компонентов донорской крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов) - общий (клинический) анализ крови
2. Перед трансфузией СЗП, криопреципитата и криосупернатантной плазмы - коагулограмма.
3. После трансфузии компонентов крови

Показания к переливанию ЭСК

* Пациентам ОПЛ с хронической анемией переливание показано при уровне гемоглобина < 60 г/л. В данном случае переливание донорских эритроцитов проводится только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии.
* Пациентам ОПЛ с сепсисом, ишемической болезнью сердца (в том числе, инфарктом миокарда, стенокардией напряжения), миокардитом и другими кардиопатиями трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина < 100 г/л.
* Пациентам ОПЛ старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л.
* Беременным пациенткам с ОПЛ рекомендовано обеспечивать уровень гемоглобина в крови не менее 80 г/л.

Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери

* Кровопотеря, составляющая 15—30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях.
* Уровень гемоглобина ниже 70—90 г/л при активном кровотечении.
* Уровень гемоглобина < 100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов
* Рекомендуется соблюдение формулы 1:1:1, обозначающей должное соотношение эритроцитов, СЗП и тромбоцитов.

*Трансфузии концентрата тромбоцитов*

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов с дебютом ОПЛ в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет 50х109/л при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например, установка центрального венозного катетера (ЦВК), проведение люмбальной пункции, являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови 50х109/л и ниже.

Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета 50-70х109 тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или 200-250х109 тромбоцитов на 1м2 поверхности тела реципиента.

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

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов

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

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

Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил 10х109/л от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ):

СПТ = (АПТ х площадь поверхности тела, м2) / количество перелитых тромбоцитов х 1011

Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 час составил > 7,5 РЕ, а СПТ через 24 ч > 4,5 РЕ. В случае неэффективности трансфузий необходимо определить возможные причины. При возникновении рефрактерности к трансфузиям или наличия в анамнезе посттрансфузионных реакций и осложнений показан индивидуальный подбор тромбоцитов донора, применение плазмафереза.

*Трансфузии СЗП*

Показания к переливанию СЗП:

* Экстренная реверсия действия непрямых антикоагулянтов (варфарин); переливают СЗП из расчета 5—8 мл/кг.
* Коррекция дефицита известного фактора свертывания, для которого нет в наличии специфического концентрата. Для достижения 30% концентрации факторов в плазме необходимо переливать СЗП в количестве 10—15 мл/кг.
* Коррекция геморрагического синдрома при увеличении (> 1,5 раз по сравнению с нормой) ПВ или АЧТВ.
* Возмещение объема при проведении плазмафереза.
* Дефицит антитромбина III. СЗП вводят в дозе 3—3,5 мл/кг/сут.
* Приобретенный дефицит фактора VIII (например, сочетание ОПЛ и ингибиторной формы гемофилии A) и массивные кровопотери. Показано переливание криосупернатантной плазмы (плазма со сниженной концентрацией фактора VIII).

Показания к переливанию криопреципитата

* Гипофибриногенемия (< 2 г/л).
* Дефицит фактора Виллебранда с геморрагическими осложнениями.

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

Качество компонентов крови, применяемых при сопроводительной терапии лейкозов

При лейкозах, в связи с известными показаниями к неоднократным трансфузиям компонентов крови, с целью профилактики нежелательных реакций и осложнений, связанных с трансфузиями, рекомендуется использование компонентов крови со следующими характеристиками:

* Лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до 1 х 106 клеток.
* Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентегновское излучение в дозе 25—50 Гр).
* Ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов.
* После исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.
* С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:
* Инактивация патогенов в концентрате тромбоцитов.
* Применение добавочных растворов для замещения донорской плазмы в концентрате тромбоцитов.
* Расширение спектра тестируемых маркеров вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус гепатита B, T-лимфотропный вирус человека и другие).

Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией приведены в табл. 3.

Таблица 3. Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией (переливанием) компонентов донорской крови

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Реакция (осложнение) | Причина | Лечение | Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования\* |
| Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких (синдром TACO, от transfusion associated circulatory overload) | Перегрузка объемом | Симптоматическая терапия отека легких |  |
| Острое обусловленное трансфузией повреждение легких (синдром TRALI, от transfusion-related acute lung injury) | Наличие донорских антилейкоцитарных антител в крови реципиента | Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, по 4—8 мг)  Симптоматическая терапия отека легких | Обязательные: рентгенография органов грудной клетки  Дополнительные: тесты на антилейкоцитарные антитела и антитела к нейтрофилам в сыворотке |
| Одышка, связанная с трансфузией (синдром TAD, от transfusion-associated dyspnea) | Острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся в течение 24 часов после трансфузии | Симптоматическая терапия |  |
| Аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок и др.) | Крапивница: наличие антител к белкам плазмы | Антигистаминные препараты (клемастин, 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием) |  |
| Анафилактический шок: первичный иммунодефицит IgA у реципиента | Противошоковая терапия | Дополнительные: оценка уровня сывороточного IgA у реципиента |
| Пострансфузионная артериальная гипотония (HTR, от post-transfusion hypotension) | Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина | Симптоматическая терапия, в тяжелых случаях — применение вазопрессоров |  |
| Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (FNHTR, от febrile non-hemolytic transfusion reaction) | Секреция цитокинов иммунокомпетентными клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38С | Антигистаминные препараты (клемастин 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием)  Наркотические анальгетики (промедол 2%, 2 мл)  Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) | Обязательные: бактериологическое исследование крови  Дополнительные: определение антилейкоцитарных антител, антитромбоцитарных антител, антител к нейтрофилам в сыворотке |
| Острый гемолиз (AHTR, от acute hemolytic transfusion reaction) | Иммунная реакция: наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (ABO, резус-фактор и другая несовместимость) | Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг)  Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза  Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи  При неэффективности консервативной терапии или анурии —плазмаферез и гемодиализ | Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию  Дополнительные: прямая проба Кумбса, оценка химеризма эритроцитов в периферической крови реципиента |
| Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами | Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию |
| Отсроченный гемолиз (DHTR, от delayed hemolytic transfusion reaction) | Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора  Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии | Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг)  Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза  Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи  При неэффективности консервативной терапии или анурии —плазмаферез и гемодиализ | Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию; прямая проба Кумбса  Дополнительные: выявление антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью |
| Отсроченная серологическая трансфузионная реакция (DSTR, от delayed serologic transfusion reaction) | Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок от 24 ч до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела |  | Обязательные: прямая проба Кумбса |
| Посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (TA-GVHD, от transfusion-associated graft-versus-host-disease) | Введение иммунокомпетентных клеток донора (T-лимфоцитов) иммунокомпрометированному реципиенту приводит к их пролиферации и дифференцировке в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены I и II классов (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг)  Характерны кожная эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией  Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии | Глюкокортикоиды | Обязательные: общий и биохимический (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень билирубина) анализ крови, коагулограмма (уровень фибриногена), биопсия кожи с гистологическим исследованием (при наличии кожной эритемы)  Дополнительные: исследование химеризма лейкоцитов; УЗИ брюшной полости |
| Пострансфузионная пурпура (PTP, от post-transfusion purpura) | Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-HPA) через 5—12 дней после трансфузии, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом | Глюкокортикоиды | Обязательные: общий анализ крови, выявление антилейкоцитарных аллоантител (анти-HLA) в сыворотке  Дополнительные: выявление антитромбоцитарных антител (анти-HPA) в сыворотке |
| Другие | Септический шок при переливании инфицированного компонента крови | Антибактериальная терапия широкого спектра действия, противошоковая терапия | Обязательные: бактериологическое исследование крови |
| Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов | Комплексообразующие средства (деферазирокс, 15—20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием) | Обязательные: определение уровня ферритина в сыворотке (не должен превышать 1000 мкг/л) |

\* Контейнер с компонентом крови, при трансфузии которого возникла реакция или осложнение, передается в установленном порядке для оценки параметров качества и безопасности.

Степень тяжести посттрансфузионных реакции и осложнений можно определить по шкале, приведенной в табл. 4.

Таблица 4. Шкала степени тяжести реакции или осложнения

|  |  |
| --- | --- |
| Категория | Определение |
| 0 | Реакции и осложнений нет |
| 1 | Легкой степени: температура < 38C, другие незначительные симптомы, без долгосрочных патологических последствий. Не требует терапевтического вмешательства |
| 2 | Средней степени: симптомы, требующие терапевтического вмешательства, стабильные гемодинамические и вентиляционные показатели, возможны долгосрочные последствия (например, аллосенсибилизация в качестве причины рефрактерности к трансфузиям) |
| 3 | Тяжелой степени (непосредственная угроза жизни реципиента): нестабильные гемодинамические и вентиляционные показатели |
| 4 | Смерть от осложнения, выявленного в первые 24 часов после трансфузии |

*Премедикация перед проведением трансфузии компонентов донорской крови*

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация. Алгоритм выбора премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови приведен в табл.5.

Таблица 5. Выбор премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях | Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии | Премедикация перед предстоящей трансфузией |
| **А. Пациент без трансфузий донорской крови и/или её компонентов в анамнезе** | | |
| - | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| **Б. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов без реакций или осложнений в анамнезе\*** | | |
| - | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| **В. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов с реакциями или осложнениями на в анамнезе** | | |
| 1. **Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести** | | |
| 1. Аллергические реакции легкой степени | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. Аллергические реакции средней тяжести (протекающие без нарушений гемодинамических и вентиляционных показателей) | Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее) | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. Тяжелые аллергические реакции (протекающие с нарушением гемодинамических и вентиляционных показателей) | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно.  Возможно разовое применение глюкокортикостероидов\*\* (следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу).  Уменьшение скорости трансфузии. |
| 1. **Однократная гипертермическая фебрильная негемолитическая реакция (ФНР) в анамнезе** | | |
| 1. Однократная ФНР в анамнезе | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. **Многократные (≥2) гипертермические фебрильные негемолитические реакции (ФНР) в анамнезе** | | |
| 1. Протекающие без потрясающего озноба | Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно.  При сохраняющихся ФНР, несмотря на добавление антигистаминных препаратов, дополнительно за 60 минут до трансфузии ввести 250-650 мг парацетамола в 250 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (не рекомендовано у пациентов с нейтропенией, глубокой тромбоцитопенией). |
| Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее) | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. Протекающие с потрясающим ознобом | Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. В случае сохранения тяжелых реакций возможно дополнительное введение 0,5-1 мл 2% промедола в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (до или параллельно с трансфузией).  Возможно разовое применение глюкокортикостероидов\*\* (следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу).  Уменьшение скорости трансфузии. |
| Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее) | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. **Отсроченная серологическая трансфузионная реакция:**   установленное наличие антиэритроцитарных антител: положительная непрямая проба Кумбса при определении индивидуальной совместимости крови донора и реципиента в лаборатории иммуногематологии или если таковая не проводилась, ЛИБО предполагаемое - при эритроцитарном химеризме | | |
| Отсроченная серологическая трансфузионная реакция | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. |
| 1. **Острый или отсроченный иммунный гемолиз** | | |
| 1. Гемолиз в анамнезе (клинических признаков гемолиза в настоящее время нет) | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. Активный гемолиз (признаки гемолиза сохраняются) | Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 250-500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно.  При высоком риске дальнейшего усиления иммунного гемолиза следует индивидуально рассмотреть возможность введения глюкокортикостероидов\*\*, ритуксимаба. |
| Концентрат тромбоцитов, свежезамороженная плазма, криопреципитат, криосупернатант | 10 мл 10% кальция глюконата в 500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. **Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»** | | |
| Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина» | Любой компонент донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| 1. **Посттрансфузионная пурпура:**   наличие антилейкоцитарных и (или) специфических антитромбоцитарных антител, рефрактерность к трансфузиям тромбоцитсодержащих сред | | |
| Посттрансфузионная пурпура | Индивидуально подобранный концентрат тромбоцитов методом адгезии на твердой фазе / в лимфоцитотоксическом тесте | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |
| Концентрат тромбоцитов с невозможностью проведения индивидуального подбора | 10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно.  Индивидуально рассмотреть возможность разового введения глюкокортикостероидов\*\* с целью снижения дальнейшей аллоиммунизации и уменьшения выраженности возможной посттрансфузионной реакции или осложнений на данную трансфузию (следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу). |
| Другие компоненты донорской крови | 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно |

