\9

|  |  |
| --- | --- |
| Клинические рекомендации | |
| **Макроглобулинемия Вальденстрема** | |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: | С88.0 |
| Возрастная группа: | Взрослые/дети |
| Год утверждения: |  |
| Разработчик клинической рекомендации: | |
| * Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"   Председатель ассоциации, д.м.н. Е.Н. Паровичникова   * Региональная общественная организация "Общество онкогематологов"   Председатель, д.м.н., академик РАН И.В.Поддубная   * Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"   Исполнительный директор О.В.Левковский   * Национальное общество детских гематологов и онкологов   Президент РОО НОДГО, д.м.н., проф. С.Р. Варфоломеева | |

**Оглавление**

[**Оглавление** 2](#_Toc114523662)

[Список сокращений 5](#_Toc114523663)

[**Термины и определения** 7](#_Toc114523664)

[**1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)** 8](#_Toc114523665)

[**1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)** 8](#_Toc114523666)

[**1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)** 8](#_Toc114523667)

[**1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)** 8](#_Toc114523668)

[**1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем** 8](#_Toc114523669)

[**1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)** 8](#_Toc114523670)

[**1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)** 8](#_Toc114523671)

[**2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики** 9](#_Toc114523672)

[**2.1 Жалобы и анамнез** 9](#_Toc114523673)

[**2.2 Физикальное обследование** 10](#_Toc114523674)

[**2.3 Лабораторные диагностические исследования** 11](#_Toc114523675)

[**2.4 Инструментальные диагностические исследования** 13](#_Toc114523676)

[**2.5 Иные диагностические исследования** 14](#_Toc114523677)

[**3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения** 15](#_Toc114523678)

[3.1 Показания к началу лечения 15](#_Toc114523679)

[**3.2 Лечение пациентов с впервые диагностированной МВ** 16](#_Toc114523680)

[**3.3 Поддерживающая терапия** 22](#_Toc114523681)

[***3.4 Лечение рецидивов МВ*** 22](#_Toc114523682)

[**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** 24](#_Toc114523683)

[**5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики** 24](#_Toc114523684)

[**6. Организация оказания медицинской помощи** 25](#_Toc114523685)

[**7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)** 28](#_Toc114523686)

[**7.1 Факторы прогноза.** 28](#_Toc114523687)

[**7.2 Лечение периферической нейропатии** 30](#_Toc114523688)

[**7.3 Ведение пациентов с синдромом гипервязкости** 31](#_Toc114523689)

[**7.4 Особенности сопроводительной терапии пациентов, в схему лечения которым включен препарат бортезомиб \*\*.** 31](#_Toc114523690)

[**7.5 Оценка эффективности лечения.** 31](#_Toc114523691)

[7.6 **Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений** 33](#_Toc114523692)

[**7.7 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений** 41](#_Toc114523693)

[**7.8 Вирусные инфекции у пациентов с МВ** 51](#_Toc114523694)

[**7.9 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами** 52](#_Toc114523695)

[**7.10 Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с МВ** 55](#_Toc114523696)

[**Критерии оценки качества медицинской помощи** 56](#_Toc114523697)

[**Список литературы** 58](#_Toc114523698)

[**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций** 65](#_Toc114523699)

[**Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций** 67](#_Toc114523700)

[**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата** 70](#_Toc114523701)

[**Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения МВ** 70](#_Toc114523702)

[**Приложение А3.2. Особенности введения ритуксимаба\*\*** 73](#_Toc114523703)

[**Приложение А3.3 Профилактика и лечение тошноты и рвоты** 75](#_Toc114523704)

[**Приложение А3.4. Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикостероидами** 77](#_Toc114523705)

[**Приложение А3.5. Инфузионная терапия у гематологических пациентов** 77](#_Toc114523706)

[**Приложение А3.6. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов** 79](#_Toc114523707)

[**Приложение А3.7. Обеспечение сосудистого доступа** 79](#_Toc114523708)

[**Приложение А3.8. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Мобилизация и сбор АутоСКК.** 81](#_Toc114523709)

