

|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Апластическая анемия** |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **D61.3, D61.8, D61.9** |
| Возрастная группа: **взрослые** |
|  |
| Год утверждения: |
| Разработчик клинической рекомендации: |
| * **Национальное гематологическое общество**   **Одобрены**  Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации \_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_ г. |
|  |

Оглавление

**Утверждены**

Национальным гематологическим обществом

\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_ г.

[Список сокращений 4](#_Toc85649716)

[Термины и определения 6](#_Toc85649717)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 7](#_Toc85649718)

[1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc85649719)

[1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc85649720)

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8](#_Toc85649721)

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 8](#_Toc85649722)

[1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8](#_Toc85649723)

[1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9](#_Toc85649724)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 9](#_Toc85649725)

[2.1 Жалобы и анамнез 10](#_Toc85649726)

[2.2 Физикальное обследование 11](#_Toc85649727)

[2.3 Лабораторные диагностические исследования 11](#_Toc85649728)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования 16](#_Toc85649729)

[2.5 Иная диагностика 18](#_Toc85649730)

[3.Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 34](#_Toc85649731)

[3.1 Консервативная терапия 36](#_Toc85649732)

[3.2 Хирургическое лечение 40](#_Toc85649733)

[3.3 Сопутствующая и сопроводительная терапия 41](#_Toc85649734)

[4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 44](#_Toc85649735)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 45](#_Toc85649736)

[6. Организация оказания медицинской помощи 46](#_Toc85649737)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 46](#_Toc85649738)

[7.1. Инфузионная терапия у гематологических пациентов 46](#_Toc85649739)

[7.2. Парентеральное питание у гематологических пациентов 50](#_Toc85649740)

[7.3. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов 59](#_Toc85649741)

[7.4. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга 78](#_Toc85649742)

[7.5. Обеспечение сосудистого доступа 88](#_Toc85649743)

[7.6. Спленэктомия у пациентов с гематологическими заболеваниями 101](#_Toc85649744)

[7.7. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии 110](#_Toc85649745)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 114](#_Toc85649746)

[Список литературы 115](#_Toc85649747)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 127](#_Toc85649748)

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 129](#_Toc85649749)

[Приложение А3.1. Протокол применения АТГ\*\* при АА № 1 [61] 129](#_Toc85649750)

[Приложение А3.2 Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток 130](#_Toc85649751)

[Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента 251](#_Toc85649752)

[Приложение В. Информация для пациентов 252](#_Toc85649753)

[Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 253](#_Toc85649754)

[Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 253](#_Toc85649755)

[Приложение Г2. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT 254](#_Toc85649756)

[Приложение Г3. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI 255](#_Toc85649757)

# Список сокращений

АА – апластическая анемия

АллоТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

АТГ – иммуногломулин антитимоцитарный\*\*

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВГН – верхняя граница нормы

ГАА-гепатитассоциированная апластическая анемия

Г-КСФ – колониестимулирующие факторы (L03AA по АТХ классификации)

ГФИ – гликозилфосфатидилинозитол

ИЛ – интерлейкин

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

ИФНγ – интерферон гамма\*\*

КИ – клинические исследования

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МДС – миелодиспластический синдром

МонАТ – моноклональные антитела

НАА – нетяжелая апластическая анемия

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

ОМЛ – острый миелобластный лейкоз

ПР – полная ремиссия

ПТИ – протромбиновый индекс

СТАА – сверхтяжелая апластическая анемия

СКК – стволовая кроветворная клетка

ТАА – тяжелая апластическая анемия

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ФНОα – фактор некроза опухоли α

Цс – циклоспорин\*\*

ЧР – частичная ремиссия

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

CD – кластеры дифференцировки

HLA – человеческие лейкоцитарные антигены

PIG-A – фосфатидилинозитолфосфат A

Th – Т-хелперы

Treg – Т-регуляторные клетки

NK – натуральные киллеры

FISH – флуоресцентная гибридизация in situ

# Термины и определения

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

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

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

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

**Ремиссия полная** – полная нормализация показателей гемограммы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Другие апластические анемии** (D61)

**D61.3** - Идиопатическая АА

**D61.8** - Другие уточненные АА

**D61.9** – апластическая анемия неуточненная

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

Приобретенная АА:

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

Выделяют следующие критерии тяжести приобретенной АА:

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

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

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

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

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

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

На клиническую картину АА, особенно при тяжелой и свехтяжелой форме заболевания, могут влиять клинические симптомы осложнений, в том числе, жизнеугрожающих, часто развивающихся у пациентов с АА как до начала лечения, так и в его процессе. К наиболее часто встречающимся осложнениям относятся бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, в том числе септический шок, почечная недостаточность, геморрагические осложнения, в том числе внутричерепные кровоизлияния и меноррагии, неврологические и психиатрические нарушения; на фоне терапии глюкокортикостероидами могут развиваться язвенная болезнь желудка и/или асептические остеонекрозы.

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

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

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

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

*Выделяют следующие критерии тяжести АА:*

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

*При определении тяжести АА учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения* [14,15].

## 2.1 Жалобы и анамнез

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

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

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

**Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА проведение осмотра врачом-гематологом [13].

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

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

* **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с АА при каждой консультации: физикальный осмотр (в том числе слизистой оболочки полости рта и миндалин), измерение роста и массы тела, температуры тела, оценка состояния костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, аускультация сердца и легких, пальпация периферических лимфоузлов, щитовидной железы и органов брюшной полости с целью оценки негематологических аномалий, которые могут указывать на наличие конституциональной АА [13,14,16].

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

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

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

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

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

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

* **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА, всем пациентам с установленной АА 2 раза в неделю до достижения ответа, в том числе перед каждым курсом терапии, а также при развитии геморрагического синдрома: анализ крови биохимический общетерапевтический (билирубин, мочевина, креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ)),для оценки общего состояния пациента, функций органов и систем, а также для контроля за осложнениями ИСТ [13,18].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА при первичном обследовании больного, до начала проведения специфической терапии, в том числе перед каждым курсом АТГ (по показаниям), а также в случае развития геморрагических осложнений на любом этапе наблюдения и лечения гематологического пациента выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) с исследованием следующих показателей: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме, исследование уровня фибриногена в крови [19,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

* **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА, а также получающим терапию (в особенности заместительную гемокомпонентную терапию) по поводу АА: исследование уровня ферритина в крови, комплекса исследований для диагностики железодефицитной анемии для оценки степени перегрузки железом [1,21].

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

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

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА, а также в процессе терапии АА каждые 6—12 месяцев до достижения ответа: получение цитологического препарата путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограммы) для оценки клеточного состава костномозгового кроветворения – исключения гемобластозов и поражения костного мозга метастазами солидных опухолей [22]

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

**Комментарии:** при АА пунктат КМ малоклеточный, определяется относительный лимфоцитоз, отсутствуют мегакариоциты. Пункция грудины может быть выполнена у пациентов с глубокой тромбоцитопенией без предварительной трансфузионной подготовки [23].

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ и молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом (FISH исследование на наличие моносомии 7) для дифференциальной диагностики с МДС [24–26].

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

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

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА, а также в процессе терапии АА каждые 6-12 месяцев до достижения ответа получение гистологического препарата костного мозга и выполнение патолого-анатомическое исследования биопсийного (операционного) материала костного мозга [12,13,27]

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

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на АА и с выявленным в пунктате костного мозга расширенным красным ростком цитохимическое исследование микропрепарата костного мозга [28–30].

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

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

**Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с выявленной АА каждые 6-12 мес. проводить иммунофенотипирование клеток периферической крови для диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии расширенной панелью маркеров, включая FLAER (флюоресцентно-меченый аэролизин) с целью выявления ПНГ-клона; определение активности лактатдегидрогеназы в крови с целью оценки клинико-лабораторных признаков гемолиза [10,31–33].

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

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

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

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

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

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

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

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА обследование на сифилис, ВИЧ, вирусные гепатиты, герпес-вирусы для исключения сопутствующей патологии или осложнений [12,34]:
  1. Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) иммуноферментным методом (ИФА) в крови) или определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови;
  2. Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus HIV 2*) в крови;
  3. Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (*Hepatitis B virus*) в крови и определение антител к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови;
  4. Определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови; определение антител к вирусу герпеса человека 6 типа (Herpes-virus 6) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови.

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

* **Рекомендуется** пациентам с АА, которым планируется ИСТ, при госпитализации микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева [12].

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

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

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА с геморрагическим синдромом для определения конкретного нарушения, вследствие которого появились геморрагические проявления, выполнение следующих исследований [19,20]:
  1. Исследование уровня гомоцистеина в крови – по показаниям.
  2. Для верификации диагноза антифосфолипидного синдрома (АФС) необходимо, определение содержания антител к кардиолипину в крови; определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови с повторным их исследованием через 12 недель – по показаниям.
  3. Тромбоэластография – по показаниям.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

* **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике АА, а также на протяжении всего периода проведения иммуносупрессивной терапии и при появлении показаний, выполнить электрокардиографию (ЭКГ) для уточнения функции сердца и выявления возможных противопоказаний для специфического лечения. [12].

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

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

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

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

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

**Комментарии:** с целью определения инфекционных очагов мелкого калибра, не визуализируемых при рентгенографии в соответствии алгоритмами, представленными в Приложении А.

* **Рекомендуется** всем пациентам, обследуемым по поводу АА, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), почек, органов малого таза (комплексное) у женщин старше 18 лет и ультразвуковое исследование предстательной железы у мужчин после 40 лет, ультразвуковое исследование периферических и внутрибрюшных лимфоузлов для выявления сопутствующей патологии [12].

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

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

* **Рекомендуется** всем пациентам, обследуемым по поводу АА эхокардиографию (ЭХО-КГ) для выявления сопутствующей патологии [12].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА с геморрагическим синдромом для уточнения его распространенности и тяжести по показаниям выполнение одного или нескольких из следующих исследований (в зависимости от локализации геморрагий) [19,20]:
  1. эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС);
  2. колоноскопия;
  3. бронхоскопия;
  4. ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное), мочевыводящих путей, забрюшинного пространства, органов малого таза (комплексное), суставов (при наличии гемартрозов);
  5. компьютерная томография (КТ) органов грудной полости, головного мозга, органов брюшной полости;
  6. магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки, головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, суставов, мягких тканей.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

## 2.5 Иные диагностические исследования

*У пациентов с АА, особенно при тяжелой и свехтяжелой форме заболевания, часто могут развиваться осложнения, в том числе, жизнеугрожающие, требующие проведения диагностических исследований и лечения непосредственно в гематологическом отделении, в процессе диагностики и лечения АА, в связи с особенностями подходов, применяемых в гематологии.*

* **Рекомендуется** всем пациентам старше 18 лет при диагностике АА: определение содержания в крови антинукеарных антител, антител к двуспиральной (нативной) ДНК для исключения системных коллагенозов [13].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с рефрактерным к ИСТ течением АА: исследование клеток крови для определения кариотипа методом дифференциальной окраски хромосом при различных генетических нарушениях с целью исключения генетических аномалий, характерных для конституциональных форм АА [25].

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

* **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на конституциональную АА: проведение теста на ломкость хромосом с использованием бифункционального алкилирующего агента (диэпоксибутан) для исключения анемии Фанкони и секвенирования панели генов анемии Фанкони и врожденного дискератоза [13,35].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* **Рекомендуется** пациентам АА на фоне программной иммуносупрессивной терапии проведение диагностики осложнений иммуносупрессивной терапии (аллергологические и анафилактические реакции во время введения АТГ\*\* и сывороточная болезнь) [12,13].

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

**Комментарии:** *основные осложнения терапии АТГ: аллергологические и анафилактические реакции во время введения АТГ\*\* и сывороточная болезнь. Аллергические и анафилактические реакции: озноб, лихорадка, эритематозная или уртикарная сыпь встречаются у 30—60% пациентов. В этих случаях увеличивают дозы вводимых глюкокортикоидов и антигистаминных средств системного действия (блокаторов Н1-рецепторов) для системного применения в 1,5—2 раза и, по возможности, продолжают введение #АТГ\*\*.*

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

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

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

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

*Основные осложнения терапии циклоспорином\*\**

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

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

***Диагностика инфекционных осложнений.***

* **Рекомендуется** пациентам АА при развитии инфекционных осложнений соблюдать диагностический алгоритм верификации очагов инфекции применительно к пациентам в состоянии глубокой нейтропении [12,13].

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

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

*К особенностям инфекционных осложнений, регистрируемых при АА, относят высокую частоту выявления возбудителя (микробиологически подтвержденные инфекции составляют до 75%) и преобладание смешанной микрофлоры в этиологии инфекционного процесса. Инфекции, вызванные разными микроорганизмами, могут регистрироваться как на «старте» возникновения инфекционных осложнений, так и возникать последовательно в процессе терапии этих осложнений. Первым симптомом инфекции является лихорадка. Лихорадка при гранулоцитопении (нейтропении) расценивается как инфекционная, если температура тела поднимается выше 380С, сохраняется в течение 2 часов и не связана с введением пирогенных препаратов.*

*Самыми частыми инфекционными осложнениями, развивающимися на фоне приема Цс\*\*, являются пневмоцистная пневмония и герпетические инфекции. Поражение легких, вызванное данными микроорганизмами, диагностируется при проведении бронхоальвеолярного лаважа с использованием комплекса исследований, включающего иммуноферментный метод и ПЦР* [12,36]

* **Рекомендуется** пациентам АА при развитии фебрильной лихорадки соблюдать диагностический алгоритм верификации возбудителя применительно к пациентам в состоянии глубокой нейтропении [12,13].

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

**Комментарии:** *основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений у гематологических пациентов, является нейтропения. (нейтрофилы < 0,5 х 109/л) или лейкопения (лейкоциты ≤ 1,0 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.*

*Этиологическая структура возбудителей у гематологических пациентов 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 [75]. 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. aeruginosa 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].*

*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.*

* **Рекомендуется** во всех случаях вероятного или установленного инфекционного процесса у пациентов АА активно проводить диагностику, направленную на выявление как очагов инфекции, так и этиологических агентов [12,13].

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

**Комментарии:** *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).*

* **Рекомендуется** у пациентов АА с температурой ≥38°С или наличии септикопиемических очагов на коже проводить микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность с использованием автоматического анализатор для гемокультур [12,13].

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

**Комментарии:** *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.*

* **Рекомендуется** у пациентов АА при наличии клинических симптомов инфекции мочевыводящих путей, лейкоцитурии, температуры более 5 дней в период нейтропении проведение микробиологического (культурального) исследования мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева [12,13].