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

* Иммунные:

1. Обусловленное трансфузией острое повреждение легких
2. Обусловленная трансфузией одышка

* Неиммуные:

1. Обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка
2. Посттрансфузионная гипертензия
3. Острый неиммунный гемолиз
4. Септический шок
5. Хроническая перегрузка железом

\*\* Решение вопроса о введении глюкокортикостероидов и выбор дозы зависит от выраженности посттрансфузионной реакции или осложнения в анамнезе, степени тяжести сопутствующей патологии – инфекционные осложнения (особенно в период глубокой нейтропении), сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие. Глюкокортикостероидные препараты в эквивалентных дозировках, применяемые в качестве премедикации перед трансфузией: 10-50 мг преднизолона, либо 2-6 мг дексаметазона, либо 25-100 мг гидрокортизона, либо 62,5-250 мг метилпреднизолона.

*Лечебный плазмаферез в терапии рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов*

Если с помощью индивидуального подбора донорских тромбоцитов не удаётся получить достаточный прирост тромбоцитов и клинический эффект от трансфузий концентрата тромбоцитов, то для улучшения эффективности индивидуального подбора пары «донор-реципиент» к терапии добавляют процедуры плазмафереза. В основе развивающейся рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов лежит аллосенсибилизация реципиента лейкоцитарными и тромбоцитарными антигенами донорских клеток крови. В этом случае целью проведения ПА является уменьшение концентрации циркулирующих аллоантител и иммунных комплексов.

Для преодоления рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов в большинстве случаев достаточно провести 5-6 процедур (от 2 до 15 процедур) ПА в сочетании с индивидуальным подбором тромбоцитов.

* ПА проводятся 2-3 раза в неделю с интервалом 2-3 дня.
* Объём удаляемой плазмы: за одну процедуру удаляется 0,5 ОЦП, в среднем 1500 мл (1000 – 2000 мл).

С целью предупреждения дополнительной аллоиммунизации антигенами донорских клеток крови и белками донорской плазмы замещение объёма удалённой плазмы проводится 5%, 10%, 20% раствором альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.

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

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

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

1. При наличии глубокой тромбоцитопении (≤ 20х109/л) перед началом проведения процедуры ПА необходимо провести трансфузию 4 – 6 доз тромбоцитов, заказать концентрат тромбоцитов для трансфузии после окончания процедуры ПА.
2. После проведённой процедуры ПА уровень общего белка плазмы должен быть ≥ 50г/л; если уровень общего белка плазмы будет меньше, то требуется дополнительное введение альбумина.
3. После каждых 2 – 3 процедур ПА необходим контроль уровня сывороточного белка и коагулограммы для исключения дефицита факторов свёртывания крови и развития геморрагического синдрома. При сохранении дефицита факторов свёртывания крови замещение объёма удалённой плазмы надо проводить СЗП + р-ром 5% альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.
4. Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка ≥ 65г/л

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

Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% составляет 2:1 при уровне общего белка ≤ 55г/л:

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

С целью профилактики цитратной реакции на каждый 1л СЗП вводится внутривенно 5мл раствора кальция глюконата 10% или 5мл раствора кальция хлорида 10%.

При наличии негемолитической посттрансфузионной реакции на трансфузии СЗП перед процедурой необходима премедикация (антигистаминные препараты, 10% раствор кальция глюконата 10 мл).

## Приложение А3.4 Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга

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

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

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

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

*Показания к выполнению пункционного (аспирационного) исследования костного мозга при ОМЛ* [127]

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

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

*Показания к выполнению биопсийного исследования костного мозга (трепанобиопсии) при ОПЛ* [127]

* Диагностика и оценка клеточности костного мозга.
* Мониторинг эффективности лечения.
* Оценка миелопоэза до и после выполнения трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток (ТКМ / ТГСК).
* Оценка состояния миелопоэза при цитопении, тромбоцитозе, лейкоцитозе, анемии, изменениях состава лейкоцитов (лейкоцитарная формула), и для диагностики перегрузки железом.
* Оценка состояния миелопоэза и вовлечения костного мозга при инфекционных заболеваниях (например, при грибковых, микобактериальных инфекциях, в том числе при туберкулезе и других гранулематозных процессах, в также при гистоплазмозе и лейшманиозе).

Выполнение одностороннего биопсийного исследования подвздошной кости считался достаточным в большинстве случаев ОПЛ.

*Противопоказания для выполнения биопсийного исследования костного мозга* [127]

Аспирация костного мозга и биопсия не имеют абсолютных противопоказаний, но могут быть относительные противопоказания, связанные с общим состоянием пациента:

* Раневая поверхность кожи и подлежащих тканей с признаками воспаления в месте проведения процедуры.
* Тромбоцитопения и другие коагулопатии, геморрагический синдром (выполнение процедуры возможно после купирования нарушений гемостаза и коррекции тромбоцитопении).
* При терапии антикоагулянтами и антиагрегантами, перед выполнением процедуры должны учитываться показатели коагулологических тестов.
* Наличие признаков резорбции кости в месте проведения процедуры.

При соматически тяжелом состоянии пациента и повышенном риске развития осложнений при амбулаторном проведении процедуры, трепанобиопсию возможно выполнить в условиях стационара.

*Возможные технические трудности выполнения пункционного и биопсийного исследований костного мозга* [127]

* Плохое качество инструментария.
* Избыточный вес больного или большая толщина подкожно-жировой клетчатки и анатомические особенности строения грудной клетки и костей таза.
* Остеопороз.
* Фиброз стромы.

*Возможные осложнения пункционного и биопсийного исследований костного мозга и способы их профилактики* [127]

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

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

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

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

*Необходимая документация*

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

*Техника выполнения пункции (аспирации) костного мозга из грудины (стернальной пункции)* [127]

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

*Техника выполнения процедуры трепанобиопсии костного мозга* [127]

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

## Приложение А3.5 Протокол выполнения спиномозговой (люмбальной) пункции

Спинномозговая пункция (люмбальная пункция, ЛП) у пациентов с ОПЛ проводится как планово, в рамках протоколов лечения острых лейкозов, так и экстренно – при возникновении клинических ситуаций, требующих исключения поражения центральной нервной системы. ЛП рекомендуется выполнять после применения методов нейровизуализации (КТ и/или МРТ головного мозга), особенно в диагностических случаях. КТ и/или МРТ головного мозга выполняется с целью выявления изменений головного мозга, признаков внутричерепной гипертензии (например, расширенный третий желудочек) и избежать дислокации/вклинения мозга при выполнении манипуляции. ЛП не рекомендуется выполнять по дежурству, в ночное время, если отсутствует необходимая лабораторная служба – диагностическая ценность ЛП в условиях, когда нельзя полноценно исследовать ликвор, мала.

*Проведение спинномозговой (люмбальной) пункции (ЛП)* [128]

Показания:

* Диагностическая ЛП по протоколу
* Подозрение на нейролейкемию.
* Лечение нейролейкемии по протоколу.
* Подозрение на нейроинфекцию (вирусную, бактериальную, грибковую).
* Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние (ЛП должна быть выполнена, если имеется подозрение, но данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) или спиральная компъютерная томография (СКТ) головного мозга отрицательные)
* Внезапные нарушения сознания.

Противопоказания:

* Внутричерепная гипертензия — из-за опасности дислокации (вклинения) мозга. Исключение составляют случаи, когда ЛП выполняется с целью уменьшения внутричерепной гипертензии. Для исключения внутричерепной гипертензии необходима СКТ или МРТ головного мозга. Отсутствие отека диска зрительного нерва не исключает внутричерепной гипертензии, так как для развития отека диска зрительного нерва необходимо, чтобы внутричерепная гипертензия продолжалась не менее 48 ч.
* Кожная инфекция в месте предполагаемого выполнения ЛП.
* Антикоагулянтная терапия и терапия дезагрегантами, фибринолитиками, тромболитиками (таб. 1).

Таблица 1. Подготовка больного к ЛП при проведении терапии антикоагулянтами, дезагрегантами и тромболитиками [129]

|  |  |
| --- | --- |
| Препарат | Рекомендации |
| Варфарин | Прекращение приема препарата за 4—5 сут и контроль МНО, которое должно быть в пределах нормы (1—1,2). Для ускорения нормализации МНО могут добавляться переливания СЗП 10—15 мл/кг, фитоменадион 10—20 мг/сут, Протромплекс 600 (согласно расчету по формуле 1500—3000 МЕ) |
| Низкомолекулярные гепарины | При профилактических дозах последнее введение НМГ должно быть за 12 ч до ЛП, при лечебных дозах НМГ — за 24 ч. После выполнения пункции НМГ не должны вводиться в течение 24 ч |
| Нефракционированный гепарин подкожно | Нет противопоказаний при суточной дозе < 10 000 МЕ, в остальных случаях см. рекомендации для в/в гепарина |
| Нефракционированный гепарин внутривенно | Прекратить введение за 4 ч до ЛП, подтвердить нормальным АЧТВ. Повторное начало гепаринотерапии — через 1 ч после ЛП |
| Дезагреганты | Нет противопоказаний при приеме аспирина или НПВП. Клопидогрель (Плавикс) и тиклопидин (Тиклид) должны быть отменены за 7 и 14 сут до ЛП, соответственно |
| Тромболитики/фибринолитики | Нет данных о безопасном интервале. Следить за уровнем фибриногена |

У пациентов с коагулологическими нарушениями необходимо предусмотреть условия, минимизирующие опасность геморрагических осложнений.