[**Приложение Б. Алгоритмы действий врача** 85](#_Toc114523711)

[**Приложение В. Информация для пациента** 87](#_Toc114523712)

Список сокращений

HSV-8 – вирус простого герпеса тип 8

IgM – иммуноглобулин М

аутоТГСК - аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВБП – выживаемость без прогрессии

ВДП – выживаемость до прогрессии

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГСК – гемопоэтические клетки

ИФТ – иммунофенотипирование методом проточной цитометрии

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МВ - Макроглобулинемия Вальденстрема

НСV – вирус гепатита С

НХЛ – нехождкинские лимфомы

ОВ – общая выживаемость

ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия

ПЗ – прогрессия заболевания

ПР – полная ремиссия

Ст – стабилизация заболевания

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧР – частичная ремиссия

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

**Термины и определения**

**Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ)** - В-клеточная лимфоплазмоцитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM).

**Лимфоплазмоцитарная лимфома** – это В-клеточная опухоль, образованная мелкими лимфоидными клетками, лимфоидными клетками с плазмоцитарной дифференцировкой, плазматическими клетками.

**Иммунофенотипирование** - метод, основанный на реакции антиген-антитело и используемый для определения специфических типов клеток в образцах крови, костного мозга, лимфатических узлов и других тканей. Иммунофенотипирование выполняют с помощью мультипараметрической проточной цитофлюориметрии (обычно, как минимум, 4- или 6-цветной).

**Ремиссия** - период течения заболевания, который характеризуется значительным ослаблением или полным исчезновением симптомов заболевания, в том числе по данным выполненных лабораторных и инструментальных методов исследования.

**Рецидив** – возврат клиники заболевания, в том числе и по данным лабораторных и инструментальных методов исследований.

**Синдром гипервязкости** – встречается в случаях, когда уровень патологического IgM превышает 30 г/л. Проявляется повышенной утомляемостью, слабостью, сонливостью, ухудшением зрения, шумом в ушах, кровоточивостью носа и десен.

**Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток** – трансфузия заготовленных ранее стволовых клеток самого пациента, которая выполняется после предварительной высокодозной химиотерапии.

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

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

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) - В-клеточная лимфоплазмоцитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM). В редких случаях (менее 5%) могут встречаться лимфоплазмоцитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни.

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

Причины развития MВ, как и других лимфом, неясны. Обсуждается ряд факторов: генетическая предрасположенность, дефект Т-клеточной супрессорной функции**;** влияние радиационных воздействий, химических мутагенов и вирусов (например, НСV, HSV-8, ВИЧ). Существенным фактором риска развития МВ является наличие в анамнезе IgM-моноклональной гаммапатии неопределенного (неуточненного) генеза (IgM-MGUS).

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

МВ составляет около 2% от всех гемобластозов с заболеваемостью от 2 до 5 случаев на 1 млн населения в год. Максимум заболеваемости приходится на шестое - седьмое десятилетия жизни с медианой возраста пациентов 63 года, и редко встречается у пациентов моложе 40 лет. Соотношение м: ж равняется 2,3: 1.

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

С88.0 – макроглобулинемия Вальденстрема

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

Нет

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

Клиническая картина МВ определяется специфической лимфоидной инфильтрацией костного мозга, печени, селезенки, лимфатических узлов (иногда и других органов и тканей), а также наличием в сыворотке крови PIgM. Часты неспецифические астенические жалобы на слабость, повышенную утомляемость, артралгии, уменьшение массы тела, кровоточивость слизистых оболочек носа, десен, прямой кишки; неврологические расстройства. Гепато-спленомегалия и лимфаденопатия – частые, но необязательные признаки MВ.