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

**Комментарии:** *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.*

* **Рекомендуется** у пациентов АА при наличии симптомов менингита, «мозговой» симптоматики на фоне фебрильной нейтропении, обнаружении очага (очагов) в головном мозге при компьютерной томографии/спиральной компьютерной томографии (КТ/СКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) проведение микроскопического исследования спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на криптококк (Cryptococcus neoformans), определение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на пневмококк (Streptococcus pneumoniae) (при наличии цитоза), молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на гемофильную палочку (Haemophilus influenzae) (при наличии цитоза), микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на менингококк (Neisseria meningitidis) (при наличии цитоза), Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на Streptococcus agalactiae (SGB) (при наличии цитоза), определение ДНК токсоплазмы (Toxoplasma gondii) в спинномозговой жидкости методом ПЦР (при наличии очагов в головном мозге) [12,13].

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

* **Рекомендуется** у пациентов АА при наличии диареи исследование кала на наличие токсина клостридии диффициле (Clostridium difficile), если результат этого теста оказывается отрицательным, проводят микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [12,13].

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

**Комментарии:** *у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией и отсутствием положительной гемокультуры эти микроорганизмы могут быть причиной инфекции.*

* **Рекомендуется** у пациентов АА при наличии признаков стоматита (мукозита) проведение микробиологического исследования мазка со слизистой оболочки носоглотки [12,13].

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

**Комментарии:** *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.*

* **Рекомендуется** у пациентов АА 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, а также в качестве скрининга в группе высокого риска развития инфекций при поступлении в стационар, затем каждые 7 дней до восстановления гранулоцитов в крови или лейкоцитов >1,0 × 109/л проведение микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы и на грибы рода кандида (Candida spp.) [12,13].

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

**Комментарии:** *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.*

* **Рекомендуется** у пациентов АА при наличии некроза слизистой оболочки носового хода выполнение микробиологического (культурального) исследования носоглоточных смывов на мицелиальные грибы и молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носоглотки на Staphylococcus aureus у больных с пиодермией [12,13].

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

* **Рекомендуется** у пациентов АА при наличии септикопиемических очагов кожи (инфильтраты в дерме любых размеров, возникшие при гипертермии) или других образований на коже проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала кожи, молекулярно-биологического исследования отделяемого пораженных участков кожи на Pseudomonas aeruginosa, молекулярно-биологическое исследование отделяемого пораженных участков кожи на Streptococcus pyogenes (SGA), молекулярно-биологического исследования отделяемого пораженных участков кожи на метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные Staphilicoccus aureus, метициллин-резистентные Staphilicoccus spp., микробиологического (культурального) исследования соскоба с кожи на грибы (дрожжевые, плесневые, дерматомицеты), микробиологического (культурального) исследования отделяемого высыпных элементов кожи на чувствительность к антибактериальным и противогрибковым препаратам, микробиологического (культурального) исследования пунктата пролежня кожи на микобактерий туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis complex) [12,13].

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

* **Рекомендуется** у пациентов АА при наличии изменений в легких выполнение бронхо-альвеолярного лаважа, цитологические исследование лаважной жидкости, микроскопическое исследование лаважной жидкости, микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные), молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на Pneumocystis jirovecii, молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважнои жидкости на Mycobacterium tuberculosis complex (микобактерии туберкулеза), определение ДНК Mycoplasma pneumoniae в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, определение ДНК Chlamydophila pneumoniae в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР [12,13].

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

* **Рекомендуется** у пациентов АА определение антигена возбудителя легионеллеза *Legionella pneumophila* в моче при наличии пневмонии с очагами консолидации [12,13].

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

* **Рекомендуется** у пациентов АА в период нейтропении если не проводится профилактики противогрибковыми препаратами, активными в отношении плесневых грибов; при клинико-радиологических признаках, подозрительных в отношении инвазивного аспергилеза, независимо от нейтропении исследование антигена Aspergillus (галактоманнан) в сыворотке крови, в жидкости БАЛ в качестве мониторинга [12,13].

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

**Комментарии:** *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].*

* **Рекомендуется** у пациентов АА с длительной (более 7-10 дней) персистирующей температурой исследование антигена Candida (маннан) и антител Candida (антиманнан) в сыворотке крови при выявлении множественных очагов в печени и/или селезенке для исключения гепатолиенального кандидоза или предполагаемый инвазивного кандидоза [12,13].

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

**Комментарии:** *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.*

* **Рекомендуется** у пациентов АА с подозрением на инфекцию, вызванную криптококком, определение антигена криптококка (Cryptococcus neoformans) в крови [12,13].

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

**Комментарии:** *пациенты с АА составляют группу риска возникновения этой инфекции в связи с Т-клеточным иммунодефицитом. 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).*

* **Рекомендуется** у пациентов АА при подозрении на пневмонию, возникшую амбулаторно, определение антител классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии пневмонии (Chlamydia pheumoniae) в крови и определение антител классов M, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (Mycoplasma pneumoniae) в крови [12,13].

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

* **Рекомендуется** у пациентов с АА при наличии аускультативных признаков пневмонии; персистирующей фебрильной нейтропении от 3 дней и более, независимо от физикальной картины в легких; для контроля выявленных изменений в легких через 7-14 дней в зависимости от состояния больного и диагностированной инфекции – повторное проведение КТ органов грудной полости [12,13].

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

**Комментарии:** *КТ во всех случаях проводят без предварительной прицельной рентгенографии органов грудной клетки. Прицельная рентгенография органов грудной клетки относится к малоинформативным методам исследования у гематологических пациентов, предпочтительно для диагностики инфекционных осложнений применять КТ.*

* **Рекомендуется** у пациентов АА с подозрением на инфекционный процесс повторное проведение УЗИ, КТ или МРТ органов брюшной полости для уточнения локализации инфекционного процесса по клиническим показаниям [12,13].

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

**Комментарии:** *клиническими показаниями являются: сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°С), особенно у больных вне лейкопении (для диагностики гепатолиенального кандидоза); при диагностированном 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.*

* **Рекомендуется** у пациентов АА с симптомами поражения центральной нервной системы (ЦНС) или с подозрением на инвазивный аспергиллез легких/околоносовых пазух или мукормикоз повторное проведение КТ или МРТ головного мозга для исключения инфекционного поражения головного мозга или диссеминации. [12,13].

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

* **Рекомендуется** у пациентов АА с подозрением на бактериальный эндокардит проведение ЭхоКГ, включая чрезпищеводную ЭхоКГ [12,13].

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

**Комментарии:** *особенно важными данные исследования являются в случае микробиологически подтвержденной инфекции, вызванная S.Aureus и длительной (более 10-14 дней) персистирующей гипертермии, особенно у больных вне лейкопении Чрезпищеводную ЭхоКГ назначают при сохраняющейся гипертермии и отрицательных результатах ЭхоКГ.*

* **Рекомендуется** у пациентов АА при наличии признаков инфекции (лихорадка больше 38 градусов) определение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в крови, качественное исследование [12,13].

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

**Комментарии***: HSV вызывают у пациентов гематологическими заболеваниями прежде всего повреждение слизистых оболочек (мукозиты), чаще HSV 1 тип.*

* **Рекомендуется** у пациентов АА при наличии признаков инфекции (лихорадка больше 38 градусов) молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus), определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование [12,13].

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

* **Рекомендуется** у пациентов АА при наличии признаков инфекции (лихорадка больше 38 градусов) проведение молекулярно-биологического исследования периферической и пуповинной крови на вирус герпеса 6 типа (HHV6), Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус герпеса 6 типа (HHV6) (при подозрении на нейроинфекцию) [12,13].

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

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

***Диагностика иных осложнений***

* **Рекомендуется** пациентам с АА с подозрением на язвенное поражение ЖКТ выполнение эзофагодуоденоскопии, при необходимости с биопсийным исследованием и тестом на наличие H. Pylori [12,13].

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

**Комментарии:** *формирование язв ЖКТ может проявляться диспепсическими явлениями и абдоминальными болями, но нередко протекает и бессимптомно, манифестируя кровотечением или перфорацией.*

* **Рекомендуется** пациентам с АА при подозрении на асептический некроз головок бедренных костей проведение рентгенографии костей таза в прямой проекции и/или МРТ тазобедренных суставов [12,13].

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

**Комментарии:** *характерным признаком асептического некроза головки бедренной кости является наличие географической формы тонкой линии остеосклероза, которая формируется при прорастании костной ткани из непораженного участка в очаг остеонекроза. При секвестрировании выявляется полоска просветления по форме очага. Рентгенография и МРТ костей и суставов используются также при планировании оперативных вмешательств на поздних стадиях остеонекроза при развитии деформации суставного отдела длинной трубчатой кости. Дополнить инструментальную диагностику может двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, которая позволяет выявить проявления системного остеопороза и состояние костной ткани в области установленных имплантов, если пациентам выполнялось эндопротезирование суставов.*

* **Рекомендуется** пациентам АА при подозрении на развитие асептического некроза головки бедренной кости выполнение исследования маркеров костного метаболизма (исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня кальция в моче, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня 1,25-OH витамина Д в крови, исследование уровня дезоксипиридинолина в моче, исследование уровня остеокальцина в крови [12,13].

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

**Комментарии:** *исследуемые маркеры могут помочь в определении тактики дальнейшего сопроводительного лечения и назначении специфической терапии остеопороза*

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

*Программа лечения взрослых пациентов с апластической анемией — это комбинированная иммуносупрессивная терапия, проводимая с использованием двух основных препаратов, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием: АТГ\*\* и #циклоспорин\*\*, и/или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)* [12,37–39]

*Современная патогенетическая терапия пациентов с апластической анемией может включать кроме препаратов с иммуносупрессивным действием (АТГ\*\*, циклоспорин\*\*) лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения и одновременное подавление активации цитотоксических клеток. Многочисленными клиническими исследованиями было показано значительное улучшение гематологических показателей под влиянием элтромбопага\*\** [39,40]*. Элтромбопаг\*\* по механизму действия является агонистом тромбопоэтиновых рецепторов, которые локализуются не только на мегакариоцитах, но и на стволовых клетках крови. Элтромбопаг\*\* связывается с трансмембранным доменом тромбопоэтиновых рецепторов, не конкурируя с эндогенным тромбопоэтином, и обладает иммуномодулирующими свойствами посредством активации Т-регуляторных клеток. Кроме того элтромбопаг\*\* обладает хелаторной активностью и способствует выведению токсического железа из клеток печени, сердца и других внутренних органов при перегрузке железом у пациентов с АА, зависимых от трансфузий донорских эритроцитов* [41]*. Клиническое использование элтромбопага\*\* может сопровождаться моно-, би-, трехлинейным гематологическим ответом у пациентов с рефрактерной апластической анемией, а его использование в программах комбинированной терапии апластической анемии достоверно повышает частоту достижения полного ответа и общую выживаемость пациентов* [39]*. Программа лечения может включать и другие терапевтические воздействия, в частности хелаторную терапию, а также спленэктомию* [2,12,42]*. Огромную роль в реализации программы лечения больных апластической анемией играет заместительная гемотрансфузионная терапия: трансфузии донорских клеток крови (эритроцитная взвесь и тромбоконцентраты)* [12,17,23]*.*

*ТГСК в рамках алгоритма лечения пациентов с АА занимает определенное место: наличие HLA-идентичного родственного донора, молодой возраст, короткий гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания — условия, при которых ТГСК может рассматриваться как терапия выбора (терапия 1 линии)* [43]*. Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием родственного донора костного мозга у большинства взрослых больных. Тем не менее, ТГСК в настоящее время рассматривается как терапия выбора на первом этапе лечения молодых больных тяжелой апластической анемией, имеющих HLA-идентичного родственного донора костного мозга* [44,45]*. Поэтому, уже при диагностировании АА необходимо выполнение HLA-типирования пациентов и поиск возможного родственного донора. Абсолютным показанием к проведению ТГСК при АА на любом этапе течения болезни является выявление при цитогенетическом исследовании неблагоприятных хромосомных аберраций и, прежде всего, моносомии 7 хромосомы, свидетельствующие о прогрессии в МДС или ОМЛ.*

*Совершенствование иммуносупрессивной терапии, реализация программы на ранних этапах течения болезни позволили значительно повысить эффективность лечения апластической анемии: вероятность длительной выживаемости пациентов с апластической анемией возросла до 80 - 90%* [46,47]*. Эффективность лечения в первую очередь зависит от своевременной диагностики апластической анемии, от тяжести заболевания, от возраста пациента, сопутствующей патологии и возможности проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии или ТГСК уже на первых этапах лечения* [12,17,48,49]*. Использование при лечении пациентов апластической анемией глюкокортикоидов как основного метода терапии, неконтролируемой длительной монотерапии циклоспорином\*\* (более 6 месяцев) и необоснованное применение колониестимулирующих факторов создают неблагоприятные условия для начала комбинированной иммуносупрессивной терапии и ухудшают ее эффективность* [12,13]*.*

*Анализ эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии взрослых пациентов с апластической анемией, представленный в систематических обзорах клинических исследований в 2010—2019 гг., посвященных проблеме лечения пациентов с апластической анемией, позволяет рекомендовать разработанный алгоритм лечения как основной протокол иммуносупрессивной терапии взрослых пациентов с апластической анемией* [13,27,37,50,51]*.*

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

## 3.1 Консервативная терапия

* **Рекомендуется** пациентам с АА моложе 40 лет и наличием HLA-идентичного родственного донора проведение трансплантации костного мозга (аллоТГСК) в первой линии терапии для достижения излечения, при отсутствии клинических противопоказаний как у пациента, так и у донора [43].

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

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

* **Рекомендуется** пациентам с АА без родственного HLA-идентичного донора проведение курса терапии лошадиным АТГ\*\* в/в в сочетании с #циклоспорином\*\* в дозе 5-10 мг/кг/сутки [12,13,44,45,52]

Доза лошадиного #АТГ\*\* составляет 20 или 40 мг/кг/сутки (что соответствует отечественным и мировым протоколам лечения), при продолжительности курса 5 и 4 дня соответственно, включает непрерывное введение суточной дозы препарата 12-ти часовой инфузией. #АТГ\*\* должен назначаться в рамках Протокола *№1 (см. Приложение А3)* [12,13,17,37,50,53,54]

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

**Комментарии:** Учитывая данные многоцентровых исследований, демонстрирующих терапевтический эффект лошадиного #АТГ\*\*, превосходящий кроличий, представленные рекомендации включают лишь протокол лечения лошадиным АТГ\*\* [55].