* При дефиците факторов VIII, IX — для проведения ЛП достаточно повышение уровня дефицитного фактора > 40%.
* При тромбоцитопении — противопоказанием служит уровень тромбоцитов ниже 50 х 109/л.
* При гипофибриногенемии – ЛП мжно выполнять при концентрации фибриногена более 2 г/л.
* При гипопротромбинемии – пороговый уровень 80%.
* При дефиците фактора Виллебранда — ЛП можно выполнять при плазменной активности фактора Виллебранда > 50%.

Обработка кожи перед ЛП [128]

Для обработки кожи могут использоваться раствор хлоргексидина или водные растворы йода. При обработке необходимо выполнять круговые движения от центра (места пункции) к периферии.

Если используются растворы, содержащие йод, стерильной салфеткой дополнительно необходимо протереть поле перед введением анестетиков, так как йод обладает нейротоксичностью.

Позиционирование поля для выполнения ЛП [128]

Пункция выполняется между L3—L4, что соответствует пересечению позвоночного столба с линией, проведенной между гребнями двух подвздошных костей

У взрослых спинной мозг оканчивается на нижнем крае L1, поэтому игла, введенная в субарахноидальное пространство ниже этого уровня, окажется в мешке, содержащем «конский хвост», «плавающий» в спиномозговой жидкости (СМЖ).

У больных с ожирением выбрать место пункции в 100% помогает ультразвуковой контроль.

Локальная анестезия [128]

Для анестезии кожи и нижележащих тканей применяется локальная (местная) анестезия. Может быть использовано до 5 мл 2% лидокаина для инфильтрации (внутрикожно, подкожно, затем глубже). Необходимо постоянно подтягивать поршень шприца, чтобы убедиться, что в шприц не поступает кровь или СМЖ (особенно у худых пациентов).

Выполнение ЛП [128]

Пункцию спинномозгового пространства проводят в положении больного сидя или лежа на боку с хорошо согнутым позвоночником, прижатыми к животу бедрами и пригнутой к груди головой.

Поскольку сама игла для ЛП (Spinocan 22G) тонкая и может изгибаться при прохождении через кожу, межостистую связку и желтую связку, в качестве интродьюсера при ЛП используется короткая игла размером 18G с розовым павильоном. После обезболивания области пункции иглой 18G прокалывают кожу. Игла проводится строго по средней линии между остистыми отростками позвонков под небольшим углом (не более 150 градусов) в соответствии с наклоном остистых отростков позвонков. Игла проводится на глубину не более 2—3 см (кожа, межостистая связка). Затем в нее вставляется игла для спинномозговой пункции (Spinocan 22G) со вставленным мандреном. Иглу продвигают в том же направлении. Сопротивление плотных тканей внезапно исчезает после прокола желтой связки. После этого извлекают мандрен и продвигают иглу на 2—3 мм, прокалывая твердую мозговую оболочку. Мандрен сохраняют в стерильном виде.

Истечение ликвора из павильона иглы — признак ее локализации в субарахноидальном пространстве. При низком давлении ликвора по тонкой игле 22G ликвор может самостоятельно не поступать, в этих случаях получить верифицировать положение иглы и получить ликвор можно с помощью активной осторожной аспирации небольшим шприцем (2 мл). С помощью осторожной аспирации набирается 4 шприца по 2 мл. Суммарно получают 8 мл СМЖ, направляемую на необходимые исследования.

После завершения ЛП и получения материала на исследование вставляют мандрен обратно в иглу и удаляют иглу вместе с мандреном. Это позволяет уменьшить частоту возникновения головных болей после ЛП.

*Исследования СМЖ* [128]*:*

* Общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости
* Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
* Определение крови в спинномозговой жидкости
* Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости
* Тесты на аномальный белок в спинномозговой жидкости
* Исследование физических свойств спинномозговой жидкости
* Исследование уровня лактата в спинномозговой жидкости
* Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости
* Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)
* При показаниях проводятся исследования для идентификации возбудителя нейроинфекций:
  + Микроскопическое и микробиологическое (культуральное) исследование (посев) спинномозговой жидкости на менингококк, микобактерии туберкулеза, листерии, аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, неспорообразующие анаэробные микроорганизмы, криптококк, дрожжевые и мицелярные грибы, другие возбудители, с окраской по Граму, по Цилю-Нильсону, определением галактоманнана, глюкуроноксиломанна.
  + Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирусы герпетической группы – простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2), вирус герпеса 6 типа (HHV6), цитомегаловирус (Cytomegalovirus); вирус Эпштейна-Барр, вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus); на парвовирус B19 (Parvovirus B19); вирус краснухи, на листерии, на синегнойную палочку Pseudomonas aeruginosa; на пиогенный стрептококк Streptococcus pyogenes, на метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные Staphylococcus aureus, метициллин-резистентные коагулазонегативные Staphylococcus spp.; на токсоплазмы (Toxoplasma gondii); пневмококк; на бореллиоз; на лептоспироз, и другие возбудители, в том числе, методом ПЦР.
* По показаниям – исследование уровня электролитов (натрия, калия, кальция, хлоридов) в спинномозговой жидкости
* Иммунофенотипирование клеток спинномозговой жидкости
* Молекулярно-биологическое исслдоевниае спинномозговой жидкости (при нейролейкемии)

*Интерпретация данных исследований спинномозговой жидкости* [128]

Результаты исследований для идентификации возбудителя нейроинфекции в СМЖ

Бактериоскопия с окраской по Граму является обязательным условием исследования СМЖ, поскольку рост культуры микроорганизмов получить удается не всегда. Предварительная терапия антибиотиками снижает чувствительность культурального исследования. Для получения роста микобактерий туберкулеза рекомендуется брать большие объемы СМЖ — не менее 15 мл, а предпочтительно 40—50 мл. Диагностический порог галактоманнана в СМЖ, подтверждающий диагноз церебрального аспергиллеза, составляет 0,5. Диагноз вирусного менингита устанавливается по обнаружению ДНК вируса в СМЖ. При выявлении методом ПЦР ДНК вирусов герпес-группы (ВПГ 1, 2, 6 типов, ЦМВ, ЭБВ) необходимо количественным методом определять число копий для контроля за терапией в динамике. В сомнительных случаях установке диагноза вирусной инфекции может помочь исследование методом ПЦР вирусов в крови, антител к вирусам. Выявление глюкуроноксиломаннана подтверждает диагноз криптококкоза.

Давление ликвора

При необходимости в конце процедуры (только в положении лежа!) измеряется давление ликвора присоединением в мандрен иглы вертикального столбика (капельницы). Измерение давления ликвора следует проводить тотчас же после изъятия мандрена из иглы, так как выпускание даже 1 мл жидкости приводит к падению ее давления на 10—15 мм вод. ст. В норме давление ликвора составляет 4—18 см вод. ст., а у людей с ожирением может достигать 25 см вод. ст. Давление выше 25 см вод. ст. является диагностическим для внутричерепной гипертензии и характерно для многих состояний: менингита, внутричерепного кровоизлияния, опухоли. При выявлении повышенного давления ликвора СМЖ должна удаляться медленно и мониторироваться давление. Нельзя дополнительно удалять ликвор, если его давление достигнет 50% от исходного.

Цитоз и содержание белка в СМЖ [128]

При подсчете в камере Фукса—Розенталя, объем которой 3 мм3, подсчитывают общее количество клеток и результат указывают в виде дроби со знаменателем 3. Цитоз, например, 6/3 = 2 в 1 мкл или 2х106/л.

Содержание в СМЖ 1 г белка соответствует 1000 клеток в 1мкл (1х109/л). При преобладании белка говорят о белково-клеточной диссоциации, при обратном соотношении — клеточно-белковой диссоциации. Белково-клеточная диссоциация свидетельствует о преобладании деструктивных над воспалительными процессами (опухолевые заболевания ЦНС, абсцесс головного мозга).

Нормальные параметры СМЖ приведены в таб.2.

Таблица 2. Характеристика СМЖ в норме [128]

|  |  |
| --- | --- |
| Параметр | Нормальные величины |
| Цвет | Бесцветный |
| Давление | 4—18 см вод. ст. |
| Цитоз | 0—6 х 106/л (клеточный состав — лимфоциты) |
| Белок | 0,1—0,33 г/л |
| Глюкоза | 2,5—4,4 ммоль/л (> 60% глюкозы крови) |
| Лактат | < 2,8 ммоль/л |

Концентрация лактата в СМЖ [199]

Пороговая величина (Cut-off) лактата в СМЖ составляет 2—4 ммоль/л. Диагностическая точность измерения лактата в СМЖ выше, чем других принятых маркеров (глюкозы, отношения глюкозы СМЖ к глюкозе крови, белка СМЖ, цитоза). При бактериальном менингите лактат > 6 ммоль/л; при бактериальном менингите в процессе лечения лактат составляет 4—6 ммоль/л; при асептическом (вирусном) менингите лактат < 2 ммоль/л. Механизм повышения концентрации лактата при бактериальном менингите окончательно не известен; вероятные механизмы – анаэробный гликолиз в мозговой ткани вследствие снижения кровотока и повышенного потребления кислорода; поступление лактата через гематоэнцефалический барьер из сыворотки крови. Другие возможные причины повышения лактата в СМЖ: инсульт (2—8 ммоль/л); судорожный синдром (2—4 ммоль/л); черепно-мозговая травма (2—9 ммоль/л); гипогликемическая кома (2—6 ммоль/л).

Основные изменения состава СМЖ при поражении центральной нервной системы различной природы приведены в таб.3

Таблица 3. Изменения СМЖ при различных поражениях центральной нервной системы [129]

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Поражение | Цитоз, х106/л (трети) | Тип клеток | Белок, г/л | Глюкоза, ммоль/л | Лактат, ммоль/л |
| Бактериальный менингит | 1000—5000 (3000/3—15000/3)  При агранулоцитозе цитоз может отсутствовать либо быть минимальным | Нейтрофилы | 1—2,5 | < 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5) | > 6  Частично леченный: 2—4 |
| Вирусный менингит | 50—1000  (150/3—3000/3) | Лимфоциты | 0,5—2 | Норма или снижение | < 2,8 |
| Криптококковый менингит | 0—100  (0/3—300/3) | Лимфоциты | Норма или повышение | Норма или снижение | < 4 |
| Туберкулезный менингит | > 25  (> 75/3) | Лимфоциты | 1—10 | < 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5) | > 3 |
| Субарахноидальное кровоизлияние | Эритроциты | Эритроциты | 0,6—1,5 | Норма | < 2,8 |
| Норма | < 6 (< 18/3) | Только лимфоциты | < 0,33 | Соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови  0,5 | < 2,8 |

*Осложнения ЛП* [128]

Травматическая пункция

При травматической пункции возможна примесь крови в ликворе. Частота травматической пункции с примесью крови в среднем 20%. Для ее выявления измеряется клеточный состав в 3 порциях СМЖ. Если число эритроцитов постоянно во всех порциях, то вероятно внутричерепное кровоизлияние. Уменьшение числа эритроцитов в последующих порциях свидетельствует о травматической пункции. При травматической пункции рекомендуется повторить пункцию на более высоком уровне. При травматической пункции (примеси эритроцитов в СМЖ) наличие бластных клеток может быть обусловлено не нейролейкемией, а контаминацией ликвора кровью.

Основные осложнения, встречающимися при проведении ЛП

* Головные боли.
* Боли в спине.
* Инфекция.
* Субарахноидальная или эпидуральная гематома.
* Парез/паралич краниальных нервов.
* Вклинение/дислокация мозга при внутричерепной гипертензии.

Постпункционная головная боль

Главную роль в развитии постпункционной головной боли играет постоянное истечение СМЖ из места пункции. Частота встречаемости — до 32%. Постпункционная головная боль в 4 раза чаще встречается у молодых людей, чем у пожилых в возрасте от 60 до 69 лет; этот факт объясняется тем, что у пожилых из-за атеросклероза ниже эластичность чувствительных к боли структур и из-за возрастных изменений эпидурального пространства. У молодых женщин постпункционная головная боль возникает вдвое чаще, чем у молодых мужчин.

Постпункционная головная боль возникает через 24—48 после пункции, но известны случаи, когда она возникала и через 12 дней после процедуры. Симптоматика обычно регрессирует спонтанно. Консервативное лечение приводит к исчезновению боли у 50% больных через 4 дня, у 75% — через 7 дней и у 95% — через 6 недель. Самая большая описанная продолжительность постпункционной головной боли составила 19 месяцев. Более раннее начала постпункционной головной боли коррелирует с плохим прогнозом.

Постпункционную головную боль описывают как тупую или пульсирующую по характеру, локализуется она в лобной или затылочной области, может иррадиировать в другие участки головы. Патогномоничный признак — ее зависимость от положения тела: в вертикальном положении боль максимальна, в горизонтальном — значительно уменьшается или проходит совсем. Движения головы, кашель, сдавление яремных вен усиливают боль. Постпункционная головная боль может сопровождаться болью и ригидностью в шее, болью в пояснице, диплопией, звоном в ушах, тошнотой и рвотой.

Профилактика постпункционной головной боли

1. Использование игл меньшего диаметра. Чем меньше диаметр иглы, тем меньше частота возникновения головной боли. Тонкая игла оставляет маленькое отверстие, которое быстро закрывается.
2. Применение иглы со срезом, параллельным волокнам твердой мозговой оболочки.
3. Использование игл с тупым концом снижает частоту возникновения боли. Острая игла разрезает волокна твердой мозговой оболочки, а тупая раздвигает их, что способствует более быстрому закрытию пункционного отверстия.
4. Угол направления иглы по отношению к дуральному мешку: при направлении под более острым углом твердая мозговая оболочка и паутинная мозговая оболочка прокалываются в разных местах, что способствует их рассоединению при извлечении иглы и предотвращает утечку СМЖ.

*Лечение постпункционной боли*

1. Постельный режим устраняет воздействие гравитации на утечку СМЖ, а водная нагрузка способствует ее секреции.
2. Анальгетики и кофеин (кофеин — 500 мг в 500 мл физиологического раствора в течение 2 ч).
3. Пломбировка эпидуральногопространства аутокровью. Для пломбировки из периферической вены пациента набирают 10—20 мл крови, которую затем медленно вводят в эпидуральное пространство. Нет необходимости вводить кровь в то же самое место, где была выполнена пункция, потому что введенная кровь мигрирует на протяжении нескольких сегментов вверх и вниз. После пломбировки пациент должен лежать в течение 6 часов.
4. Альтернатива пломбировки кровью — эпидуральное введение декстрана 40. Этот метод может иметь большое значение, если нужно лечить свидетеля Иеговы, который отказывается от введения крови.
5. Хирургическое ушивание дефекта твердой мозговой оболочки.

*Лечение и профилактика нейролейкемии* [128]

Лечение и профилактика нейролейкемии заключается во введении интратекально лекарственных препаратов метотрексат, цитарабина глюкокортикоидных гормонов. Препараты вводятся в различных шприцах. Для разведения используется дистиллированная вода. Для интратекального введения используют лишь те препараты, в состав которых не входят консерванты, в частности бензиловый спирт.

Метотрексат вводится в дозе 12,5 мг/м2, максимальная доза — 15 мг. Концентрация его в растворе должна быть 1,5 мг/мл, то есть объем раствора должен составлять 10 мл.

Доза цитарабина — 20 мг/м2, объем раствора должен составлять 3 мл.

Доза дексаметазона — 4 мг объем раствора должен составлять 3 мл.

Лечение нейролейкемии может сопровождаться нейротоксичностью.

Нейротоксичность метотрексата может проявляется одним из трех синдромов:

* 1. Острый химический арахноидит — сильная головная боль, ригидность затылочных мышц, тошнота, лихорадка, сонливость, заторможенность, наличие воспалительных клеток в ЦСЖ. Этот синдром редок, начинается через 2—4 ч после инъекции и продолжается 12—72 ч. Тяжесть проявлений уменьшается после назначения дексаметазона. Выраженность этих симптомов может быть уменьшена в будущем снижением дозы метотрексата или его заменой на альтернативный препарат.
  2. Подострый химический арахноидит — наблюдается у 10% пациентовх после 3—4-й интратекальной инъекции метотрексата. Проявляется моторным параличом, парезом черепно-мозговых нервов судорогами, комой. Абсолютно показано изменение терапии, поскольку продолжение лечения метотрексатом может привести к летальному исходу.
  3. Хроническая демиелинизирующая энцефалопатия — наблюдается через месяцы (до года) после интратекального введения метотрексата.

Нейротоксичность цитарабина – может развиться острый химический арахноидит.

Системная токсичность метотрексата – адсорбция метотрексата из спинномозгового канала может привести к нейтропении.

## Приложение А3.6 Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

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

*Показания для проведения алло-ТГСК* [130]*:*

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

*Основные критерии для определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК* [130]*:*

* Наличие верифицированного диагноза и статуса (ремиссия, рецидив, стабилизация, прогрессия), которые являются показанием для проведения алло-ТГСК.
* Оценка рисков проведения алло-ТГСК по шкалам EBMT и HCT-CI (приложения Г1, Г2).
* Оценка статуса кандидата в реципиенты согласно определению индекса Карновского и ECOG (приложение Г3)
* Оценка психологического статуса, отсутствие обострения психических заболеваний.
* Оценка функционального состояния почек: концентрация креатинина сыворотки < 177 мкмоль/л (< 2 мг/дл) или клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 м2.
* Оценка функционального состояния сердечной деятельности: фракция выброса левого желудочка > 35% по Simpson, отсутствие нестабильной стенокардии в анамнезе, отсутствие желудочковых аритмий высоких градаций (нарушения ритма IV–V градаций по Lawn—Wolf).
* Оценка функционального состояния легких: ОФВ1 ≥ 80%; по возможности определяют скорректированную диффузионную способность легких (DLCO), которая должна быть > 35% должного.
* Оценка функционального состояния печени:
  + концентрация общего билирубина ≤ 22 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера);
  + концентрация общего билирубина ≤ 30 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера).

*Дополнительные критерии определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК* [130]*:*

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

*Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов на алло-ТГСК* [130]*:*

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

*Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК* [130]*:*

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

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

*Этапы принятия решений о проведении алло-ТГСК* [130]*:*

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

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

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

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

**2. Отбор доноров аллогенных ГСК**

*Основные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК* [130]*:*

* Оценка статуса кандидата в доноры согласно определению индекса Карновского и ECOG-ВОЗ (приложение Г3).
* Стандартный возраст кандидата в доноры 18–75 лет. В отдельных случаях в качестве доноров могут выступать несовершеннолетние сиблинги. Решение о допуске на донацию в данном случае принимается родителями в соответствии с действующим законадательством РФ.
* Адекватное психологическое состояние (юридическая дееспособность).
* Наличие HLA-типирования: для родственных — не менее чем по средне-низкому разрешению, для неродственных — по высокому разрешению. Окончательные требования к разрешению типирования остаются на усмотрение трансплатационного центра в котором проводится алло-ТГСК.
* Оценка статуса по гемотрансмиссивным инфекциям (ВИЧ, вирусные гепатиты с дополнительными маркерами и ПЦР, сифилис) и герпес-вирусам (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр).
* Наличие результатов обследования.

*Дополнительные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК* [130]*:*

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

*Противопоказания для донорства* [130]

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

*Абсолютные медицинские противопоказания* [130]*:*

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

*Относительные медицинские противопоказания* [130]*:*

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

*Особые случаи:*

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

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

*Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов в доноры* [130]*:*

* Общеклинический анализ крови (включая подсчет тромбоцитов)
* Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин (расчет клиренса креатитнина — см. приложение 3), мочевина, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ, сывороточное железо).
* Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО).
* Глюкоза венозной крови натощак.
* Общий анализ мочи.
* Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-НВсоr качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис).
* Серологические исследования герпесвирусных инфекций (CMV, Эпштейна—Барр, вирус герпеса человека 1 и 6-го типа).
* Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР.
* ЭКГ, по показаниям — трансторакальная ЭхоКГ, холтеровский мониторинг ЭКГ и др.Рентгенография органов грудной клетки, по показаниям — КТ органов грудной клетки и др.
* УЗИ органов брюшной полости (по показаниям).

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

*Установка ЦВК*

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

*Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК*

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

*Подготовка к инфузии ГСК*

Убедитесь, что выполнены следующие условия:

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

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

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

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

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

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

*Инфузия ГСК*

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

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

**5. Протокол внутривенного введения антитимоцитарного глобулина**

*Подготовка к введению*

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

*Методика проведения пробы*

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

*Инфузия лошадиного АТГ*

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

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

Утренняя доза — 10:00–16:00.

Вечерняя доза — 17:00–23:00.

Введение препарата идет параллельно с введением метилпреднизолона в суммарной дозе 3 мг/кг (но не более 250 мг/сут). Началу инфузии препарата АТГ предшествует в/в болюсное введение 30 мг метилпреднизолона с последующей 13-часовой инфузией (с 10:00 по 23:00) оставшейся суточной дозы метилпреднизолона.

*Альтернативный способ введения лошадиного АТГ*

Лошадиный АТГ разводится на 500 мл физиологического раствора. В случае отрицательной кожной пробы проводится 12- часовая инфузия с премедикацией 1 мг/кг метилпреднизолона в\в капельно перед началом введения и через 6 часов после начала введения. В случае положительной кожной пробы доза солумедрола увеличивается до 2 мг/кг. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Инфузия возобновляется с удлинением времени введения до 18 часов после разрешения симптомов аллергии.

*Инфузия кроличьего АТГ*

Тимоглобулин (кроличий антитимоцитарный глобулин) вводится в течение 2-3 дней до трансплантации в дозе 2.5 мг/кг на введение (суммарная доза 5-7.5 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -2 и -1 дни. Тимоглобулин разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба при использовании Тимоглобулина не проводится. Премедикация перед введением – метилпреднизолон 2 мг/кг в/в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлиняется в два раза.

Графалон (кроличий антитимоцитарный глобулин) вводится в течение 3 дней до трансплантации в дозе 20 мг/кг на введение (суммарная доза 60 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -3, -2 и -1 дни. Графалон разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба не проводится. Премедикация перед введением – метилпреднизолон 2 мг/кг в\в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлиняется в два раза.