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

* **Рекомендуется** пациентам, которым проводится курс АТГ\*\* (лошадиного), проведение сопроводительной терапии в возрастных дозировках, включающей профилактику инфекционных осложнений в соответствии с зарегистрированными показаниями (ко-тримоксазол\*\*, флуконазол\*\*, ацикловир\*\*), профилактику развития аллергических реакций, в том числе и сывороточной болезни [12,36].

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

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

* **Рекомендуется** пациентам с АА без родственного HLA-идентичного донора или старше 40 лет длительная терапия #циклоспорином\*\* [56,57]***.***

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

**Комментарии**: #*циклоспорин*\*\*, назначается с 14 дня курса АТГ\*\* в зависимости от функции почек и эффективности контроля артериального давления. Начальная доза препарата — 5 мг/кг в сутки внутрь или в/в. У пациентов старше 60 лет стартовая доза может быть снижена до 3 мг/кг в сутки. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от индивидуальной фармакокинетики и индивидуальной переносимости препарата. Целевая резидуальная (то есть взятая перед приемом) концентрация циклоспорина\*\* в цельной крови составляет 200-400 нг/мл. При развитии почечной токсичности (повышение мочевины и креатинина), неконтролируемой двумя препаратами артериальной гипертензии и печеночной токсичности циклоспорин\*\* останавливается полностью, независимо от дозы и концентрации в крови. После полного купирования токсичности циклоспорина\*\* возобновляется в суточной дозе, равной ½ дозы на которой развилась токсичность. При повышении уровня циклоспорина\*\* в плазме выше 400 нг/мл проводится снижение суточной дозы для вхождения в терапевтических коридор. Средняя суточная доза циклоспорина\*\* на протяжении курса лечения определяется переносимостью и уровнем достигнутой концентрации. Не рекомендуется повышать дозу до терапевтической при плохой переносимости. Терапия #циклоспорином\*\* продолжается 2 года с медленной отменой.

* **Рекомендуется** применение хелаторной терапии деферазироксом\*\* у пациентов с АА и наличием хронической посттрансфузионной перегрузки железом в начальной дозе 10 мг/кг/сутки внутрь, с дальнейшим постепенным увеличением дозы при неэффективности до 28 мг/кг/сутки и отсутствии признаков токсичности для купирования перегрузки железом [42].

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

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

* **Рекомендуется** пациентам c рефрактерной АА проведение терапии элтромбопагом\*\* в дозе до 150 мг/сут в течение 6 месяцев и более при достижении гематологического эффекта [58].

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

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

* **Рекомендуется** рефрактерным пациентам проведение повторного курса терапии лошадиным АТГ\*\* через 3-6 месяцев при отсутствии эффективности после 1-го курса. В некоторых случаях может быть обсужден вопрос о возможности проведения cочетанной терапии с элтромбопагом\*\* в первой линии [52,59].

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

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

* Пациентам с констатированной рефрактерностью к 1-му курсу терапии АТГ\*\* **рекомендуется** консультация в трансплантационном центре с целью оценки возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток крови или костного мозга от неродственного или гаплоидентичного донора [60].

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

* **Рекомендуется** пациентам с циклоспоринзависимым рецидивом (развитием рецидива на фоне постепенного снижения дозы или сразу после полной отмены - возобновление терапии #циклоспорином\*\* в прежней дозе в соответствии с зарегистрированными показаниями даже при отсутствии трансфузионной зависимости [12,52].

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

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

* **Рекомендуется** пациентампри развитии рецидива АА проведение повторного курса лошадиного АТГ\*\* в прежнем режиме дозирования [2,52].

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

* **Не рекомендуется** пациентам с АА проведение монотерапии глюкокортикоидами [12,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии: *монотерапия глюкокортикоидами не является патогенетической для АА.***

* **Рекомендуется всем пациентам с АА при наличии показаний проведение** заместительной трансфузионной терапии компонентами крови для купирования анемического и геморрагического синдромов (см. раздел 7.3 данных рекомендаций) [12,13,23] .

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

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

*Тактика использования компонентов крови зависит от этапа ИСТ.*

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

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

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

* **Рекомендуется всем пациентам с АА проведение премедикации перед трансфузиями донорских компонентов крови #кальция глюконатом\*\* 5-10 мл раствора 100 мг/мл, в сочетании с** противоаллергическими средствами (блокаторами Н1-гистаминовых рецепторов)  **в соответствии с зарегистрированными показаниями [12].**

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

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

## 3.2 Хирургическое лечение

* **Рекомендуется проведение лапароскопической спленэктомии рефрактерным пациентам после неэффективной ИСТ в сочетании с элтромбопагом\*\* и отсутствии возможности проведения трансплантации костного мозга от альтернативного донора** а так же в ряде случаев необходимости проведения дифференциальной диагностики (см. Приложение 3.8) **[12].**

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

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

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

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

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

## 3.3 Сопутствующая и сопроводительная терапия

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА на фоне курса терапии АТГ\*\* проведение профилактики язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [12].

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

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

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

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

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА на фоне курса терапии АТГ\*\* проведение профилактики бактериальной инфекции [12,64].

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

**Комментарии:** *перед назначением фторхинолона для профилактики необходимо исследовать мазок со слизистой прямой кишки, исследование повторяют каждые 7 дней. Профилактику отменяют при назначении антибактериальных препаратов системного действия по поводу лихорадки в период нейтропении. Для профилактики используют фторхинолоны, например ципрофлоксацин\*\* по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА на фоне курса терапии АТГ\*\* проведение профилактики пневмоцистной пневмонии [12,64].

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

**Комментарии:** *препаратом выбора для профилактики пневмоцистной пневмонии является ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм]\*\*, назначают по 480 мг ежедневно. Использование ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм]\*\* ежедневно одновременно предупреждает инфекции, вызываемые Toxoplasma gondii, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides. Пациенты, инфицированные Pneumocystis jirovecii, не должны находиться в одной палате с другими иммунокомпрометированными пациентами.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА на фоне курса терапии АТГ\*\* проведение первичной противогрибковой профилактики противогрибковыми препаратами для системного применения [12,64].

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

**Комментарии:** *противогрибковые препараты для системного применения назначают за 2 дня до введения АТГ (в день назначения преднизолона).*

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА, имевшим в анамнезе инвазивный микоз, вызванный плесневыми грибами (инвазивный аспергиллез, мукормикоз и др.), а также диссеминированный инвазивный кандидоз (инвазия в органы), проведение вторичной противогрибковой профилактики [12,64].

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

**Комментарии:** *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 иммунодепрессантов.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с АА проведение профилактики вирусных инфекций во время проведения курса АТГ\*\* [12,64].

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

**Комментарии:** *противовирусную профилактику применяют в течение 3-5 недель. Перевод с пероральной на внутривенную форму проводят у больных с мукозитом.*

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

*Cпециальных методов реабилитации при АА не существует. Реабилитация пациентов с АА должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Объем медицинской реабилитации разрабатывается индивидуально для каждого пациента врачом-реабилитологом при участии врача-гематолога. Кроме этого, программа реабилитации должна учитывать социальные и психологические проблемы пациента и включать социальных работников и медицинских психологов. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.*

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

*Методов профилактики АА в настоящее время не существует.*

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

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

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

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

6. Организация оказания медицинской помощи

**Показания для плановой госпитализации:**

1) Проведение курса терапии АТГ\*\*;

2) Проведение трансплантации костного мозга;

3) Профилактические трансфузии донорских компонентов крови

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

5) Плановое хирургическое вмешательство

**Показания для экстренной госпитализации:**

1) Развитие инфекционных и/или геморрагических осложнений;

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

**Показания к выписке пациента из стационара:**

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

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

3) Выполненный комплекс диагностических мероприятий

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

## 7.1. Инфузионная терапия у пациентов с АА

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

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

*Виды инфузионных растворов*

Кристаллоиды и коллоиды – два основных типа растворов, которые используются для ИТ в медицине. Кристаллоиды (АТХ B05BB – растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) – это растворы солей и глюкозы, которые могут легко премещаться за пределы сосудистого русла посредством диффузии в отличие от коллоидов, представляющие собой растворы крупных молекул (гидроксиэтилкрахмала\*\* (ГЭК), альбумина человека\*\*), благодаря которым после инфузии преимущественно остаются в русле и увеличивают коллоидно-осмотическое давление, тем самым удерживая жидкость в просвете сосуда. Однако коллоидные растворы (АТХ В05АА – кровезаменители и препараты плазмы крови, в частности растворы ГЭК\*\* первого и второго поколения) обладают более широким спектром побочных эффектов: нефротоксичность, способность вызывать гипокоагуляцию. Поэтому высокая способность удерживать жидкость в сосудистом русле в сочетании с потенциальной опасностью у коллоидов против низкой коллоидно-осмотической способности и относительной безопасности кристаллоидов являются предметом спора в выборе наилучшего типа раствора для инфузии. Но коллоиды и кристаллоиды не являются взаимоисключающими растворами, а используются в различных клинических ситуациях. Преимущественно для поддерживающей ИТ и при коррекции *дегидратации* в результате потери жидкости с перспирацией, лихорадкой, диареей, когда обезвоживаются все жидкостные пространства организма (сосудистое русло, интерстиций, внутриклеточная жидкость) используют сбалансированные кристаллоидные растворы. В экстренных ситуациях, например при массивном кровотечении (*гиповолемия*), когда требуется быстрое восполнение объема циркулирующей крови для поддержания гемодинамики и, соответственно, доставки кислорода тканям, используют комбинацию коллоидных и кристаллоидных растворов.

*Изотонический 0,9% раствор натрия хлорида\*\* (0,9% NaCl),* который исторически принято было называть физиологическим, таковым не является. Это связано с его высокой концентрацией ионов натрия 154 ммоль/л и хлорида 154 ммоль/л, что выше, чем в плазме здорового человека (см. таб. 1), и с отсутствием буфера. Поэтому инфузия изотонического раствора натрия хлорида\*\* может привести к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу с развитием хлорид-индуцированного спазма почечных капилляров с последующей острой почечной недостаточностью [65,66].

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

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

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

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

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

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

Таблица 1. Кристаллоидные растворы (АТХ B05BB – Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Компоненты** | **Плазма** | **0,9% NaCl\*\*** | **Натрия лактата раствор сложный\*\* [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид+Натрия лактат]** | **Калия хлорид+Магния хлорид+Натрия ацетат+Натрия глюконат+Натрия хлорид** |
| Натрий (ммоль/л) | 135-145 | 154 | 130 | 140 |
| Хлорид (ммоль/л) | 98-106 | 154 | 109 | 98 |
| Калий (ммоль/л) | 3,5-5,0 | - | 4 | 5 |
| Кальций (мг/дл) | 3,0-4,5 | - | 4 | - |
| Магний (ммоль/л) | 0,7-1,2 | - | - | 3 |
| Буфер (ммоль/л) | HCO-3  (22-28) | - | Лактат (28) | Ацетат (27)  Глюканат (23) |
| Осмолярность (мОсм/л) | 290 | 308 | 273 | 295 |

*Показания к проведению инфузионной терапии*

Основные показания для инфузионной терапии у пациентов с АА:

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

*Выбор инфузионных растворов* [67]

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

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

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

Объем инфузионной терапии определяется клиническими показаниями.

*Алгоритм действия врача*

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

## 7.2. Парентеральное питание у гематологических пациентов

Химиотерапевтическое лечение гематологических пациентов ассоциировано с развитием цитостатического поражения эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с тяжёлым эмитическим синдромом, который часто делает невозможным проведение традиционного перорального или энтерального питания и приводят к тяжелым метаболическим нарушениям и выраженной мальобсорбции. При развитии жизнеугрожающих состояний проведение перорального питания иногда технически не выполнимо. Потребность же в нутритивной поддержке в период лечения гематологических заболеваний, особенно гемобластозов, возрастает. Это связано с катаболическими процессами, активированными опухолевыми цитокинами, системным воспалительным ответом с лихорадкой. Таким образом, развивается истощение организма, связанное с одной стороны с повышенными потребностями в энергии на фоне опухолевого процесса и с другой стороны, ассоциированные с лечением поражения ЖКТ, ограничивают поступление питательных веществ в организм больного.

Дефицит питания на разных стадиях лечения гематологических заболеваний (например, индукционноя химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК)) негативно сказывается на исходах лечения. Так, пациенты с острым миелоидным лейкозом с признаками нутритивного дефицита характеризуются более длительной госпитализацией во время индукции ремиссии и имеют более низкую 12 – месячную общую выживаемость в сравнении с больными без признаков истощения, 39 дней и 31 день, 58,3% и 89,9% (p<0.05) соответственно. Пациенты с острым лимфобластным лейкозом с дефицитом массы тела также находятся в стационаре дольше во время индукции ремиссии по сравнению с больными в нормальном метаболическом статусе.

Для предотвращения негативных эффектов гипотрофии пациентов, при невозможности перорального или энтерального питания альтернативным источником питательных веществ остается парентеральное питание (ПП) – введение нутриентов внутривенно (минуя ЖКТ).

Пациенты после ТГСК могут испытывать алиментарную нутритивную недостаточность в связи с прекращением приема пищи при наличии выраженного болевого синдрома слизистой полости рта (мукозит) или развитием реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) с поражением кишки и выраженным диарейным синдромом. В этих случаях пероральное и энтеральное питание противопоказано или затруднено и ПП является основным источником доставки нутриентов. Аналогичные изменения и показания к ПП могут так же наблюдаться при проведении химиотерапии и иммуносупрессивной терапии, в период миелотоксического агаранулоцитоза или гранулоцитопении при развитии язвенно-некротического стоматита или некротической энтеропатии.

Однако необходимо помнить о негативных аспектах парентерального питания: ассоциированные с ПП поражения печени, желчного пузыря (холестаз) и атрофия кишечника, катетер–ассоциированные инфекционные осложнения и гипергликемия – лишь немногие из них.