**5. Протоколы кондиционирования и профилактики РТПХ в зависимости от типа донора**

*5.1. Родственный HLA-идентичный донор*

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ указаны в Таблице 1.1.1

Таблица 1.1.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Профилактика РТПХ | | | Режим кондиционирования | | | | | |
| Cy120 | | Flu150 | Flu180 | | |
| Bu12 | TBI | Bu12 | Bu12 | Bu14 | Treo42 |
| - | CSA | MTX | 5.1.1.1 | 5.1.1.2 | - | - | - | - |
| - | Tx | MMF30 | - | - | - | 5.1.1.4 | 5.1.1.11 | 5.1.1.12 |
| PT-Cy | - | - | - | - | - | 5.1.1.5 | 5.1.1.8 | - |
| CSA | MMF30 | - | - | - | 5.1.1.7 | 5.1.1.10 | - |
| MMF45 | - | - | 5.1.1.3 | - | - | - |
| Tx | MMF30 | - | - | - | 5.1.1.6 | 5.1.1.9 | - |

Таблица 1.1.1.1 – Bu12+Cy120 / CSA+MTX

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | C –6 по –4 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Циклофосфамид | 60 мг/кг | 120 мг/кг | –3, –2 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |

Таблица 1.1.1.2 – TBI+Cy120 / CSA+MTX

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | ТТО | 4 Гр | 12 Гр | C –3 по –1 день | 6 фракций по 2 Гр 2 раза в день в течение 3-х дней с экранированием легких. |
| Циклофосфамид | 60 мг/кг | 120 мг/кг | –6, –5 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |

Таблица 1.1.1.3 – Flu150+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | -5, –4, –3 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | - | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут) |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 1.1.1.4 – Flu180+Bu12 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут) |

Таблица 1.1.1.5 – Flu180+Bu12 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 1.1.1.6 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.1.1.7 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 ч |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/мл. |

Таблица 1.1.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 1.1.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.1.1.10 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 ч |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350пг/мл. |

Таблица 1.1.1.11 – Flu180+Bu14 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.1.1.12 – Flu180+Treo42 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 - 60 мин |
| Треосульфан | 14 г/кг | 42 г/кг | С -5 дня по -3 день | В/в инфуия, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ при проведении **аллоТГСК в режиме пониженной интенсивности** указаны в Таблице 1.1.2

Таблица 1.1.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Профилактика РТПХ | | | | Режим кондиционирования | | | | | | | | | | |
| Flu90 | Flu100 | Flu120 | Flu150 | | | | Flu180 | | | |
| Benda | Cy100 | Cy2000 | Bu8 | | - | - | Bu8 | Bu10 | Cy1200 | Mel100 |
| - |  | Mel 140 | - | Thio | Treo36 | Thio | - | - | - |  |
| hATG | CSA | MTX | - |  | 5.1.2.18 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| MMF30 | - |  | - | - | 5.1.2.1 | - |  | 5.1.2.5 | - | - |  |
| Tx | - | MMF30 | - |  | - | - | - | - | 5.1.2.21 | - | - | 5.1.2.22 |  |
| rATG | CSA | MTX | MMF30 | - |  | - | - | 5.1.2.2 | - | - | 5.1.2.6 | - | - |  |
| Tx | - | MMF30 | - |  | - | - | - | - | - | - | - | 5.1.2.23 |  |
| PT-Cy | - | - | - | 5.1.2.17 |  | - | - | - | - | - | 5.1.2.8 | 5.1.2.13 | - |  |
| CSA | - | MMF30 | - |  | - | - | 5.1.2.4 | 5.1.2.20 | - | 5.1.2.7/11 | - | - |  |
| - | MMF45 | - |  | 5.1.2.19 | 5.1.2.3 | - | - | - | - | - | - |  |
| Tx | - | MMF30 | 5.1.2.16 |  | - | - | - | - | - | 5.1.2.9 | 5.1.2.14 | - | 5.1.2.24 |
| Ruxo | - | - | - |  | - | - | - | - | - |  | 5.1.2.12/15 | - |  |
| - | Tx | - | MMF30 | - |  | - | - | - | - | - | 5.1.2.10 |  | - |  |

Таблица 1.1.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+CSA+MTX+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10-15 мг/кг | 40-60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил (только при использовании СКК) | 2000 мг | – | С +1 по +14 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| 1000 мг | – | С +15 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.1.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+CSA+MTX+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 2,5 мг/кг | 5- 7,5 мг/кг2 | С –3 по – 2 (-1) день | В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил (только при использовании СКК) | 2000 мг | – | С +1 по +14 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |
| 1000 мг | – | С +15 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 1.1.2.3 – Flu150+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –4, –3 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема (не более 3 г/сут) |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, инфузия в течение 2 ч |

Таблица 1.1.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+ MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 ч. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.1.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –10 по –5 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –6, –5 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10 -15 мг/кг | 40 -60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил (только при использовании СКК) | 2000 мг | – | С +1 по +14 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема. |
| 1000 мг | – | С +15 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема. |

Таблица 1.1.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –9 по –4 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –5, –4 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 2,5 мг/кг | 5 - 7,5 мг/кг2 | С –3 по –2 (-1) день | В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил (только при использовании СКК) | 2000 мг | – | С +1 по +14 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема. |
| 1000 мг | – | С +15 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема. |

Таблица 1.1.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –5, –4 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 1.1.2.8 – Flu180+Bu8 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 1.1.2.9 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 1.1.2.10 – Flu180+Bu8 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 1.1.2.11 – Flu180+Bu8/ PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 часов |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |

Таблица 1.1.2.12 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Руксолитиниб | 45 мг | 270 мг | С -7 дня по -2 день | Внутрь суточную дозу  за 3 приема |
| Руксолитиниб | 15 мг | - | С +5 дня по +100 день | Внутрь суточную дозу  за 2 приема |

Таблица 1.1.2.13 – Flu180+Bu10 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.1.2.14 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 1.1.2.15 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Руксолитиниб | 45 мг | 270 мг | С -7 дня по -2 день | Внутрь суточную дозу  за 3 приема |
| Руксолитиниб | 15 мг | - | С +5 дня по +100 день | Внутрь суточную дозу  за 2 приема |

Таблица 1.1.2.16 – Flu90+Benda /PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 90 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бендамустин | 130 мг/м2 | 390 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В дни +3, +4 | В/в, в течение 2 часов |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема. |

Таблица 1.1.2.17 – Flu90+Benda /PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 90 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бендамустин | 130 мг/м2 | 390 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В дни +3, +4 | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.1.2.18 – Flu100+Cy100 / hATG+CSA+MTX

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 25 мг/м2 | 100 мг/м2 | С –5 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 25 мг/кг | 100 мг/кг | С –5 по –2 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 25 мг/кг | 100 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 дня по +230 день затем постепенное снижение к +270 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Метотрексат | 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |

Таблица 1.1.2.19 – Flu120+Cy2000+Mel140 / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 40 мг/м2 | 120 мг/м2 | С –5 по –3 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 1000 мг/м2 | 2000 мг/м2 | -7, -6 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Мелфалан | 140 мг/м2 | 140 мг/м2 | -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.1.2.20 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Треосульфан | 12 г/м2 | 36 г/м2 | С –6 по –4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.1.2.21 – Flu150+Thio / hATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С -6 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Тиотепа | 5 мг/м2 | 10 мг/м2 | Дни -5; -4 | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 20 мг/кг | 60 мг/кг | В дни -3, -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.1.2.22 – Flu180+Cy1200/ hATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 300 мг/м2 | 1200 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 20 мг/кг | 60 мг/кг | В дни -3, -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1\* 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.1.2.23 – Flu180+Cy1200 / rATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 300 мг/м2 | 1200 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 5 мг/кг | 10 мг/кг | В дни -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.1.2.24 – Flu180+Mel100/ PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Мелфалан | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | В -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

*2. Неродственный HLA-идентичный донор*

Схемы и режимы применения препаратов для **кондиционирования в миелоаблативном режиме** и профилактики РТПХ указаны в Таблице 1.2.1

Таблица 1.2.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Профилактика РТПХ | | | | Режим кондиционирования | | | |
| Cy120 | Flu180 | | |
| Bu12 | Bu12 | Bu14 | Treo42 |
| - | - | - | - |
| hATG | CSA | MTX | MMF45 | 5.2.1.1 | - | - | - |
| rATG | CSA | MTX | MMF45 | 5.2.1.2 | - | - | - |
| PT-Cy | - | - | - | - | 5.2.1.3 | 5.2.1.7 | - |
| CSA | - | MMF30 | - | 5.2.1.5 | 5.2.1.9 | - |
| Tx | - | MMF30 | - | 5.2.1.4 | 5.2.1.8 | 5.2.1.11 |
| - | Tx | - | MMF30 | - | 5.2.1.6 | 5.2.1.10 | - |

Таблица 1.2.1.1 – Bu12+Cy120 / hATG+CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С –6 по –4 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Циклофосфамид | 60 мг/кг | 120 мг/кг | –3, –2 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10-15 мг/кг | 40-60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.2.1.2 – Bu12+Cy120 / rATG+CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С –6 по –4 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Циклофосфамид | 60 мг/кг | 120 мг/кг | –3, –2 дни | В/в, в течение 2 ч |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 2,5 мг/кг | 5-7,5 мг/кг | С –3 по –2 (-1) день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл. |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 5.2.1.3 – Flu180+Bu12 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 1.2.1.4 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.2.1.5 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 ч |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл. |

Таблица 1.2.1.6 – Flu180+Bu12 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.2.1.7 – Flu180+Bu14 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Таблица 1.2.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.2.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 ч |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл. |

Таблица 1.2.1.10 – Flu180+Bu14 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.2.1.11 – Flu180+Treo42 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Треосульфан | 14 г/кг | 42 г/кг | С -5 дня по -3 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 ч |

Схемы и режимы применения препаратов для **кондиционирования в режиме пониженной** интенсивности и профилактики РТПХ указаны в Таблице 1.2.2

Таблица 1.2.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Профилактика РТПХ | | | | Режим кондиционирования | | | | | | | | |
| Flu90 | Flu150 | | Flu180 | | | | | |
| Benda | - | Bu8 | Bu8 | | Bu10 | Treo36 | Cy1200 | Mel100 |
| - | Thio | Thio | - | Thio | - | - |  |  |
| hATG | CSA | MTX | MMF45 | - |  | 5.2.2.1 | 5.2.2.5 |  |  |  |  |  |
| Tx | - | MMF30 |  | 5.2.2.17 |  |  |  |  |  | 5.2.2.19 |  |
| rATG | CSA | MTX | MMF45 |  |  | 5.2.2.2 | 5.2.2.6 |  |  |  |  |  |
| Tx | - | MMF30 |  |  |  |  |  |  |  | 5.2.2.20 |  |
| PT-Cy | - | - | - | 5.2.2.16 |  |  |  | 5.2.2.8 | 5.2.2.12 |  |  |  |
| CSA | - | MMF30 |  |  | 5.2.2.3 | 5.2.2.7/11 |  |  | 5.2.2.18 |  |  |
| - | MMF45 |  |  | 5.2.2.4 |  |  |  |  |  |  |
| Tx | - | MMF30 | 5.2.2.15 |  |  | 5.2.2.9 |  | 5.2.2.13 |  |  | 5.2.2.21 |
| Ruxo | - | - |  |  |  |  |  | 5.2.2.14 |  |  |  |
| - | Tx | - | MMF30 |  |  |  | 5.2.2.10 |  | 5.2.2 |  |  |  |

Таблица 1.2.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+ CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | –6, –5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10-15 мг/кг | 40-60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.2.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+ CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | –6,–5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 2,5 мг/кг | 5-7,5 мг/кг | С –3 по –2 (-1) день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.2.2.3 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.2.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.2.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –10 по –5 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С –6 по –5 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10-15 мг/кг | 40-60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.2.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –9 по –4 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С –5 по –4 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 2,5 мг/кг | 5- 7,5 мг/кг2 | С –3 по –2 (-1) день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1  109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Метотрексат | 15 мг/м2 | – | +1 день | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 10 мг/м2 | – | +3, +6, +11 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +1 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.2.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С –5 по –4 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.2.2.8 – Flu180+Bu8+Thio / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.2.2.9 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.2.2.10 – Flu180+Bu8 / Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.2.2.11 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В +3 день и +5 день | В/в, в течение 2 часов |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +1 дня по +28 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклоспорин А | 3 мг/кг | - | С -1 дня по +100 день | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл. |

Таблица 1.2.2.12 – Flu180+Bu10 / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.2.2.13 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.2.2.14 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Руксолитиниб | 45 мг | 270 мг | С -7 дня по -2 день | Внутрь суточную дозу  за 3 приема |
| Руксолитиниб | 15 мг | - | С +5 дня по +100 день | Внутрь суточную дозу  за 2 приема |

Таблица 1.2.2.15 – Flu90+Benda / PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 90 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бендамустин | 130 мг/м2 | 10 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В дни +3, +4 | В/в, в течение 2 часов |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.2.2.16 – Flu90+Benda / PT-Cy

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 90 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бендамустин | 130 мг/м2 | 10 мг/м2 | С -4 дня по -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | В дни +3, +4 | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.2.2.17 – Flu150+Thio / hATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С -6 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Тиотепа | 5 мг/м2 | 10 мг/м2 | Дни -5; -4 | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 20 мг/кг | 60 мг/кг | В дни -3, -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.2.2.18 – Flu180+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Треосульфан | 12 г/м2 | 36 г/м2 | С –6 по –4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.2.2.19 – Flu180+Cy1200 / hATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 300 мг/м2 | 1200 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 20 мг/кг | 60 мг/кг | В дни -3, -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.2.2.20 – Flu180+Cy1200 / rATG+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 300 мг/м2 | 1200 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | АТГ (кроличий) | 5 мг/кг | 10 мг/кг | В дни -2, -1 | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.2.2.21 – Flu180+Mel100/ PT-Cy+Tx+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Мелфалан | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | В -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

*3. Неродственный частично совместимый или родственный гаплоидентичный донор*

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования в миелоаблативном режиме и режиме пониженной интенсивности и профилактики РТПХ со ссылками на приложения указаны в Таблице 1.3.1

Таблица 1.3.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на приложения

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Профилактика РТПХ | | | | Режим кондиционирования | | | | | | | | |
| Flu150 | | | Flu180 | | | | | |
| Bu8 | Treo36 | Cy14 | Bu8 | Bu10 | Bu12 | Bu14 | Cy1200 | Mel100 |
| Thio | - | TBI | - | - | - | - | - | - |
| PT-Cy | - | CSA | MMF30 | 5.3.1.1 | 5.3.1.10 | - | 5.3.1.4 | - | - | - | - |  |
| hATG | CSA | MMF45 | - | - | - | 5.3.1.3 | - | - | - | - |  |
| - | CSA | MMF45 | 5.3.1.2 | 5.3.1.11 | 5.3.1.12 | 5.3.1.5 |  |  |  |  |  |
| - | Tx | MMF45 | - | - | - | 5.3.1.6 | 5.3.1.7 | 5.3.1.8 | 5.3.1.9 | 5.3.1.13 | 5.3.1.14 |

Таблица 1.3.1.1 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.3.1.2 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 50 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –4 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5 мг/кг | 10 мг/кг | -6,-5 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.3.1.3 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+hATG+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –10 по –5 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –6, –5 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | АТГ (лошадиный) | 10-15 мг/кг | 40-60 мг/кг | С –4 по –1 день | В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ») |
| Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.3.1.4 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –7 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.3.1.5 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С –7 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | –3, –2 дни | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3, +4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.3.1.6 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 8 мг/кг | С -4 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.3.1.7 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 10 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.3.1.8 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 12 мг/кг | С -5 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |

Таблица 1.3.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Бусульфан | 4 мг/кг | 14 мг/кг | С -6 дня по -3 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00) |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |

Таблица 1.3.1.10 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Треосульфан | 12 г/м2 | 36 г/м2 | С –6 по –4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.3.1.11 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Треосульфан | 12 г/м2 | 36 г/м2 | С –6 по –4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |

Таблица 1.3.1.12 – Flu150+Cy29+TBI / PT-Cy+CSA+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | С –6 по –2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 14,5 мг/кг | 29 мг/кг | –6, –5 дни | В/в, в течение 1 часа |
| ТТО | 2 Гр | 2 Гр | Д-1 | 1 фракция 2 Гр за 2 часа без экранированиия легких |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 по +100 день, затем постепенное снижение к +180 дню | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45мг/кг | – | С +5 по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.3.1.13 – Flu180+Cy1200 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 120 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Циклофосфамид | 300 мг/м2 | 1200 мг/м2 | С -5 дня по -2 день | В/в, в течение 2 часов |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | С +3 дня по +4 день | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С +5 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 45 мг/кг | – | С +5 дня по +35 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

Таблица 1.3.1.14 – Flu180+Mel100 / PT-Cy+Tx+MMF45

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Флударабин | 30 мг/м2 | 180 мг/м2 | С -7 дня по -2 день | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Мелфалан | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | В -2 день | В/в, в течение 1 часа |
| Профилактика РТПХ | Циклофосфамид | 50 мг/кг | 100 мг/кг | +3,+4 дни | В/в, в течение 2 часов |
| Такролимус | 0,03 мг/кг | – | С -1 дня длительно | В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Tx 5-15 нг/мл. |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С -1 дня по +30 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут). |

*4. Алло-ТГСК с использованием манипулированных трансплантатов (ex vivo Т-клеточная деплеция, позитивная CD34+ селекция)*

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в Таблицах 1.4.1, 1.4.2 и 1.4.3.

Таблица 1.4.1 – Flu150+Treo42+Thio / TCRαβ-CD19

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Треосульфан | 14 г/м2 | 42 г/м2 | –5,–4,–3 | В/в, в течение 2 часов |
| Тиотепа | 5мг/кг | 10 мг/кг | –6,–5 | В/в, в течение 2 часов |
| Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | –6,–5,–4, –3, –2 | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Профилактика РТПХ | Ритуксимаб | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | –1 | В/в, в течение 2 часов |
| Тоцилизумаб | 8 мг/кг | 8 мг/кг | –1, +21 | В/в, в течение 1 часа |
| Абатацепт1 | 10 мг/кг | 40 мг/кг | –1,+7,+14,+28 | В/в, в течение 30 мин |
| Ex vivo манипуляция с трансплантатом | Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция | – | – | 0 | - |
| 1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему. | | | | | |

Таблица 1.4.2. – Flu150+Treo42+Mel140 / TCRαβ-CD19

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Треосульфан | 14 г/м2 | 42 г/м2 | –5,–4,–3 | В/в, в течение 2 часов |
| Мелфалан | 70 мг/м2 | 140 мг/м2 | –3, –2 | В/в, в течение 1 часа, через 2 часа после введения флударабина |
| Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | –6,–5,–4, –3, –2 | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Профилактика РТПХ | Ритуксимаб | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | –1 | В/в, в течение 2 часов |
| Тоцилизумаб | 8 мг/кг | 8 мг/кг | –1, +21 | В/в, в течение 1 часа |
| Абатацепт1 | 10 мг/кг | 40 мг/кг | –1,+7,+14,+28 | В/в, в течение 30 мин |
| Ex vivo манипуляция с трансплантатом | Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция | – | – | 0 | - |
| 1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему. | | | | | |

Таблица 1.4.3 – Flu150+Bu12+Thio / TCRαβ-CD19

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Бусульфан | 4 мг/кг | 12мг/кг | –5,–4,–3 | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. |
| Тиотепа | 5мг/кг | 10 мг/кг | –6,–5 | В/в, в течение 2 часов |
| Флударабин | 30 мг/м2 | 150 мг/м2 | –6,–5,–4, –3, –2 | В/в, в течение 30 -60 мин |
| Профилактика РТПХ | Ритуксимаб | 100 мг/м2 | 100 мг/м2 | –1 | В/в, в течение 2 часов |
| Тоцилизумаб | 8 мг/кг | 8 мг/кг | –1, +21 | В/в, в течение 1 часа |
| Абатацепт1 | 10 мг/кг | 40 мг/кг | –1,+7,+14,+28 | В/в, в течение 30 мин |
| Ex vivo манипуляция с трансплантатом | Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция | – | – | 0 | - |
| 1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему. | | | | | |

Таблица 1.4.4. – CD34+ ("boost")

|  | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кондиционирование | Без предварительного кондиционирования | | | | |
| Профилактика РТПХ | Циклоспорин | 3 мг/кг | – | С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню | В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл |
| Микофенолата мофетил | 30 мг/кг | – | С +5 по +90 день | Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут). |
| Ex vivo манипуляция с трансплантатом | CD34+ селекция (A18.05.017.004) | – | – | 0 | – |
| Сопроводительная терапия | Урсодезоксихолевая кислота | 12 мг/кг | – | С 0 по +180 день | Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер) |

**6. Сопроводительная терапия**

Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения указаны в Таблице 2.1. Допускается использование как отдельных вариантов, так и их комбинаций.