Гипергликемия у пациентов после ТГСК связана с развитием ассоциированного с трансплантацией сахарного диабета, инфекционных осложнений, а двухлетняя безрецидивная выживаемость больных с нормогликемией в раннем посттрансплантационном периоде выше, чем у больных с гипергликемией. При введении нутриентов парентерально снижается стимуляция островков Лангерганса поджелудочной железы так как не вырабатывается инкретин (глюкагон-подобный пептид-1), который стимулирует выработку инсулина при пероральном питании, что ведет к развитию гипергликемии при ПП. Сам по себе стресс во время критического состояния за счет катехоламинов вызывает резистентность периферических тканей к инсулину и увеличивает продукцию глюкозы печенью. Дефицит витамина D и применение глюкокортикоидов также вносят свой вклад в развитие гипергликемии у больных после ТГСК. Для коррекции гипергликемии ассоциированной с парентеральным питанием, используется постоянна инфузия препаратов инсулина и его аналогов с регулярным контролем концентрации глюкозы и последующей коррекцией скорости введения препаратов инсулина и его аналогов.

Другим, потенциально опасным для жизни, осложнением ПП является рефидинг-синдром. Это метаболические нарушения, которые возникают вскоре после возобновления питания у длительно (более 3 суток) голодавшего пациента. Так как истощенный пациент испытывает потребность в нутриентах для поддержания функционирования жизненно важных органов, в том числе головного мозга, то по мере истощения гликогена печени активно начинает мобилизироваться жировая ткань с последующим кетогенезом для восполнения пула нутриентов. Развивается кето-ацидоз, который опосредует транклеточный сдвиг ионов калия наружу клетки, при чем его общие запасы в организме истощены предшествующим голоданием. При возобновлении питания кетоацидоз регрессирует в связи с поступлением глюкозы, которая вместе с вырабатывающимся инсулином вызывает обратный ток ионов калия внутри клетки, вызывая гипокалиемию и жизнеугрожающие аритмии. Следовательно, начало ПП должно быть постепенным, с увеличивающейся скоростью инфузии и под контролем электролитного состава крови. Помимо гипогликемии у больных, требующих начала парентерального питания, часто наблюдается истощение запасов магния, что требует своевременного восполнения во время начала ПП.

Проведение длительного парентерального питания требует регулярного контроля функции печени (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)), водно-электролитного баланса и креатинина, концентрации лактата, который может повышаться вследствие синдрома Вернике (дефицит витамина В1). Гипокоагуляция может развиваться в связи с алиментарной недостаточностью витамина К, восполнение которого также необходимо при проведении парентерального питания.

Длительность периода ПП увеличивает риск развития вышеуказанных осложнений. Возврат к энтеральному (пероральному) питанию возможен после регресса причин, которые потребовали начать ПП. Возобновление перорального питания производят постепенно параллельно с уменьшением объема вводимого парентерального питания, но без потерь в калорийности суточной диеты.

*Компоненты парентерального питания*

Основными питательными веществами для ПП являются белки, жиры и углеводы. В одном грамме белка или углеводов, содержится 4 ккал, жиры наиболее энергоемкие носители и содержат в одном грамме 9 ккал. Их смеси в различных пропорциях используются для осуществления нутритивной поддержки. В настоящее время наиболее распространена схема введения в следующей пропорции: белки 10-15%, жиры 40-45%, углеводы 40-55%, что в отличии от схемы с доминантным введением глюкозы помогает избежать тяжелую гипергликемию и гиперпродукцию углекислого газа.

Ежедневная потребность в водорастворимых и жирорастворимых витаминах, микроэлементах также восполняется при помощи внутривенного введения вместе с ПП. Для этих целей применяются адъювантные (во флаконах по 10-20 мл) комплексы витаминов и микроэлементов с учетом суточной потребности, которые могут добавляться непосредственно в питательные среды. Как правило комплекс жирорастворимых витаминов (A,D,E,K1) добавляется в жировую эмульсию, а во флаконы с аминокислотами и углеводами вводятся адъюванты с микроэлементами (Se, Zn, Fe, Cu, Cr, I, F, Mn, Mo) и водорастворимыми витаминами, однако существуют препараты с сочетанием водо- и жирорасторимых витаминов.

ПП может быть как полным, то есть обеспечивать все энергетические и нутритивные потребности пациента, так и неполным (смешанным), когда потребность в питании удовлетворяется как пероральным, так и парентеральным питанием, например во время восстановления после перерыва в приеме пищи.

*Методика проведения ПП:*

* круглосуточная, преимущественно используется в круглосуточных стационарах и лучше переносится пациентами, так как суточный объем поступает постепенно и равномерно;
* продленная инфузия (18-20 часов);
* циклический режим (8-12 часов) для стационаров с дневным пребыванием или для домашнего применения.

*Принятие решения о начале ПП.*

Перед началом ПП необходимо убедиться, что причины, побуждающие начать нутритивную поддержку, не могут быть устранены в первые сутки. К ним относятся: рвота, как побочный эффект химиотерапии; умеренный болевой синдром при мукозите, который может быть устранен анальгетической терапией; диарея, не связанная с некротической энтеропатией, или РТПХ с поражением кишечника. Перед началом ПП должны быть предприняты попытки медикаментозной коррекции данных состояний с целью возобновления перорального приема пищи. Следующим этапом следует оценить возможность начала энтерального (зондового) питания, например, у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При отсутствии альтернатив и наличии показаний начинают ПП, предварительно оценив метаболический статус пациента (определение индекса массы тела, оценка жидкости в плевральных, перитонеальной полостях, отечного синдрома с целью определения истинного веса без учета избыточной жидкости в организме) и определив исходные показатели общего белка, альбумина, липидного профиля, электролитный состав крови, концентрацию глюкозы, функции почек и печени. На основании этого рассчитывается суточная потребность в калориях из расчета 25-30 ккал/кг (вес без учета жидкости в полостях)/ сутки. Более точно потребность в калориях можно рассчитать с учетом потери массы тела и суточным азотистым балансом (см. табл.1).

*Показания для проведения ПП* [68]*:*

1. Невозможность проведения перорального или энтерального питания более 72 часов;
2. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность (индекс массы тела менее 19 кг/м2), которая не может быть полностью корригирована пероральным или энтеральным питанием;
3. Кишечная недостаточность или тяжелая диарея (> 500 мл/сутболее 3 суток);
4. Реакция трансплантат против хозяина с поражением кишечника с признаками тяжелой энтеропатии (диарея, кровоточивость);
5. Тяжелый мукозит (с прекращением перорального питания);
6. Тяжелый панкреатит;
7. Кишечная непроходимость;
8. Гастростаз или обструкция пилорического отдела желудка;
9. Критические состояния (шок, острая дыхательная недостаточность, проведение ИВЛ), когда невозможно проводить парентеральное питание;
10. Наружный свищ тонкой кишки.

У гематологических пациентовчаще всего начало ПП связано с развитием тяжелой диареи, тяжелой РТПХ с поражением кишечника, мукозитом.

*Противопоказания для ПП* [68]*:*

1. Возможность полноценного восполнения нутритивного дефицита перорально или энтерально;
2. Терминальное состояние пациента (относительное противопоказание);
3. Рекомендуется воздержаться в первые 48 часов после развития септического шока от парентерального питания.

Наличие острой почечной недостаточности у больных не может быть противопоказанием для проведения парентерального питания.

*Осложнения проведения ПП:*

1. Осложнения, связанные с катетеризацией центральных вен:

* + Инфекционные;
  + Тромботические;
  + Геморрагические;
  + Воздушная эмболия;
  + Пневмоторакс.

2. Метаболические осложнения:

* Гипергликемия;
* Водно-электролитные нарушения;
* Гипертриглицеридемия;
* Повышения концентрации азота мочевины;
* Повышение активности печеночных трансаминаз.

3. Дисфункция органов пищеварительной системы:

* Холестаз, холецистит;
* Гипотрофия стенки кишечника;
* Жировой стеатоз печени;
* Острый панкреатит (особенно в случае с сочетанием с врожденной гипертриглицеридемией)

4. Аллергические реакции на компоненты парентерального питания.

5. Образование преципитатов (солей) в случае несовместимых инфузий с ПП.

6. Токсические эффекты витаминных комплексов (аккумуляция жирорастворимых витаминов A,D,E,K).

7. Синдром возобновления питания или рефидинг-синдром.

*Алгоритм действия врача* [68]*:*

1. *Сосудистый доступ.* После принятия решения о начала ПП с учетом показаний и противопоказаний решается вопрос об обеспечении сосудистого доступа *(см. Приложение «Сосудистый доступ у гематологических пациентов»),* которыйустанавливается врачом-реаниматологом. При планировании ПП более 5 дней рекомендуется установка центрального венозного катетера. При проведении ПП менее 5 дней, при наличии смесей для парентерального питания с осмолярностью менее 900мОсмоль/л, возможно использование периферического сосудистого доступа.

2*. Рассчитывается требуемая суточная калорийность* в зависимости от степени катаболизма (см. табл 1):

Таблица 1. Расчет энергетических потребностей в зависимости от степени катаболизма.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Недостаточность  питания | Потеря массы тела (за последние 3 мес.) | Потери азота, г/сут (Азотистый баланс) | Общий белок, г/л | Альбумин, г/л | **Потребность энергии в сутки, ккал/кг** |
| Нет | < 2% | 0-6 | >65 | >35 | **20 – 25** |
| Легкая | 2-5% | 6-12 | 65-55 | 35-30 | **25 – 30** |
| Средняя | 6-10% | 6-12 | 55-45 | 30-25 | **25 – 35** |
| Тяжелая | <10 % | >12 | <45 | <25 | **30 – 45** |

Азотистый баланс (АБ) можно рассчитать по формуле:

*АБ = введенный белок (г)/6,25 – азот мочи (г) -4 9внепочечные потери.*

3. *Расчет скорости введения*. После определения суточной потребности в калориях производится расчет скорости введения. Например, больному массой 70 кг при легкой степени недостаточности питания (потеря массы тела менее 5% за последние 3 месяца, АБ от 6 до 12 г/сут) требуется от 25 до 30 ккал/кг/сут или от 1750 до 2100 ккал. В стандартных растворах для парентерального питания содержится в среднем 2000 ккал в полном объеме смеси. Данный расчет выполнен преднамеренно, чтобы один пакет «три в одном» удовлетворял энергетическим потребностям большинства больных и что удобно для ежесуточной смены инфузионной линии. Скорость введения в данном случае равняется объем (в мл)/24, выраженной в мл/час.

4. *Начало введения ПП в первые сутки*. При нахождении больного в круглосуточном стационаре ПП вводится непрерывно в течение 24 часов. В первые сутки вводят 50% объема от требуемой пациенту калорийности с увеличением на 25% в последующие 2 суток. Для нутритивной поддержки больных в дневных стационарах возможен циклический режим: введение 8-12 часов (не более 50% объема от требуемой пациенту калорийности). Производители парентерального питания также рекомендуют постепенно увеличивать скорость до целевой в первые 30 минут введения ПП.

5. *Контроль возможных осложнений* осуществляется лечащим врачом. Оценивается реакция на введение парентеральной смеси как в первые минуты на наличие анафилактической реакции, так и в последующие часы и дни на наличие прочих аллергических реакций. Необходим ежедневный осмотр растворов и инфузионных линий на предмет образования преципитатов. Своевременный контроль лабораторных анализов (см. ниже), позволяет предотвращать и корректировать метаболические осложнения ПП. Необходимо в течение первых 48 часов дважды фиксировать ЭКГ и контролировать электролиты крови с целью предотвращения рефидинг-синдрома.

6. *Включение в схему питания адъювантных витаминных комплексов*. С целью дифференцировки причины развития аллергической реакции, витаминные комплексы следует добавлять не ранее, чем через 48 часов после начала ПП.

7. *Оценка эффективности ПП*. Врачом после начала ПП проводится оценка его эффективности и диагностика возможных осложнений. Эффективность оценивается с учетом анализа прироста массы тела, оптимальным считается увеличение массы за 7 дней на 0,5 – 1 кг при изначально умеренном или тяжелом дефиците. Также еженедельно оцениваются ИМТ, расчет азотистого баланса, концентрация альбумина и общего белка. При уменьшении степени катаболизма (см. табл. 1) производится перерасчёт суточной потребности больного в калориях.

*8.Лабораторные исследования во время проведения ПП:*

* Исследование уровня глюкозы в крови – 2 – 4 р/сут;
* Исследование кислотно-основного состояния и газов крови – 1 р/сут;
* Анализ крови биохимический общетерапевтический (дважды в неделю) с исследованием концентрации печеночных трансаминаз, общего белка, альбумина, триглицеридов, липазы, амилазы;
* Исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови при длительном парентеральном питании (более 1 месяца).

*9.Регулярные обследования во время проведения ПП:*

* Суточный баланс жидкости – ежедневно;
* Динамика массы тела – ежедневно (стремительная прибавка в весе, более 2 кг в неделю, вероятнее всего связана с задержкой жидкости);
* Азотистый баланс и оценка трофического статуса (ИМТ) – один раз в неделю.

10. *Завершение ПП.* После разрешения причин, потребовавших проведения ПП, скорость инфузии питательной смеси уменьшается на количество калорий, употребляемых пациентом перорально.

При возникновении любых аллергических реакций необходимо прекратить ввдение препарата. В случае развития уртикарной сыпи обосновано применение антигистаминных средств системного действия, таких как дифенгидрамин\*\*, хлорпирамин\*\*, клемастин. При развитии анафилактического шока первым вводится эпинефрин\*\* и инфузионная нагрузка с последующим введением дексаметазона\*\* или преднизолона\*\*.

*Особые указания*

Противопоказано одновременное введение цефтриаксона\*\* и смесей ПП из-за риска образования цефтриаксон-кальциевой соли. Описаны случаи образования преципитата фосфата кальция при проведении ПП. Дестабилизация липидной эмульсии может быть вызвана введением иных препаратов в камеру с парентеральным питанием. Дестабилизация липидов и образование преципитатов может вести к нарушению микроциркуляции, что проявляется развитием острой дыхательной недостаточности, неврологическими нарушениями. В данном случае необходимо остановить проведение ПП.

При выполнении анализа на свободный гемоглобин (методом измерения оптической плотности), необходимо прекратить введение жировой эмульсии минимум за 6 часов до набора пробы крови с целью исключения ошибок определения концентрации свободного гемоглобина плазмы.

## 7.3. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у гематологических пациентов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов гематологическим пациентам проводят c целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежезамороженная плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, факторы свертывания крови (B02BD по АТХ классификации), ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза (B02A по АТХ классификации). Трансфузии СЗП показаны также для возмещения объема при проведении процедур плазмафереза при гиперлейкоцитозе, Выбор конкретного вида компонента крови для гемотрансфузии (тип эритроцитосодержащего компонента крови, тип концентрата тромбоцитов, тип препарата плазмы) осуществляется лечащим врачом или врачом-трансфузиологом в соответствии с клинической ситуаций и на основании Приказа Минздрава России от 28.10.2020 N 1170н  
"Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология", Приказа Минздрава России от 20.10.2020 N 1134н «О порядке медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов», рекомендациями «Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов крови» (2018 г.), Постановления от 22.06.2019 г. N 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», другими нормативными актами.

*Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)*

Необходимые исследования до трансфузии

Всем гематологическим пациентам при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе AB0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию. После первичного определения группы крови образец крови больного направляется в клинико-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, где проводят следующие подтверждающие исследования, c внесением в медицинскую документацию:

1. определение основных групп крови по системе AB0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор);
2. определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy;
3. определение содержания аллоиммунных антител к антигенам гранулоцитов с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов.

При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов Cc, E, Kell, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов Cc, E, Kell считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

Не допускается внесение в медицинскую документацию результатов указанных выше исследований на основании данных медицинской документации, оформленной иными медицинскими организациями, в которых больному ранее была оказана медицинская помощь или проводилось медицинское обследование.

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе 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 (ориентировочное исследования системы гемостаза).
3. После трансфузии компонентов крови

Показания к переливанию ЭСК

* Пациентам с хронической анемией переливание показано при уровне гемоглобина < 60 г/л. В данном случае переливание донорских эритроцитов проводится только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии.
* Пациентам с сепсисом, ишемической болезнью сердца (в том числе, инфарктом миокарда, стенокардией напряжения), миокардитом и другими кардиопатиями трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина < 100 г/л.
* Пациентам старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л.
* Беременным пациенткам с заболеваниями системы крови рекомендовано обеспечивать уровень гемоглобина в крови не менее 80 г/л.

Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери

* Кровопотеря, составляющая 15—30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях.
* Уровень гемоглобина ниже 70—90 г/л при активном кровотечении.
* Уровень гемоглобина < 100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов
* Рекомендуется соблюдение формулы 1:1:1, обозначающей должное соотношение эритроцитов, СЗП и тромбоцитов.

*Трансфузии концентрата тромбоцитов*

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет 10х109/л при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например, установка центрального венозного катетера (ЦВК), являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови 20-30х109/л и ниже, а перед люмбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до 50х109/л.

При некоторых гематологических заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском геморрагических осложнений, пороговый уровень тромбоцитов должен быть увеличен. Так, у всех пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) пороговый уровень тромбоцитов увеличен до 50х109/л, поскольку ОПЛ характеризуется тяжелым геморрагическим синдромом и избыточным активированным фибринолизом; у беременных пациенток с другими опухолевыми гематологическими заболеваниями пороговый уровень тромбоцитов составляет 30х109/л.

Переливание тромбоцитов не показано при тромбоцитопении иммунного генеза, за исключением случаев, когда оно необходимо по жизненным показаниям при развившемся кровотечении. При тромбоцитопатиях трансфузия тромбоцитов также рутинно не показана, и осуществляется только в неотложных ситуациях: при массивных кровотечениях, операциях, родах.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с профилактической целью приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показание | Количество тромбоцитов в периферической крови | Примечания |
| Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза | Менее 20  109/л | При синдроме повышенного потребления тромбоцитов\* данный порог необходимо повысить |
| Установка ЦВК | Менее 30  109/л | - |
| Люмбальная пункция | Менее 50  109/л | - |
| Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства | Менее 50  109/л | Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется массой тела пациента, а количество трансфузий — объемом операции |
| Беременные | Менее 30  109/л | - |
| Пациенты с ОПЛ | Менее 50  109/л | - |
| ДВС-синдром | Менее 50  109/л | Как часть основной терапии ДВС- синдрома |

\* Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с лечебной целью.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. 2).

Таблица 2. Шкала кровотечений по ВОЗ

|  |
| --- |
| 1 степень (не требует трансфузии) |
| Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта  Петехии менее 2 мм  Пурпура менее 2,54 см в диаметре  Экхимозы (очаги менее 10 см в диаметре)  Ротоглоточные кровотечения  Кровоизлияния в конъюнктиву  Носовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательства  Аномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки) |
| 2 степень (в основном не требуют трансфузии) |
| Экхимозы (более 10 см в диаметре)  Гематомы  Носовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампонады  Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения  Аномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки)  Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровью  Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния |
| 3 степень (требуют трансфузии) |
| Мелена  Рвота с кровью  Кровохарканье  Гематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания  Аномальные маточные кровотечения  Стул с кровью  Носовое кровотечение  Ротоглоточное кровотечение  Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани |
| 4 степень (требуют трансфузии) |
| Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зрения  Нефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикой  Фатальные кровотечения вне зависимости от источника |

Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета 50-70х109 тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или 200-250х109 тромбоцитов на 1м2 поверхности тела реципиента.

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

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов

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

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

Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил 10х109/л от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ):

СПТ = (АПТ х площадь поверхности тела, м2) / количество перелитых тромбоцитов х 1011

Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 час составил> 7,5 РЕ, а СПТ через 24 ч > 4,5 РЕ. В случае неэффективности трансфузий необходимо определить возможные причины. При возникновении рефрактерности к трансфузиям или наличия в анамнезе посттрансфузионных реакций и осложнений показан индивидуальный подбор тромбоцитов донора, применение плазмафереза (см. Приложение «Лечебный цитаферез и плазмаферез при гематологических заболеваниях»).

*Трансфузии СЗП*

Показания к переливанию СЗП:

* Экстренная реверсия действия антагонистов витамина К (группа В01АА по АТХ классификации); переливают СЗП из расчета 5—8 мл/кг.
* Коррекция геморрагического синдрома при увеличении (> 1,5 раз по сравнению с нормой) протромбинового времени или АЧТВ.
* Возмещение объема при проведении плазмафереза.

Показания к переливанию криопреципитата

* Гипофибриногенемия (< 1 г/л).
* Периоперационный период или массивные кровотечения при уровне фибриногена < 1,5 г/л.

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

Качество компонентов крови, применяемых при сопроводительной терапии гематологических пациентов

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

* Лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до 1 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 | Симптоматическая терапия отека легких | Обязательные: прицельная рентгенография органов грудной клетки  Дополнительные: определение содержания антилейкоцитарных антител, определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови |
| Одышка, связанная с трансфузией (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 средства системного действия (клемастин, 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием) |  |
| Анафилактический шок: первичный иммунодефицит IgA у реципиента | Противошоковая терапия | Дополнительные: оценка уровня сывороточного IgA у реципиента |
| Пострансфузионная артериальная гипотония (HTR, от post-transfusion hypotension) | Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина | Симптоматическая терапия, в тяжелых случаях — применение кардиотонических препаратов (исключая сердечные гликозиды) |  |
| Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (FNHTR, от febrile non-hemolytic transfusion reaction) | Секреция цитокинов иммунокомпетентными клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38С | Симптоматическая терапия  Антигистаминные средства системного действия (клемастин 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием) | Обязательные: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность;  Дополнительные: определение содержания антилейкоцитарных антител, определение содержания антитромбоцитарных антител, определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови |
| Острый гемолиз (AHTR, от acute hemolytic transfusion reaction) | Иммунная реакция: наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (ABO, резус-фактор и другая несовместимость) | Глюкокортикоиды  Форсированный диурез проводится до купирования клинических проявлений гемолиза  Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи  При неэффективности консервативной терапии или анурии —плазмаферез и гемодиализ | Обязательные: исследование уровня свободного гемоглобина в плазме крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, обнаружение гемоглобина в моче, определение гемосидерина в моче  Дополнительные: прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) |
| Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами | Обязательные: исследование уровня свободного гемоглобина в плазме крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, обнаружение гемоглобина в моче, определение гемосидерина в моче |
| Отсроченный гемолиз (DHTR, от delayed hemolytic transfusion reaction) | Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора  Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии | Глюкокортикоиды  Форсированный диурез; проводится до купирования клинических проявлений гемолиза  Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи  При неэффективности консервативной терапии или анурии —плазмаферез и гемодиализ | Обязательные: исследование уровня свободного гемоглобина в плазме крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, обнаружение гемоглобина в моче, определение гемосидерина в моче; прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) |
| Отсроченная серологическая трансфузионная реакция (DSTR, от delayed serologic transfusion reaction) | Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок от 24 ч до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела |  | Обязательные: прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) |
| Посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (TA-GVHD, от transfusion-associated graft-versus-host-disease) | 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 (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, свободный и связанный билирубин), коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи (при наличии кожной эритемы)  Дополнительные: молекулярно-генетическое исследование химеризма кроветворения после неродственной трансплантации костного мозга, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) |
| 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 (клинический) анализ крови, определение содержания антилейкоцитарных антител  Дополнительные: определение содержания антитромбоцитарных антител |
| Другие | Септический шок при переливании инфицированного компонента крови | Антибактериальная терапия широкого спектра действия, противошоковая терапия | Обязательные: Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность |
| Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов | Железосвязывающие препараты (деферазирокс\*\*, 15—20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием) | Обязательные: исследование уровня ферритина в крови определение уровня ферритина в сыворотке (не должен превышать 1000 мкг/л) |

\* Контейнер с компонентом крови, при трансфузии которого возникла реакция или осложнение, передается в установленном порядке для оценки параметров качества и безопасности.

Степень тяжести посттрансфузионных 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 натрия хлорида\*\* в/в капельно [69] |
| **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 натрия хлорида\*\* в/в капельно [69] |
| **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 натрия хлорида\*\* 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 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина\*\* 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина\*\* 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида\*\* в/в капельно |
| Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее) | 10 мл 10% кальция глюконата\*\* в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида\*\* 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 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина\*\* 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина\*\* 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно.  Возможно разовое применение глюкокортикоидов следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу).  Уменьшение скорости трансфузии. |
| 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 [70] |
| 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 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 [70].  При сохраняющихся ФНР, несмотря на добавление антигистаминных средств системного действия препаратов, дополнительно за 60 минут до трансфузии ввести 250-650 мг #парацетамола\*\* в 250 мл 0,9% раствора NaCl\*\* в/в капельно [70] (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 [70] |
| 1. Протекающие с потрясающим ознобом | Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее | 10 мл 10% #кальция глюконата\*\* и 2 мл #клемастина 1 мг/мл (либо 1 мл #дифенгидрамина\*\* 10 мг/мл, либо 1 мл #хлоропирамина\*\* 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида \*\* в/в капельно [70].  Возможно разовое применение глюкокортикоидов (следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу).  Уменьшение скорости трансфузии. |
| Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее) | 10 мл 10% #кальция глюконата\*\* и 2 мл #клемастина 1 мг/мл (либо 1 мл #дифенгидрамина\*\* 10 мг/мл, либо 1 мл #хлоропирамина\*\* 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl\*\* в/в капельно [70] |
| 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 [70]. |
| 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 [70] |
| 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 [70].  При высоком риске дальнейшего усиления иммунного гемолиза следует индивидуально рассмотреть возможность введения глюкокортикоидов. |
| Концентрат тромбоцитов, свежезамороженная плазма, криопреципитат, криосупернатант | 10 мл 10% #кальция глюконата\*\* в 500 мл 0,9% раствора NaCl\*\* в/в капельно [70] |
| 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 [70] |
| 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 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 [70] |
| Концентрат тромбоцитов с невозможностью проведения индивидуального подбора | 10 мл 10% #кальция глюконата\*\* и 2 мл #клемастина 1 мг/мл (либо 1 мл #дифенгидрамина\*\* 10 мг/мл, либо 1 мл #хлоропирамина\*\* 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl\*\* в/в капельно [70]. |
| Другие компоненты донорской крови | 10 мл 10% #кальция глюконата\*\* в 100 мл 0,9% раствора NaCl\*\* в/в капельно [70] |

\* 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

* Неиммунные:

1. Обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка
2. Посттрансфузионная гипертензия
3. Острый неиммунный гемолиз
4. Септический шок
5. Хроническая перегрузка железом

Решение вопроса о введении глюкокортикоидов и выбор дозы зависит от выраженности посттрансфузионной реакции или осложнения в анамнезе, степени тяжести сопутствующей патологии – инфекционные осложнения (особенно в период глубокой нейтропении), сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие.

*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 человека\*\* и раствором натрия хлорида\*\* 0,9%.

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

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

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

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 человека\*\* и раствором натрия хлорида 0,9%.
4. Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина человека\*\* и раствора натрия хлорида\*\* 0,9% 1:1 при уровне общего белка ≥ 65г/л

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

## 7.4. 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* [71]

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

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

*Показания к выполнению биопсийного исследования костного мозга (трепанобиопсии)* [71]

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

*Противопоказания для выполнения биопсийного исследования костного мозга* [71]

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* [71]

* 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* [71]

* 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 врачом-гематологом.

*Односторонняя и двусторонняя биопсия подвздошной кости*

Выполнение двусторонней биопсии подвздошной кости увеличивает вероятность выявления очаговых поражений костного мозга при подозрении на метастатическое поражение при солидных опухолях, лимфопролиферативных заболеваниях, которые при односторонней биопсии могут быть не выявлены. Выполнение билатерального биопсийного исследования костного мозга также показано для более детальной оценки клеточности и наличия фиброза стромы при диагностике апластической анемии и миелодиспластических синдромов [72].

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

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

*Необходимая документация*

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

*Техника выполнения пункции (аспирации) костного мозга из грудины (стернальной пункции)* [71]

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 прокаина\*\* (анестетик выбирается с учетом аллергологического анамнеза) 1,0—2,0 мл. Использование 10% лидокаина\*\* недопустимо для местной анестезии ввиду 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* [71]

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 (антитромботические средства и ангиагреганты, кроме гепарина), 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 прокаина\*\* (выбранным с учетом аллергологического анамнеза) 4,0—6,0 мл. Использование 10% лидокаина\*\* недопустимо для местной анестезии ввиду 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).

## 7.5. Обеспечение сосудистого доступа

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

Выделяют следующие особенности сосудистого доступа в гематологии: необходимость только внутривенного введения многих лекарственных препаратов, массивность инфузионных программ сдавление крупных венозных сосудов увеличенными лимфатическими узлами и/или опухолевой массой, как с внутригрудным, так и с внутрибрюшным поражением, что значительно затрудняет задачу обеспечения сосудистого доступа [73], 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 [74]. Помимо этого, у многих больных вследствие проводимой ранее химиотерапии нередко отсутствуют доступные периферические вены.