Таблица 2.1 Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| Инфузионная терапия | | | | | |
| 1 | Натрия бикарбонат | 1200 мг/литр инфузионной терапии | – | С дня -7 по -2 день | В/в инфузия в течение 3 часов, 30 мл 4% р-ра натрия бикарбоната на 1 литр инфузионной терапии сразу после внутривенного введения химиопрепаратов |
| 2 | Раствор 5% глюкозы | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м2 | | | В/в инфузия |
| 3 | Раствор хлорида натрия (0,9% NaCl) | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м2 | | | В/в инфузия |
| 4 | Раствор Рингера | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м2 | | | В/в инфузия |
| 5 | Калия и магния аспарагинат | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м2 | | | В/в инфузия |
| 6 | 4% хлорида калия (KCl) | В соответсвии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня | | | В/в инфузия |
| 7 | 25% сульфат магния (MgSO4) | В соответсвии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня | | | В/в инфузия |
| Антиэметическая терапия | | | | | |
| 1 | Ондансетрон | 24 мг | – | В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней | В/в, 8 мг 3 раза/сут |
| 2 | Гранисетрон | 9 мг | – | В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней | В/в, 3 мг 3 раза/сут |
| 3 | Трописетрон | 5 мг | – | В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней | В/в, 5 мг 1 раз/сут |
| 4 | Палоносетрон | 0,25 мг | – | В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней | В/в |
| 5 | Апрепитант | 125, 80, 80 мг | – | При проведении ТТО -3 по -1 дни | Внутрь, перед утренней фракцией ТТО |
| 6 | Фосапрепитант | 150 мг | – | В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней | В/в, однократно |
| Антикоагулянтная терапия | | | | | |
| 1 | Гепарин | 12000 ЕД/сут | – | За день до начала кондиционирования по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе) | В/в, инфузия в течение 24 ч |
| 2 | Гепарин | 100 ЕД/кг | – | Весь период использования ЦВК | В/в, инфузия в течение 24 ч |
| 3 | Гепарин | 100-500 ЕД/кг | – | Под контролем АЧТВ, в среднем 14-42 дня | В/в, инфузия в течение 24 ч |
| 4 | Низкомолекулряные гепарины | В соответсвии с рекомендациями производителя и клинической ситуации, в среднем 14-42 дня. | | | |
| Противосудорожная терапия | | | | | |
| 1 | Карбамазепин | 200 мг | – | За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана | Внутрь, 100 мг 2 раза/сут |
| 2 | Диазепам (допускается, особенно при наличии судорожного синдрома в анамнезе) | 10 мг | – | В дни введения ЦФ | В/в, на ночь |
| 3 | Левитирацетам | 500 мг | – | За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана | Внутрь, по 250 мг 2 раза/сут |
| 4 | Левитирацетам | 1000 мг | – | За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана | Внутрь, по 1000 мг 2 раза/сут |
| Антисекреторная терапия | | | | | |
| 1 | Омепразол | 20-40 мг | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки;  в/в, 1 раз в сутки |
| 2 | Лансопразол | 30 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки |
| 3 | Пантопразол | 40 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки |
| 4 | Рабепразол | 20 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки |
| 5 | Эзомепразол | 20 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь или в/в, 1 раз в сутки |
| 6 | Ранитидин | 150 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь |
| 7 | Фамотидин | 20 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь |
| Наркотическая обезболивающая терапия | | | | | |
| 1 | Промедол | В соответсвии с клинической ситуацией | | | В/в |
| 2 | Трамадол | В соответсвии с клинической ситуацией | | | В/в |
| 3 | Фентанил | В соответсвии с клинической ситуацией | | | Трансдермально |
| 4 | Морфин | В соответсвии с клинической ситуацией | | | В/в |
| Другое | | | | | |
| 1 | Месна | 120% от дозы ЦФ | – | В дни введения ЦФ | В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ |
| 2 | Кальция фолинат | 50 мг | – | В случае применения метотрексата в качестве профилактики РТПХ  +2, +4, +7, +12 дни | В/в, в 20 мл физ. р-ра |
| 3 | Аллопуринол | 200 мг/м2 | – | За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантационного циклофосфамида | Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема |
| 4 | Аллопуринол | 300мг | – | За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантационного циклофосфамида | Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема |
| 5 | Урсодезоксихолевая кислота (рекомендуется) | 12 мг/кг | – | C –6 по +180 день | Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер) |
| 6 | Метилпреднизолон | см. «Инфузия АТГ» | | | |
| 7 | Преднизолон | см. «Инфузия АТГ» | | | |

## Приложение А3.7 Лечение пациента с лейкозом в отделении реанимации и интенсивной терапии

У пациентов с лейкозом на этапах диагностики, лечения, наблюдения могут развиваться различные критические состояния вследствие разнообразных причин. Одна из наиболее частых причин, приводящих к этому – цитопения, которая возникает в результате опухолевой инфильтрации костного мозга или по причине проводимой химиотерапии, и может осложниться тяжелой инфекцией (пневмония, сепсис и др.) или жизнеугрожающими кровотечениями. Также при лечении впервые диагностированного лейкоза может развиться синдром массивного лизиса опухоли, сопровождающейся острой почечной недостаточностью (ОПН), метаболическими нарушениями, острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Частым соложнением при применении дифференцирующей терапии ОПЛ является дифференцировочный синдром, который может повлечь за собой системную воспалительную реакцию и полиорганную недостаточность. Для лечения этих критических состояний и поддержания жизнеобеспечения требуется перевод пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

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

Необходимость создания специализированных ОРИТ для гематологических пациентов обусловлена как высокой частотой развития критических осложнений во время индукционных курсов ХТ, так и успешным лечением этих осложнений и последующей благоприятной долгосрочной перспективой при достижении ремиссии заболевания. Наличие критических синдромов и жизнеугрожающих состояний не является противопоказанием для проведения ХТ.

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

Таблица 1. Причины перевода в ОРИТ пациентов с лейкозами

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Источник | Причины перевода в ОРИТ | | | | | | |
| ОДН, % | Сепсис, СШ, % | Острая патология  ЦНС, % | Нарушение ритма сердца, % | ОПН, % | Кровотечения, % | Прочее,  % |
| Воробьев А.И. и соавт., 1993 [241] | 43 | 16 | н/д\* | н/д | 5 | 16 | 20 |
| Галстян Г.М. и соавт., 2011 [242] | 30 | 22 | 7 | 11 | н/д | н/д | 30 |
| Lamia E. и соавт., 2006 [243] | 51 | 36 | 13 | н/д | н/д | н/д | н/д |
| Evison K. и соавт., 2001 [244] | 31 | 19 | 8 | 10 | н/д | 1 | 31 |
| Silfvast D. и соавт., 2003 [245] | 50 | 23 | 10 | 10 | н/д | н/д | 7 |
| Benoit F. и соавт., 2003 [246] | 39,5 | 18,5 | 17 | 13 | н/д | 2 | 10 |
| Schellongowski P. и соавт., 2011 [236] | 50 | 8 | н/д | 3,2 | 3,2 | 22 | н/д |
| Grgić M. и соавт., 2014 [247] | 45 | 37 | 5 | н/д | н/д | н/д | 13 |
| Jackson K. и соавт., 2014 [238] | 47 | 42 | н/д | н/д | н/д | 7,2 | н/д |
| Ahmed T. и соавт., 2017 [248] | 88 | 17 | н/д | 18 | 8,5 | 2,1 | н/д |

\* н/д – нет данных.

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

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

Таблица 2. Потребность в различных методиках жизнеобеспечения у пациентов с с онкогематологическими заболеваниями

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Источник | ИВЛ, % | Заместительная почечная терапия, % | Вазопрессоры, % |
| Jackson K. и соавт., 2014 [238] | 60 | 15,7 | 67,5 |
| Roze des Ordons A. и соавт., 2010 [235] | 66 | 47,8 | 75,6 |
| Wohlfarth P. и соавт., 2014 [249] | 61 | 61 | 39 |
| Schellongowski P.и соавт., 2010 [236] | 50 | 3,2 | 8 |
| Ahmed T. и соавт., 2017 [248] | 85 | 30 | 62 |

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

Показания к переводу в ОРИТ у пациентов с лейкозом

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

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

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

*ОДН* устанваливается при наличии следующих критериев (одного или нескольких): тахипноэ (число дыханий в покое более 30 в 1 мин), артериальная гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт.ст. при дыхании воздухом или снижение PaO2/FiO2 менее 300); гиперкапния (повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови выше 50 мм рт.ст.) [249]. Для уточнения характера повреждения легких необходимо провести КТ исследования органов грудной клетки. Это необходимо как для наблюдения за динамикой так и для определения сегмента, где будет выполняться бронхоальвеолярный лаваж.

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

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

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

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

*Задачи врача – реаниматолога*

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

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

*Алгоритм действия врача при поступлении гематологического пациента в ОРИТ*

Перечень основных диагностических исследований (лабораторные):

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

Перечень основных диагностических исследований (инструментальные):

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

Манипуляции направленные на обеспечение жизнеподдержания, контроля состояния пациента с лейкозом:

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

Основные методики жизнеобеспечения:

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

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

Перечень основных медикаментозных препаратов, использующих в ОРИТ у пациентов с лейкозом:

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

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

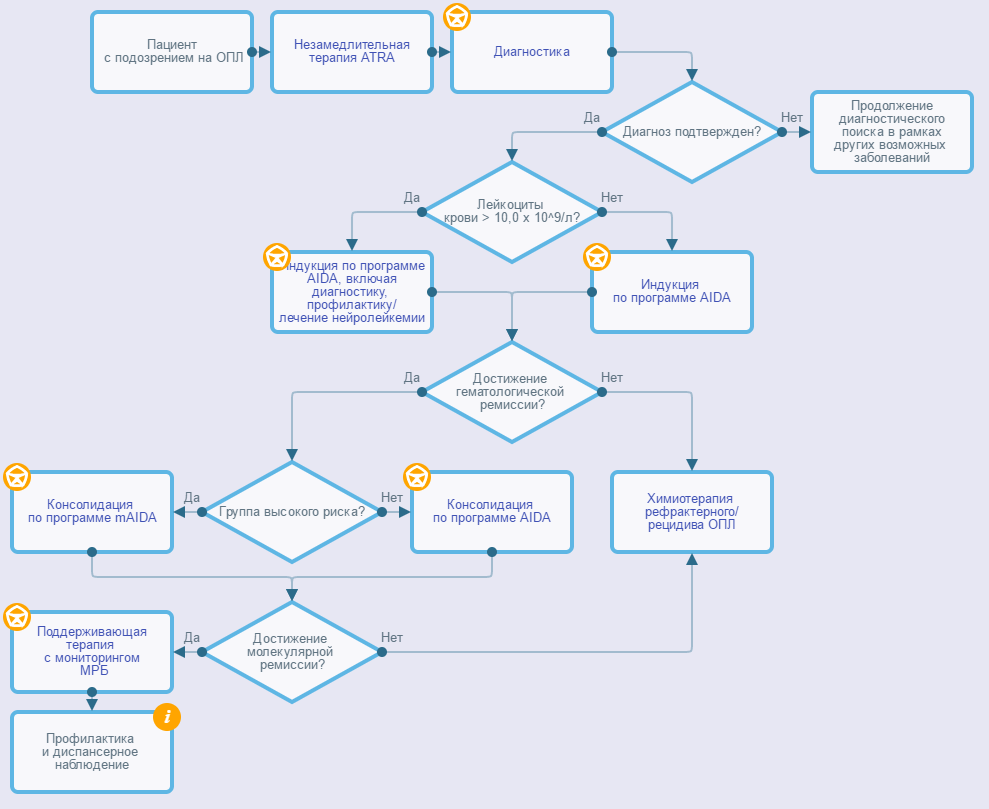
* трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови обычно проводится при снижении концентрации гемоглобина менее 60 г/л (у больных среднего возраста и без сопутствующей сердечной патологии; при наличии сердечно-сосудистой патологии и в пожилом возрасте трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови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