*Показания к катетеризации центральных вен.*

* ограниченный доступ к периферическим венам,
* необходимость проведения химиотерапии или парентерального питания, массивная инфузионная терапия,
* необходимость мониторинга гемодинамики (центральное венозное давление),
* необходимость мониторинга давления в легочной артерии,
* установка кардиостимулятора,
* необходимость проведения заместительной почечной терапии.

*Противопоказания к катетеризации центральных вен*

* Абсолютные:
  + воспаление в планируемом месте доступа
  + недавно проведенное оперативное вмешательство в месте доступа
* Относительные
  + выраженный геморрагический синдром (вследствие тромбоцитопении, гипофибриногенемии, наследственных или приобретенных коагулопатий).

*Тромбоцитопения* – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более 20 х 109/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены под контролем ультразвука без использования дилататора, может быть безопасной даже при количестве тромбоцитов менее 20 х 109/л.

*Плазменная концентрация фибриногена* ассоциируется с геморрагическими осложнениями при установке ЦВК: она значимо ниже у больных с геморрагическими осложнениями, чем без осложнений [75].

*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 [76]. 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 [77].

Туннелируемый тип катетера предпочтительнее нетуннелируемого, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии в течение более 3 недель, особенно у онкогематологических пациентов [78].

*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 [79].

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 [80,81]. 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% [82,83]. 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 [84]. 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 [85]. Также в патогенезе развития КАТ значимы такие факторы, как травматичность установки, 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 [86]. 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 [87]. 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 [88], 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 [89].

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 [90].

При применении туннелируемых катетеров могут возникать следующие виды инфицирования:

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

*Способы контроля дистального конца ЦВК*

*Электрокардиографический метод*

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

*Рентгенологический метод*

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

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками.

- также ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК является правый трахебронхиальный угол, который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла.

- рентгенологическим ориентиром впадения верхней полой вены в правое предсердие также является пересечение дуги правой границы сердца и линии, идущей вдоль правой границы средостения.

*Обследование пациента, подготовка к манипуляции*

Для обеспечения сосудистого доступа необходима консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом.

Физикальный осмотр проводится перед катетеризацией на наличие воспалительных и послеоперационных изменений кожи в местах возможной пункции вен, наличие увеличенных и изменённых лимфоузлов, препятствующих катетеризации, наличие усиленного подкожного рисунка вен, наличие клинических проявлений синдрома сдавления верхней полой вены (осиплость голоса, одышка, кашель, невозможность принятия горизонтального положения и т. д.) Уточняются анамнестические данные – количество предшествующих катетеризаций, имели ли место осложнения катетеризации; интенсивность и сроки планируемого лечения, возможные осложнения (неблагоприятные реакции) терапии, возможность применения других методов лечения, например, лучевой терапии.

*Лабораторная диагностика.*

Перед установкой ЦВК необходимо выполнить:

* общий (клинический) анализ крови развернутый
* коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), при необходимости – исследование агрегации тромбоцитов
* определение активности факторов VIII, IX в сыворотке крови – по показаниям
* определение основных групп по системе AB0, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)

*Инструментальная диагностика*

Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:

* прицельная рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной полости (КТ), с внутривенным болюсным контрастированиям (по показаниям)
* ультразвуковая допплерография сосудов
* 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 [91].

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 [92]. 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.

*Профилактика осложнений*

*Методы профилактики ранних осложнений*

* Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен

С использованием линейного датчика 10 МГц, который обеспечивает поверхность сканирования 20-50 мм и глубину до 80 мм или в допплеровском режиме.

Пункцию вены осуществляют в режиме постоянной визуализации острия иглы.

Нарушения гемостаза компенсируются с помощью заместительной терапии компонентами крови.

Трансфузию концентратов тромбоцитов выполняют при снижении их концентрации в периферической крови ниже 20х109/л из расчета 1 ед. или 0,6х1011 клеток на 10 кг массы тела либо 1 терапевтическая доза (2х1011 клеток) на 1 м2 поверхности тела.

Трансфузии криопреципитата выполняют при снижении концентрации фибриногена плазмы <1,5 г/л из расчета 1 доза на 5 кг массы тела больного.

Трансфузии свежезамороженной плазмы проводят для коррекции дефицита факторов свертывания в дозе 10-15 мл/кг для обеспечения концентрации факторов свёртывания на уровне 30%.

У больных гемофилией расчет дозы концентрата дефицитного фактора свертывания проводят по формулам [93]:

* FVIII: доза (МЕ) = масса тела (кг) х (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность) х 0,5,
* FIX: доза (МЕ) = масса тела (кг) х (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность).

При применении противоингибиторного коагулянтного комплекса дозу препарата рассчитывают исходя из потребности в 50-100 МЕ/кг [94] 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 0,9% раствора Натрия хлорида\*\* (далее - NaCl\*\*) (табл. 1), а затем закрыты с помощью раствора, создающего «катетерный замок» также в соответствии с объемом катетера. На короткий срок (1-2 сут.) может быть использован «гепариновый замок» (гепарин натрия\*\* в 0,9% растворе NaCl\*\* в концентрации 100 Ед/мл), при закрытии катетера на длительный срок.

В случае перерывов в лечении катетер необходимо промывать 1 раз в 24 часа для нетуннелируемых ЦВК, 1 раз в 7 (10) дней для ПИЦВК и туннелируемых катетеров, 1 раз в 30 дней для порт-систем.

Асептическая повязка накладывается на место выхода катетера на кожу. Частота замены повязки с обязательной обработкой места выхода катетера, в соответствии с общими принципами хирургической обработки, 2 раза в неделю при использовании нетуннелируемых катетеров, 1 раз в неделю для туннелируемых катетеров и ПИЦВК, и при необходимости (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 0,9% раствора NaCl\*\* для всех внутривенных катетеров (за исключением периферических катетеров, где достаточно 5 мл). |
| Парентеральное питание, компоненты крови | После введения в катетер компонентов крови или парентерально питания использовать 20 мл (10 мл 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 верхней полой вены и кава-атриального соединения или ниже устья почечных вен при катетеризации нижней половй вены.
5. Закрепление катетера на коже больного у места выхода с использованием шовных материалов или устройств бесшовной фиксации.
6. Наложение асептической повязки.
7. Заполнение протокола катетеризации с обязательным указанием ранних осложнений, количества попыток катетеризации, типа установленного ЦВК.

*Дополнительные сведения об особенностях выполнения обработки катетера (смена повязки):*

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. 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.
4. Замена прозрачных полиуретановых повязок на ЦВК производится каждые 5-7 сут (при условии, что фиксация не нарушена, нет выделений, сохранен обзор).
5. Визуальный осмотр места установки сосудистого катетера проводить не реже 1 раза в сутки

## 7.6. Спленэктомия у пациентов с гематологическими заболеваниями

Спленэктомия – наиболее частое оперативное вмешательство в гематологической хирургии [95].

Выбор доступа (лапароскопический или лапаротомный) определяется размерами селезенки, топографо-анатомическими соотношениями с другими органами, наличием выраженных сращений с окружающими органами и тканями (прорастание опухоли селезенки).

Лапароскопический доступ к селезенке позволяет снизить количество интра- и послеоперационных осложнений, уменьшить выраженность послеоперационной боли, сократить сроки госпитализации, улучшить косметический результат и повысить качество жизни пациентов [95].

Факторы, осложняющие выполнение спленэктомии лапароскопическим доступом: портальная гипертензия, периспленит, большие размеры селезенки, наличие предшествующих операций [95].

*Предоперационное обследование:*

*Лабораторные исследования* [95]*:*

* общий (клинический) анализ крови;
* общий (клинический) анализ мочи;
* анализ крови биохимический общетерапевтический: 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 (ориентировочное исследование системы гемостаза);
* определение основных групп по системе AB0; определение антигена D системы Резус (резус-фактор); определение фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k и определение антиэритроцитарных антител;

*Инструментальные исследования*[95]*:*

* ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное); при выявлении сопутствующей патологии, требующей хирургического лечения (желчно-каменная болезнь, гинекологическая патология, грыжи передней брюшной стенки) целесообразно проведение сочетанного оперативного вмешательства;
* эзофагогастроскопия (при наличии показаний – выполнение биопсии и комплексного исследования биоптата (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярное, бактериологическое, цитогенетическое и т. д.);
* колоноскопия (при наличии показаний - выполнение биопсии и комплексного исследования биоптата (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярное, бактериологическое, цитогенетическое и т. д.);
* компьютерная томография (КТ) грудной полости;
* КТ брюшной полости с пероральным и болюсным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости для исключения сопутствующей, в том числе онкологической патологии и выявления добавочных селезенок.

*Консультации специалистов:*

* Врач-акушер-гинеколог (у женщин);
* Врач-анестезиолог-реаниматолог;
* Врач-эндокринолог (при наличии сопутствующей патологии);
* Врач-кардиолог (при наличии сопутствующей патологии);
* Врач-невролог (при наличии сопутствующей патологии);
* Врач-колопроктолог (при наличии сопутствующей патологии);
* врач-уролог (при наличии сопутствующей патологии).

*Спленэктомия*

*Планирование спленэктомии* [95]

Врач-гематолог определяет показания к спленэктомии.

Возможность и сроки выполнения оперативного вмешательства, необходимые мероприятия по подготовке к операции, а также тактика ведения больного до и после оперативного вмешательства должны определяться совместно врачом-гематологом, врачом-хирургом, врачом-анестезиологом-реаниматологом и врачом-трансфузиологом.

Целесообразна вакцинация против *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis и Haemophilus influenzae* при отсутствии противопоказаний как минимум за 2 недели до оперативного вмешательства.

*Подготовка к спленэктомии* [95]

Трансфузионная тактика:

При глубокой анемии показана трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭСК) с целевым уровнем Hb более 80 г/л. При невозможности компенсации анемии (острый гемолиз, трудности подбора ЭСК) выполнение спленэктомии возможно при более низких показателях гемоглобина.

Глубокая тромбоцитопения менее 20х109/л не является противопоказанием для выполнения спленэктомии.

При тромбоцитопении вследствие костно-мозговой недостаточности (апластическая анемия, МДС, первичный миелофиброз и т.д.) – трансфузии концентрата тромбоцитов целесообразно проводить в день оперативного вмешательства до интубации, интраоперациионно и при необходимости – в послеоперационном периоде. Количество переливаемых доз тромбоцитов зависит от показателей гемограммы, наличия геморрагического синдрома и инфекционного процесса, а также от основного гематологического заболевания.

Для обеспечения гемостаза достаточным является количество тромбоцитов более 50х109/л. При таких показателях гемограммы трансфузии концентрата тромбоцитов обычно не проводятся, за исключением массивного интраоперационного кровотечения.

При дефиците плазменных факторов (протромбин, фибриноген, антитромбин III) рекомендуется проведение трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата.

При дефиците витамин К-зависимых факторов (протромбин, факторы VII, IX, X, протеины С и S) рекомендуется предоперационная терапия препаратом витамина К с выполнением повторного коагулогического исследования.

Профилактика тромботических осложнений:

Эластическая компрессия нижних конечностей (эластичные бинты или чулки) проводится утром в день выполнения оперативного вмешательства.

Рекомендуется назначение НМГ в профилактических дозах у пациентов с повышенным риском развития периоперационных тромботических осложнений.

Накануне в вечернее время проводится очистительная клизма.

Премедикация накануне вечером по назначению врача-анестезиолога-реаниматолога.

*Интраоперационное ведение* [95]*:*

Оперативное вмешательство выполняется в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. На протяжении всей операции требуется глубокий уровень нейромышечного блока, что предусматривает проведение мониторинга нейромышечного проведения врачом-анестезиологом-реаниматологом.

Более 80% оперируемых пациентов имеют исходные нарушения в системе гемостаза. Наиболее тяжелые отклонения требуют предоперационной подготовки компонентами крови, у остальных коррекция гемостаза выполняется непосредственно во время оперативного вмешательства.

Часто во время выполнения спленэктомии проводятся трансфузии компонентов крови (ЭСК, концентрат тромбоцитов, СЗП, криопреципитат). Объем трансфузионной терапии зависит от особенностей заболевания и течения интраоперационного периода. При глубокой тромбоцитопении (количество тромбоцитов < 20 х 109/л) целесообразна трансфузия концентрата тромбоцитов до начала операции и интраоперационно в зависимости от выраженности геморрагического синдрома. При иммунной тромбоцитопении трансфузия концентрата тромбоцитов рутинно не применяется, ее проведение возможно только при выраженном интраоперационном геморрагическом синдроме (целесообразно сочетание с эптакогом альфа активированным).

Для пациентов без глубокой цитопении (гемоглобин более 80 г/л, количество тромбоцитов более 50х109/л) и тяжелых коагуляционных нарушений все вышеперечисленные компоненты крови необходимо иметь в резерве.

При выполнении спленэктомии при любом гематологическом заболевании, вне зависимости от исходных показателей гемограммы и коагулограммы, целесообразно так же иметь в арсенале концентраты факторов свертывания крови: эптаког альфа активированный\*\* (rFVIIa) и факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс)\*\* или факторы свертывания крови II, IX и X в комбинации\*\*.

Для обеспечения интраоперационного гемостаза необходим мониторинг основных параметров коагулограммы, по возможности с одновременным использованием интегральных методов исследования системы гемостаза (тромбоэластография, ротационная тромбоэластометрия).

За час до начала оперативного вмешательства вводится антибактериальный препарат широкого спектра действия.

При кровопотере более 1500 мл рекомендовано повторное введение антибактериального препарата. Далее антибактериальная терапия проводится только при выявлении инфекционных осложнений.

*Лапароскопическая спленэктомия*

Техника выполнения вмешательства [96]

* Создание карбоксиперитонеума, установка первого троакара, осмотр брюшной полости.
* Позиционирование стола (положение пациента лежа на спине, позиция операционного стола: головной конец поднят на 30°, поворот направо на 20°).
* Установка троакаров в зависимости от размера селезенки (расположение: 1 – выше пупка, 2 – под мечевидным отростком грудины, 3, 4 – по окружности с центром ориентировочно в области ножки селезенки. «Угол атаки» по отношению к сосудам селезенки должен быть близок к 90°, что оптимально для их выделения).
* Мобилизация нижнего полюса селезенки
* Пересечение желудочно-селезеночной связки
* Пересечение сосудистой ножки селезенки
* Мобилизация верхнего полюса селезенки
* Извлечение селезенки из брюшной полости
* Гемостаз и дренирование*.*

Для безопасного выполнения лапароскопической спленэктомии целесообразно применение электролигирующего устройства LigaSure, позволяющего пересекать сосуды без применения клипатора.

Извлечение удаленной селезенки производят в контейнере. Возможно измельчение органа и извлечение из пупочного доступа. При необходимости извлечения целого органа для гистологического исследования применяют доступ по Пфанненштилю.

*Спленэктомия лапаротомным доступом*

Техника выполнения вмешательства [95]

* Срединный разрез от мечевидного отростка до пупка либо косой – в левом подреберье.
* Пересечение желудочно-селезеночной связки с лигированием сосудов.
* Рассечение селезеночно-диафрагмальной связки и мобилизация верхнего полюса селезенки
* Пересечение селезеночно‑толстокишечной связки у нижнего полюса.
* Рассечение брюшины над сосудистой ножкой и перевязка сосудов селезенки in situ. Диссектором выделяют, раздельно лигируют и пересекают либо основной ствол артерии и вены, либо 2–3 ветви сосудов. Следует избегать контакта с хвостом поджелудочной железы.
* Разделение сращения наружной и задней поверхностей селезенки с париетальной брюшиной диафрагмы и боковой стенкой живота и удаление органа.
* Гемостаз, дренирование брюшной полости.

При больших размерах селезенки, перисплените и портальной гипертензии оперативное вмешательство может быть травматичным, возможна одномоментная массивная кровопотеря. Это необходимо предусмотреть при планировании и проведении анестезиологического пособия, используя трансфузиологические среды, аутогемотрансфузию с помощью аппарата Cell Saver. Чрезмерная тракция при выведении селезенки в лапаротомную рану может привести к надрыву хвоста поджелудочной железы, развитию кровотечения, послеоперационного панкреатита. При интраоперационной травме поджелудочной железы возможно применение аналогов соматостатина.

Дренаж в левое поддиафрагмальное пространство устанавливают при травме хвоста поджелудочной железы, так как возможно формирование панкреатической фистулы.

Необходим контроль активности амилазы в отделяемом по дренажу. При повышении активности амилазы дренирование продолжают до ее нормализации или прекращения поступления отделяемого.

*Исследование удаленной селезенки, печени и лимфатического узла*

При выполнении спленэктомии для всех гематологических больных необходимо выполнять краевую биопсию печени (открытую или при помощи лапароскопии – в зависимости от техники выполнения сплекэктомии для гистологической верификации патологического процесса, а так же при выявлении увеличенных лимфатических узлов и биопсию лимфатического узла.

Во всех случаях проводят исследования селезенки, биоптата печени и лимфатического узла:

* патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала селезенки, печени, лимфатического узла (если выполнялась биопсия)

при показаниях в зависимости от гематологического диагноза исследования биоптатов селезенки, печени, лимфоузла дополнительно выполняются:

* патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов;
* иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров гемобластозов;
* цитогенетическое исследование биопсийного (операционного) материала;
* молекулярно-генетическое исследование T-клеточной клональности (по генам бэта, гамма и дельта цепей T-клеточного рецептора), молекулярно-генетическое исследование B-клеточной клональности (по генам IgH, IgK, IgL и KDE)

*Послеоперационный период* [95]

Ежедневное наблюдение должно осуществляться совместно врачом-хирургом и врачом-гематологом. Обязательно наблюдение в условиях реанимационного отделения (палаты интенсивной терапии) в течение 2 часов после операции. Дальнейшее пребывание в реанимационном отделении зависит от возраста и соматического статуса пациента, объема кровопотери и наличия инфекционных осложнений.

Проводятся мероприятия, направленные на раннюю активизацию пациента. Через 2-4 часа разрешается сидеть и стоять у постели, при отсутствии диспептических явлений разрешен прием жидкостей per os, возобновление питания через 12-24 часа после операции.

В раннем послеоперационном периоде необходим контроль клинического анализа крови, коагулограммы и при необходимости проведение профилактической антикоагулянтной /антиагрегантной терапии.

При наличии рисков тромботических осложнений (ожирение, гемобластозы, аутоиммунный гемолиз) – возможно назначение антикоагулянтной терапии в первые сутки после операции. Решение о назначении антикоагулянтной терапии принимается индивидуально в каждом конкретном случае. При назначении антикоагулянтной терапии следует учитывать количество тромбоцитов, темп прироста тромбоцитов, показатели гемограммы, выраженность геморрагического синдрома. Доза НМГ рассчитывается в зависимости от массы тела.

*Алгоритм действий при повышении температуры тела в раннем послеоперационном периоде после спленэктомии* [95]

*Наиболее вероятные причины гипертермии в послеоперационном периоде:* послеоперационная пневмония, тромбоз вен портальной системы, поддиафрагмальный абсцесс.

*Лабораторные исследования* [95]*:*

* общий (клинический) анализ крови;
* анализ крови биохимический общетерапевтический: калий, натрий, кальций, хлор, С-реактивный белок, прокальцитонин (по показаниям);
* коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза);
* микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность;

*Инструментальные исследования* [95]*:*

* компьютерная томография (КТ) грудной полости;
* КТ брюшной полости с пероральным и болюсным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости
* ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы

Вне зависимости от причины повышения температуры целесообразно проведение эмпирической противомикробной терапии, при выявлении инфекционного агента и неэффективности антибактериальной терапии проводится коррекция антибактериальной терапии с учетом чувствительности к антибактериальным препаратам. При отсутствии эффекта от эмпирической антибактериальной терапии, через 3 дня рекомендуется провести дополнительные бактериологические исследования:.

Для всех пациентов после спленэктомии при проведении антибактериальной терапии необходимо выбирать препараты, обладающие активностью против пневмококковой инфекции, вне зависимости от сроков развития инфекции.

При выявлении тромбоза воротной вены - проведение эффективной антикоагулянтной терапии, направленной на достижение реканализации тромба. Наиболее часто применяют: гепарин натрия\*\*: непрерывная инфузия, начальная скорость 1000 ЕД/ч, дальнейшее титрование дозы с мониторингом АЧТВ (1,5-2 нормы) или терапия НМГ в лечебных дозах с контролем анти-Ха активности или тромбоэластографии для оценки эффекта по достижению требуемой гипокоагуляции. Необходимы контрольные исследования коагулограммы и дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы в динамике.

При формировании жидкостных скоплений панкреатического характера целесообразно дренирование кист поджелудочной железы под контролем ультразвукового исследования.

## 7.7. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии

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

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

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

В ряде исследований (табл. 1) определены основные жизнеугрожающие синдромы, при которых требуется перевод больных АА 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 гемобластозами

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Источник | Причины перевода в ОРИТ | | | | | | |
| ОДН, % | Сепсис, СШ, % | Острая патология  ЦНС, % | Нарушение ритма сердца, % | ОПН, % | Кровотечения, % | Прочее,  % |
| Воробьев А.И. и соавт., 1993 [97] | 43 | 16 | н/д\* | н/д | 5 | 16 | 20 |
| Галстян Г.М. и соавт., 2011 [98] | 30 | 22 | 7 | 11 | н/д | н/д | 30 |
| Lamia E. и соавт., 2006 [99] | 51 | 36 | 13 | н/д | н/д | н/д | н/д |
| Evison K. и соавт., 2001 [100] | 31 | 19 | 8 | 10 | н/д | 1 | 31 |
| Silfvast D. и соавт., 2003 [101] | 50 | 23 | 10 | 10 | н/д | н/д | 7 |
| Benoit F. и соавт., 2003 [102] | 39,5 | 18,5 | 17 | 13 | н/д | 2 | 10 |
| Schellongowski P. и соавт., 2011 [103] | 50 | 8 | н/д | 3,2 | 3,2 | 22 | н/д |
| Grgić M. и соавт., 2014 [104] | 45 | 37 | 5 | н/д | н/д | н/д | 13 |
| Jackson K. и соавт., 2014 [105] | 47 | 42 | н/д | н/д | н/д | 7,2 | н/д |
| Ahmed T. и соавт., 2017 [106] | 88 | 17 | н/д | 18 | 8,5 | 2,1 | н/д |

\* н/д – нет данных.

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

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

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

Показания к переводу в ОРИТ у гематологических пациентов [97,98]

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

*Задачи врача – реаниматолога*

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

* диагностика и установление этиологической причины развития жизнеугрожающего состояния (осмотр, опрос, анамнез, клинико-лабораторные и инструментальные методы);
* манипуляции, направленные на обеспечение сосудистого доступа (установка центрального венозного катетера, периферических венозных доступов), поддержание проходимости дыхательных путей (установка воздуховода, интубация трахеи), инвазивного мониторинга показателей гемодинамики (установка артериального катетера), декомпрессия желудка, катетеризация мочевого пузыря;
* стабилизация состояния пациента с применением методик протезирования жизненно-важных органов (ИВЛ, вазопрессорная поддержка, заместительная почечная терапия);
* проведение сопроводительной терапии, которая включает в себя антибиотическую (как противогрибковую, так и противовирусную) терапию, 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).

# Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | **Критерии качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности рекомендаций** |
| 1. | Проведен осмотр врачом-гематологом пациента при подозрении на апластическую анемию, выполнен сбор анамнеза, физикальное обследование | 5 | С |
| 2. | Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнен общий (клинический) анализ крови с определением абсолютного количества ретикулоцитов и подсчетом тромбоцитов | 5 | С |
| 3. | Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнено получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия) цитологическое исследование препарата костного мозга (миелограммы) с оценкой костномозгового кроветворения, выполнение патолого-анатомическое исследования биопсийного (операционного) материала костного мозга | 5 | С |
| 4. | Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнено стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ | 2 | В |
| 5. | Пациенту с установленной апластической анемией до начала терапии выполнено молекулярно-генетическое исследование гистосовместимости (HLA высокого разрешения при помощи секвенирования) для подбора родственного донора костного мозга и консультация в трансплантационном центре с целью выбора метода лечения | 5 | С |
| 6. | Пациенту с констатированной рефрактерностью к 1-му курсу терапии АТГ\*\* проведена консультация в трансплантационном центре с целью оценки возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток крови или костного мозга от неродственного или гаплоидентичного донора | 3 | В |
| 7. | Пациенту с установленной апластической анемией проведено иммунофенотипирование клеток периферической крови для диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии расширенной панелью маркеров, включая FLAER (флюоресцентно-меченый аэролизин) и оценка клинико-лабораторных признаков гемолиза | 5 | С |
| 8. | Пациенту с установленной апластической анемией в процессе терапии АА каждые 6—12 месяцев до достижения ответа выполнены цитологическое исследование препарата костного мозга (миелограммы) с оценкой костномозгового кроветворения; патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ | 5 | С |

# Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

22. DeZern A.E., Churpek J.E. Approach to the diagnosis of aplastic anemia // Blood Adv. American Society of Hematology, 2021. Vol. 5, № 12. P. 2660–2671.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

36. Михайлова Е.А. et al. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.) // Гематология и трансфузилогия. 2020. Vol. 65, № 2. P. 208–226.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

57. Yamazaki H. et al. Cyclosporine Therapy for Acquired Aplastic Anemia: Predictive Factors for the Response and Long-term Prognosis // Int. J. Hematol. 2007 853. Springer, 2007. Vol. 85, № 3. P. 186–190.

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

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

60. Dietz A.C. et al. Evolving Hematopoietic Stem Cell Transplantation Strategies in Severe Aplastic Anemia // Curr. Opin. Pediatr. NIH Public Access, 2016. Vol. 28, № 1. P. 3.

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

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

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

64. Höchsmann B. et al. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia // Bone Marrow Transplantation. 2013. Vol. 48, № 2. P. 168–173.

65. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome advances in diagnosis and treatment // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2018. Vol. 319, № 7. P. 698–710.

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

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

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

69. Шихмирзаев Т.А. et al. Фармакопрофилактика трансфузионных реакций // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2018. Vol. 13, № 2. P. 95–99.

70. Аксельрод Б.А. et al. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови // Гематология и трансфузиология. 2018. Vol. 63, № 4. P. 372–435.

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

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. 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.

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

77. 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.

78. 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.

79. 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.

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

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

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

83. 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.

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

85. 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.

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

87. 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.

88. 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.

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

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

91. 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.

92. 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.

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

94. 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

108. Bonfim C. et al. Bone Marrow Transplantation (BMT) for heavily Transfused Patients (pts) with Severe Aplastic Anemia (SAA): 147 pts treated at the same institution with Busulfan (BU) + Cyclophosphamide (CY) // Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier, 2006. Vol. 12, № 2. P. 28.

109. de Latour R.P., Risitano A.M., Dufour C. Severe Aplastic Anemia and PNH // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 579–587.

110. Michonneau D., Socié G. GVHD Prophylaxis (Immunosuppression) // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 177–183.

111. Nagler A., Shimoni A. Conditioning // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 99–109.

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

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

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

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

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

**Блок по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток**

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

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория клинических рекомендаций:**

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

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематический обзор рандомизированных КИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

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

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

**Описание метода валидации рекомендаций:**

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

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

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

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

**Консультация и экспертная оценка:**

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

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

**Порядок обновления клинических рекомендаций**

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

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

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

## Приложение А3.1. Протокол применения АТГ\*\* при АА № 1 [12,52]

|  |  |
| --- | --- |
| **За 2 дня до начала терапии АТГ** | |
| #Ко-тримоксазол\*\* | 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 960 мг 3 раза в неделю (при этом режиме дозирования расчет суточной дозы препарата проводят по триметоприму 2,5—5 мг/кг в сутки и разделяют ее на 2 приема в день) в течение 3 недель |
| #Преднизолон\*\* | 30 мг в сутки внутрь |
| **Ежедневно в течение 5 дней** | |
| лошадиный #АТГ1\*\* | 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов2 |
| Глюкокортикоиды | #Преднизолон\*\*, 60 мг, или #Метилпреднизолон\*\*, 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ\*\*) |
| Антигистаминные средства системного действия | 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после #АТГ\*\*) в соответствии с зарегистрированными показаниями |
| **Трансфузионная терапия** | |
| Донорские тромбоциты | Тромбоконцентрат, при тромбоцитах менее 20,0 х 109/л и при геморрагическом синдроме ежедневно |
| Донорские эритроциты | Эритроцитная масса, при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день |

|  |
| --- |
| С 14-го дня курса3 (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы преднизолона\*\*,принимаемого внутрь,до полной отмены на 21—24-й день. |

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

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

*3 Первый день курса — день первого введения АТГ\*\*.*

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

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

*Показания для проведения алло-ТГСК* [107]*:*

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

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

*Основные критерии для определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК* [107]*:*

* Наличие верифицированного диагноза и статуса (ремиссия, рецидив, стабилизация, прогрессия), которые являются показанием для проведения алло-ТГСК.
* Оценка рисков проведения алло-ТГСК по шкалам EBMT и HCT-CI (приложения Г2 и Г3).
* Оценка статуса кандидата в реципиенты согласно определению индекса ECOG (приложение Г1)
* Оценка психологического статуса, отсутствие обострения психических заболеваний.
* Оценка функционального состояния почек: концентрация креатинина сыворотки < 177 мкмоль/л (< 2 мг/дл) или клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 м2.
* Оценка функционального состояния сердечной деятельности: фракция выброса левого желудочка > 35% по Simpson, отсутствие нестабильной стенокардии в анамнезе, отсутствие желудочковых аритмий высоких градаций (нарушения ритма IV–V градаций по Lawn—Wolf).
* Оценка функционального состояния легких: ОФВ1 ≥ 80%; по возможности определяют скорректированную диффузионную способность легких (DLCO), которая должна быть > 35% должного.
* Оценка функционального состояния печени:
  + концентрация общего билирубина ≤ 22 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера);
  + концентрация общего билирубина ≤ 30 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера).