## Приложение А3.8 Профилактическая противорвотная терапия при лечении лейкоза

**Таблица 1.** Рекомендации по профилактической противорвотной терапии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Риск эметогенности** |  | |
| Высокий | Комбинация антагониста 5-HT3-рецепторов, дексаметазона\*\* и апрепитанта  Антагонист 5-HT3-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня):  • ондансетрон\*\* (перорально, 16–24 мг или в/в, 8–12 мг) | |
| • гранисетрон (перорально, 2 мг, или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг) | |
| • трописетрон (в/в, 2 мг);  • палоносетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг) | |
| • дексаметазон\*\* (перорально, 12 мг, или в/в, в 1-й день + перорально или в/в, 8 мг, во 2–3-й дни);  • апрепитант (перорально, 125 мг, в 1-й день, или перорально, 80 мг, во 2–3-й дни) | |
| Умеренный | Комбинация антагониста 5-HT3-рецепторов и дексаметазона\*\* (апрепитант может использоваться у отдельных пациентов, в зависимости от получаемого ими режима химиотерапии). | |
| 1-й день | 2–3-й дни |
| Антагонист 5-HT3-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня):  • ондансетрон\*\* (перорально, 16–24 мг, или в/в, 8–12 мг) | Антагонист 5-HT3-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня):  • ондансетрон\*\* (перорально, 16–24 мг, или в/в, 8–12 мг) |
| • гранисетрон (перорально, 2 мг, или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг) | • гранисетрон (перорально, 2 мг, или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг) |
| • трописетрон (в/в, 2 мг);  • палоносетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг);  • дексаметазон\*\* (перорально или внутривенно, 12 мг);  • апрепитант (перорально, 125 мг) | • трописетрон (в/в, 2 мг);  • палоносетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг);  • дексаметазон\*\* (перорально или в/в, 8 или 4 мг, 2 раза в сутки);  • апрепитант (перорально, 80 мг, если использовался в 1-й день) |
| Низкий | • дексаметазон\*\* (перорально или в/в, 12 мг) | |
| • прохлорперазин (перорально или в/в, 10 мг, каждые 4–6 ч);  • метоклопрамид\*\* (перорально или в/в, 10–40 мг, каждые 4–6 ч) | |
| Минимальный | Рутинная профилактическая терапия не требуется (следует рассмотреть вопрос об использовании антиэметиков, перечисленных для первичной профилактики тошноты/рвоты у пациентов низкого риска) | |

# Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Алгоритм ведения пациентов с ОПЛ на программе AIDA

# Приложение В. Информация для пациентов

Изменения в 2 хромосомах приводят к заболеванию, которое называется острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ). Почти во всех случаях ОПЛ происходит транслокация, т. е. перемещение части одной хромосомы на другую. Это хромосомы 15 и 17. В этом случае образуется поломка в хромосоме 15, которая образует разрыв в области расположенного на ней гена PML (ген промиелоцитарной лейкемии), и поломка в хромосоме 17, в результате которой образуется разрыв в области гена RARA (альфа-ген рецептора ретиноевой кислоты). В результате перемещения частей хромосом образуется слияние этих генов и формируется так называемый сливной ген PML. Этот аномальный ген кодирует образование протеина, который останавливает созревание предшественников зрелых миелоидных клеток крови и костного мозга на промежуточной стадии промиелоцита. Эта транслокация имеет обозначение t (15; 17).

Идентификация характерной транслокации как пускового механизма ОПЛ и развитие так называемой целенаправленной (таргетной) терапии привели к тому, что практически у всех пациентов, которым начальное лечение может быть реализовано в полном объеме, возможно достижение так называемой полной ремиссии, т. е. исчезновения всех симптомов лейкемии и восстановления нормального кроветворения. В результате целенаправленной терапии лейкемические бластные клетки могут созреть и в дальнейшем истощить свой потенциал неконтролируемого роста и погибнуть. Тем не менее на этой стадии все еще существует остаточная популяция лейкемических клеток, поэтому, если остановить лечение на этом этапе, заболевание рано или поздно обязательно рецидивирует, что сделает излечение почти невозможным. Следующие важные компоненты лечения ОПЛ должны быть также обязательно реализованы: консолидирующее и поддерживающее лечение. Последовательное выполнение всех компонентов лечения привело к тому, что сегодня 9 из 10 пациентов имеют реальную возможность достичь вероятности прожить без признаков болезни более 5–7 лет. Достижения в развитии биологических технологий привели к тому, что теперь целью детекции остаточной популяции лейкемических клеток является распознавание 1 патологической клетки приблизительно на 10–100 тыс. нормальных – это стало возможным с помощью технологии полимеразно-цепной реакции. В настоящее время так называемая молекулярная ремиссия ОПЛ является целью лечения пациентов с ОПЛ. Наряду с достижением молекулярной ремиссии (или молекулярного «ответа») важным компонентом наблюдения за больным является также регулярное исследование костного мозга методом полимеразно-цепной реакции в последующие этапы – молекулярный мониторинг минимальной остаточной (резидуальной) болезни.

В арсенале современной медицины есть все препараты для эффективного лечения ОПЛ.

Неотъемлемым компонентом лечения пациентов с впервые диагностированным ОПЛ является также сопроводительная трансфузионная терапия компонентами донорской крови, прежде всего свежезамороженной плазмой и концентратом тромбоцитов. Эти компоненты необходимы прежде всего в лечении так называемой коагулопатии ОПЛ – состояния, при котором происходят нарушения свертываемости крови, в которых имеется повышенный риск кровоизлияний в сочетании с возможностью также и тромботических осложнений.

В заключение следует сказать, что, хотя ОПЛ часто рассматривается в рамках так называемых миелоидных лейкозов, он лечится по несколько иным принципам, чем другие миелоидные лейкозы. Трансплантация костного мозга редко рассматривается как компонент лечения пациентов с впервые выявленным ОПЛ. В то же время трансплантация костного мозга может быть важным компонентом лечения рецидивов ОПЛ.

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

## Приложение Г1. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT

Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [131].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Факторы риска | Характеристика факторов риска | Баллы |
| Возраст | < 20 лет | 0 |
| 20–40 лет | 1 |
| > 40 лет | 2 |
| Статус заболевания1 | Ранний | 0 |
| Промежуточный | 1 |
| Развернутый | 2 |
| Время от постановки диагноза до ТГСК2 | < 12 мес | 0 |
| ≥ 12 мес | 1 |
| Донор | HLA-идентичный сиблинг | 0 |
| Неродственный донор | 1 |
| Пол донора и реципиента | Донор — женщина, реципиент —мужчина | 1 |
| Другие сочетания | 0 |
| 1 Не применяется у пациентов с АА.  Ранний — острый лейкоз в ПР1; МДС в ПР1 или без предшествующего лечения; ХМЛ в 1 хронической фазе; НХЛ нелеченная или в ПР1; ММ нелеченная или в ПР1.  Промежуточный — острый лейкоз в ПР2; ХМЛ за исключением хронической фазы 1 и БК; МДС в ПР2 или ЧР; НХЛ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания; ММ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания.  Развернутый — острый лейкоз в других стадиях кроме ПР1 и ПР2; ХМЛ в БК; МДС во всех других стадиях; НХЛ во всех других стадиях; ММ во всех других стадиях.  2 Не применяется у пациентов в ПР1. | | |

Пятилетняя летальность (%), связанная с трансплантацией, согласно шкале риска EBMT

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Баллы | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6–7 |
| ОМЛ | 14 | 20 | 25 | 30 | 36 | 40 | 41 |
| ОЛЛ | 15 | 23 | 24 | 30 | 40 | 47 | 53 |
| ХМЛ | 15 | 22 | 30 | 38 | 45 | 52 | 55 |
| АА | 18 | 26 | 40 | 49 | 52 | – | – |
| МДС | 25 | 28 | 30 | 35 | 38 | 46 | 50 |
| ММ | – | – | 29 | 35 | 40 | 42 | 52 |
| НХЛ | 15 | 24 | 28 | 30 | 34 | 36 | 38 |

## Приложение Г2. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI

Оценка трансплантационного риска проводится при первичном рассмотрении пациента в качестве кандидата на проведение алло-ТГСК и повторно не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [132,133].

|  |  |
| --- | --- |
| Статус | Баллы |
| Дыхательная система |  |
| ОФВ1 66–80% или одышка при небольшой физической нагрузке | 2 |
| ОФВ1 ≤ 65% или одышка в покое или потребность в кислородной поддержке | 3 |
| Сердечно-сосудистая система |  |
| Мерцательная аритмия или трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии | 1 |
| Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или фракция выброса менее 50% | 1 |
| Пороки сердца за исключением пролапса митрального клапана | 1 |
| ЖКТ |  |
| Хронический гепатит, билирубин до 1,5 норм или АЛТ либо АСТ до 2,5 норм | 1 |
| Цирроз, билирубин более 1,5 норм или АЛТ либо АСТ более 2,5 норм | 3 |
| Болезнь Крона или язвенный колит | 1 |
| Язвенная болезнь, требующая лечения | 2 |
| Нарушение обмена |  |
| Сахарный диабет, требующий лечения | 1 |
| Индекс массы тела > 35 кг/м2 | 1 |
| Неврологический статус |  |
| Транзиторная ишемическая атака или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе | 1 |
| Психический статус |  |
| Депрессия или тревога, требующие консультации психиатра или лечения | 1 |
| Мочевыделительная система |  |
| Концентрация креатинина сыворотки > 176 мкмоль/л, диализ или почечный трансплантат | 2 |
| Системные заболевания |  |
| Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит и другие болезни соединительной ткани, требующие лечения | 2 |
| Инфекции |  |
| Инфекционные осложнения, требующие терапии до и после трансплантации | 1 |
| Онкологические заболевания |  |
| Любые опухоли в анамнезе, кроме рака кожи (исключая меланому) | 3 |

Низкий риск — 0 баллов.

Промежуточный риск — 1–2 балла.

Высокий риск — 3–4 балла.

Крайне высокий — 5 и более баллов.

## Приложение Г3. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

*Название на русском:* Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы

*Оригинальное название:* The ECOG Scale of Performance Status

*Источник* *(официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):* Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–65

*Тип:* шкала оценки

*Назначение:* клиническая оценка общего состояния пациента

*Содержание и интерпретация:*

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

1. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-2)
2. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-3)
3. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-4)
4. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-5)
5. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-6)
6. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-7)
7. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-8)
8. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-9)
9. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-10)
10. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-11)
11. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-12)
12. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-13)
13. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-14)
14. Актуальность результатов исследований — 1 месяц. [↑](#footnote-ref-15)
15. Актуальность результатов исследований — 2 недели. [↑](#footnote-ref-16)