*Дополнительные критерии определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК* [107]*:*

* 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 врача-стоматолога.
* Консультация врача-акушера-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* [107]*:*

* Общий (клинический) анализ крови развернутый[[1]](#footnote-2).
* Анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин, мочевина, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ, ферритин)[[2]](#footnote-3).
* Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)[[3]](#footnote-4).
* Исследование уровня глюкозы в крови натощак[[4]](#footnote-5).
* Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human. immunodeficiency virus HIV 2) в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител класса M к ядерному антигену (anti-HBc IgM) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител класса G к ядерному антигену (anti-HBc IgG) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на Treponema pallidum[[5]](#footnote-6).
* Определение антигенов вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus), определение антител к вирусу герпеса человека 6 типа (Herpes-virus 6) в крови, определение антител к токсоплазме (Toxoplasma gondii) в крови (при возможности)[[6]](#footnote-7).
* Определение ДНК вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование (в случае выявления – также количественное исследование), Определение РНК вируса гепатита C (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование (в случае выявления – также количественное исследование)[[7]](#footnote-8).
* Компьютерная томография органов грудной полости[[8]](#footnote-9). Компьютерная томография других областей при необходимости
* Позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП (при необходимости – в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) )[[9]](#footnote-10).
* Магнитно-резонансная томография головного мозга при наличии показаний (с записью на электронный носитель)[[10]](#footnote-11).
* Рентгенография или компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани.
* Ультразвуковое исследование печени, селезенки, почек[[11]](#footnote-12).
* Регистрация электрокардиограммы, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных[[12]](#footnote-13).
* Эхокардиография[[13]](#footnote-14).
* Эргоспирометрия
* Эзофагогастроскопия
* Электроэнцефалография при необходимости
* Осмотр специалистов: врач-стоматолог (обязательно), врач-акушер-гинеколог (обязательно для женщин), врач-оториноларинголог (по показаниям)[[14]](#footnote-15).

*Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК* [107]*:*

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* [107]*:*

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* [107]*:*

* Оценка статуса кандидата в доноры согласно определению ECOG (приложение Г1).
* Стандартный возраст кандидата в доноры 18–75 лет. В отдельных случаях в качестве доноров могут выступать несовершеннолетние сиблинги. Решение о допуске на донацию в данном случае принимается родителями в соответствии с действующим законадательством РФ.
* Адекватное психологическое состояние (юридическая дееспособность).
* Наличие HLA-типирования: для родственных — не менее чем по средне-низкому разрешению, для неродственных — по высокому разрешению. Окончательные требования к разрешению типирования остаются на усмотрение трансплатационного центра, в котором проводится алло-ТГСК.
* Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human. immunodeficiency virus HIV 2) в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител класса M к ядерному антигену (anti-HBc IgM) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител класса G к ядерному антигену (anti-HBc IgG) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на Treponema pallidum
* Наличие результатов обследования.

*Дополнительные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК* [107]*:*

* 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 основании индекса массы тела и/или уровня альбумина в крови).
* Оперативные вмешательства в анамнезе
* Предполагаемая трудная интубация трахеи (для доноров костного мозга)

*Противопоказания для донорства* [107]

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* [107]*:*

* 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* [107]*:*

* 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* [107]*:*

* Общий (клинический) анализ крови развернутый
* Анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин, мочевина, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, гамма-глютамилтранспептидаза, ЛДГ, сывороточное железо).
* Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза).
* Исследование уровня глюкозы в крови натощак.
* Общий (клинический) анализ мочи.
* Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human. immunodeficiency virus HIV 2) в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител класса M к ядерному антигену (anti-HBc IgM) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител класса G к ядерному антигену (anti-HBc IgG) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к е-антигену (anti-HBe) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на Treponema pallidum.
* Определение антигенов вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus), определение антител к вирусу герпеса человека 6 типа (Herpesvirus 6) в крови.
* Определение ДНК вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, определение РНК вируса гепатита C (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование.
* Регистрация электрокардиограммы, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных, эхокардиография по показаниям
* Рентгенография легких, по показаниям — компьютерная томография органов грудной полости.
* Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) – 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 средствами системного действия и/или нестероиднымии противовоспалительными и противоревматическими 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 врача-анестезиолога-реаниматолога и/или суточное прикроватное мониторирование жизненных функций и параметров. Через 2 ч после завершения инфузии выполняют исследование уровня калия в крови.

**4. Протокол внутривенного введения иммуноглобулина антитимоцитарного\*\***

*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 натрия хлорида\*\* 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 раствора натрия хлорида\*\*. 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 метилпреднизолона\*\* 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\*\**

Иммуноглобулин антитимоцитарный\*\* (кроличий) вводится в течение 2-3 дней до трансплантации в дозе:

* для препарата в форме выпуска лиофилизат для приготовления раствора для инфузий – 2,5 мг/кг на введение (суммарная доза 7,5-10 мг/кг).
* для препарата в форме выпуска концентрат для приготовления раствора для инфузий– 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. Препарат разводится на 500 мл раствора натрия хлорида\*\*. 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. Препараты, применяемые в режимах кондиционирования и для профилактики РТПХ**

*5.1. Режим кондиционирования*

В состав режима кондиционирования включают химиопрепараты и методы воздействия, обладающие выраженным иммуносупрессивным и/или миелосупрессивным эффектом. Набор препаратов, дозы и последовательность введения химиопрепаратов в составе режима кондиционирования могут варьировать. Выбор режима кондиционирования определяется технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре, исходными характеристиками пары донор-реципиент и другими факторами.

Табл. 5.1.1. Медикаменты, используемые в составе режима кондиционирования [108–111]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Препарат | Суммарная доза |
| Медикаменты и другие воздействия, используемые в составе режима кондиционирования | Без какого-либо воздействия | - |
| #Бусульфан\*\* | 8-16 мг/кг |
| #Циклофосфамид\*\* | 29 мг/кг-120 мг/кг |
| #Циклофосфамид\*\* | 1000 мг/м2 – 2000 мг/м2 |
| Тотальное облучение тела | 2 Гр – 12 Гр |
| #Флударабин\*\* | 90-180 мг/м2 |
| #Треосульфан | 10-42 г/м2 |
| #Тиотепа | 5-10 мг/кг |
| #Мелфалан | 100 мг/м2-140 мг/м2 |

*5.2. Профилактика РТПХ*

Препараты, применяемые для профилактики РТПХ, группируют в схемы, выбор которой определяется риском развития РТПХ в каждой конкретной паре донор-реципиент и технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре.

Табл. 5.2.1. Медикаменты, используемые для профилактики РТПХ [108–111]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Препарат | Доза |
| Медикаменты и другие воздействия, используемые в составе режима профилактики РТПХ | Циклоспорин\*\* | 3 мг/кг/сут |
| #Метотрексат\*\* | 10-15 мг/м2/сут |
| #Такролимус\*\* | 0,02-0,03 мг/кг/сут |
| #Микофенолата мофетил\*\* | 30-45 мг/кг/сут, 1000 – 2000 мг/сут |
| #Циклофосфамид\*\* | 25-50 мг/кг/сут |
| #Руксолитиниб\*\* | 15-45 мг/сут |
| #Бортезомиб\*\* | 1,3 мг/м2/сут |
| #Абатацепт\*\* | 10 мг/кг/сут |
| #Тоцилизумаб\*\* | 4-8 мг/кг/сут |
| #Ритуксимаб\*\* | 100-375 мг/м2/сут |
| #Бендамустин\*\* | 130 мг/м2/сут |
| #АТГ (лошадиный)\*\* | 10-25 мг/кг/сут |
| АТГ (кроличий)\*\* | 2,5-5 мг/кг/сут |
| TCRab/CD19 деплеция | однократно |
| CD34+ селекция | однократно |

**6. Сопроводительная терапия**

Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения указаны в Таблице 6.1. Допускается использование как отдельных вариантов, так и их комбинаций.

Таблица 6.1 Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант | Препарат | Суточная доза | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
| Инфузионная терапия | | | | | |
| 1 | Натрия бикарбонат\*\* | 1200 мг/литр инфузионной терапии | – | С дня -7 по -2 день | В/в инфузия в течение 3 часов, 30 мл 4% р-ра натрия бикарбоната на 1 литр инфузионной терапии сразу после внутривенного введения химиопрепаратов |
| 2 | Декстроза\*\* | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м2 | | | В/в инфузия |
| 3 | Натрия хлорид (0,9% NaCl)\*\* | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м2 | | | В/в инфузия |
| 4 | Натрия хлорида раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид]\*\* | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м2 | | | В/в инфузия |
| 5 | 4% хлорида калия (KCl)\*\* | В соответсвии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня | | | В/в инфузия |
| 6 | 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 натрия\*\* | 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 натрия\*\* | 100 ЕД/кг | – | Весь период использования ЦВК | В/в, инфузия в течение 24 ч |
| 3 | Гепарин натрия\*\* | 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 | Леветирацетам\*\* | 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 | Леветирацетам\*\* | 1000 мг | – | За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана | Внутрь, по 1000 мг 2 раза/сут |
| Профилактика язвенной болезни желудка | | | | | |
| 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, 2 раза в сутки |
| 7 | Фамотидин\*\* | 20 | – | В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня | Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь |
| Наркотическая обезболивающая терапия | | | | | |
| 1 | Тримеперидин\*\* | 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 |
| 5 | Урсодезоксихолевая кислота\*\* (рекомендуется) | 12 мг/кг | – | C –6 по +180 день | Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер) |
| 6 | Метилпреднизолон\*\* | см. «Инфузия АТГ» | | | |
| 7 | Преднизолон\*\* | см. «Инфузия АТГ» | | | |

# Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Родственная алло-ТГСК

Комбинированная ИСТ

1 курс

(лАТГ\*\* + Циклоспорин\*\*) +/- элтромбопаг

Экспериментальные протоколы

Хелаторная терапия

Лапароскопическая спленэктомия

да

HLA-идентичный сиблинг?

ремиссия к 3-6 месяцам?

Комбинированная ИСТ 2 курс (лАТГ\*\* + Циклоспорин\*\*) +/- элтромбопаг\*\*

Длительное ннаблюдение

Возраст >45 лет ?

ремиссия через 3-6 месяца?

нет

да

Терапия Циклоспорином\*\* до 2 лет

HLA-идентичный донор?

да

алло-ТГСК от неродственного донора

Пациент с подозрением на АА

да

нет

нет

да

нет

Рецидив АА

нет

нет

Диагностика

да

нет

Диагноз подтвержден?

Продолжение диагностического поиска в рамках других возможных заболеваний

# Приложение В. Информация для пациента

Апластическая анемия (АА) — заболевание системы крови, характеризующееся глубокой панцитопенией, развивающейся в результате угнетения костномозгового кроветворения.

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественники гемопоэза.

Доказано, что костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2) приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественников, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга.

Современная тактика лечения взрослых пациентов АА — это трансплантация аллогенного костного мозга и/или комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Программы лечения пациентов с АА могут включать и другие терапевтические воздействия, в частности, спленэктомию, использование современных иммуносупрессивных или иммунокорригирующих агентов.

Трансплантации костного мозга (ТКМ) в рамках алгоритма лечения пациентов с АА занимает определенное место: наличие гистосовместимого донора костного мозга (КМ), молодой возраст, короткий гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания — условия, при которых ТКМ может рассматриваться как терапия выбора. Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием донора КМ у большинства пациентов. Совершенствование ИСТ, использование различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов позволили значительно повысить эффективность лечения АА. Однако, длительная выживаемость пациентов с тяжелой АА остается невысокой: только 70—80% пациентов переживают 5 лет. Эффективность лечения в первую очередь зависит от тяжести заболевания и возможности реализации на ранних этапах течения болезни программы комбинированной ИСТ или ТКМ. Однако далеко не всегда ИСТ начинается в первые месяцы после установления диагноза. К сожалению, у большинства пациентов с АА на первых этапах лечения используются глюкокортикостероидные средства. Известно, что длительное применение глюкокортикостероидных средств может сопровождаться развитием тяжелых осложнений (кушингоидный синдром, артериальная гипертония, стероидный диабет, остеопороз, асептический некроз костей, язвенное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта и др.) в отсутствие стойкого терапевтического эффекта. Следует отметить, что нередко в современных программах лечения взрослых пациентов с АА необоснованно применяются колониестимулирующие факторы (КСФ). Кроме того, недооценивается роль спленэктомии, эффективность которой при нетяжелой форме заболевания четко доказана.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

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

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65 [112]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

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

## Приложение Г2. Шкала трансплантационного риска EBMT

Оригинальное название: ﻿The EBMT risk score

Источник: Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012;47:749-756 [113]

Тип: шкала оценки

Назначение: расчет трансплантационного риска

Содержание и интерпретация:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 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 |

Пояснения: оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования.

## Приложение Г3. Шкала трансплантационного риска HCT-CI

Оригинальное название: ﻿ ﻿Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index

Источник: Sorror M.L., et al. ﻿Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study Mohamed. Biol Bone Marrow Transplant. 2015;21:1479-1487 [114]

Тип: шкала оценки

Назначение: расчет трансплантационного риска

Содержание и интерпретация:

|  |  |
| --- | --- |
| 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 врача-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.

Пояснения: 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.

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 — 1 месяц. [↑](#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 — 2 недели. [↑](#footnote-ref-15)