**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 и уровня убедительности рекомендаций) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Несмотря на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.*

***Критерии установления диагноза МВ:***

*При установлении диагноза МВ должны присутствовать следующие критерии:*

1. *выявление моноклонального IgM в крови (независимо от уровня парапротеина);*
2. *инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмоцитоидными клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).*
3. *Наличие мутации L265P в гене белка MYD88 при исследовании периферической крови, костного мозга, лимфатического узла или иного опухолевого субстрата. Следует помнить, что согласно данным исследований мутация L265P в гене белка MYD88 встречается примерно у 90 % пациентов с МВ. MYD88 отрицательные случаи также встречаются. Таким образом, отсутствие мутации мутации L265P в гене белка MYD88 не отрицает диагноз МВ при наличии всех остальных лабораторных и клинических критериев заболевания.*

*В случае секреции IgA и IgG заболевание диагностируется как лимфоплазмоцитарная лимфома.*

**2.1 Жалобы и анамнез**

* Пациентам с подозрением на MВ, а также всем пациентам с верифицированной MВ при каждом приеме **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики пациента [1–3].

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

**Комментарии:** *жалобы носят неспецифический характер, обусловлены лимфоплазмацитарной инфильтрацией органов и тканей и циркуляцией макроглобулина, приводящего к гипервязкости, криоглобулинемии, холодовой гемолитической анемии, АИГА, иммунной тромбоцитопении, амилоидозу:*

* *Головные боли, нечеткость или утрата зрения, эпизоды нарушения сознания*
* *Поражение кожи и слизистых – кровоточивость, крапивница, папулы, дерматит*
* *Прогрессирующее снижение чувствительности, покалывание, жжение, болезненность в стопах и кистях. Неустойчивая походка, снижение мышечной силы*
* *Синдром Рейно, акроцианоз, язвы на ногах*
* *Диарея, боли в животе*
* *Может определяться бессимптомное увеличение лимфоузлов любой локализации.*
* *Необходим сбор анамнеза (в т. ч. семейного).*

**2.2 Физикальное обследование**

* Пациентам с подозрением на МВ или выявленной МВ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [1–3].

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

**Коментарии:** *при осмотре пациента*

*- измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния кожных покровов, костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; наличие гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы.*

*- определение наличия В-симптомов.*

*- определение статуса по ECOG (0-4)*

**2.3 Лабораторные диагностические исследования**

Пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить определение соотношения белковых фракций в крови и в моче методом электрофореза и исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и в моче методом иммунофиксации для выявления моноклонального иммуноглобулина [1–3].

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

**Комментарии:** *выявление моноклонального иммуноглобулина М независимо от его величины является одним из основных диагностических критериев МВ. Кроме того, необходимо определение уровня нормальных Ig сыворотки крови* [1–3].

Пациентам с МВ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить молекулярно-генетическое исследование точечной мутации p.L265P в гене MYD88 методом ПЦР в лимфоплазмоцитарных клетках. [1,2,4,5].

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

**Комментарии:** *эта мутация встречается у 90 % пациентов с МВ и значительно реже при других ЛПЗ, поэтому, в совокупности с другими лабораторными и клиническими признаками МВ, она является диагностически значимой. Однако, отсутствие данной мутации не исключает диагноза МВ, при наличии иных клинических и лабораторных признаков заболевания. Мутация p.L265P может обнаруживаться в любом опухолевом субстрат; чаще исследется костный мозг, реже – кровь, лимфоузел, экстранодальный субстрат.*

Пациентам с МВ перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить развернутый общий (клинический) анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов для уточнения состояния пациента, активности заболевания и возможности проведения противоопухолевого лечения [2,3].

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

Пациентам с МВ перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить биохимический анализ крови общетерапевтический, включающий обязательное определение ЛДГ, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, кальция, кальция для уточнения состояния пациента, активности заболевания и возможности проведения противоопухолевого лечения [2,3,8,9,10]**.**

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

Пациентам с МВ перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить общий (клинический) анализ мочи для уточнения состояния пациента, активности заболевания и возможности проведения противоопухолевого лечения [3].

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

Пациентам с МВ перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением следующих параметров: АЧТВ, протромбиновый индекс по Квику, тромбиновое время, фибриноген для уточнения состояния свертывающей системы пациента и риска геморрагических осложнений [10,37,38].

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

Пациентам с МВ при диагностике и/ или перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить определение группы крови и резус-фактора, определение антигена (HbeAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови для уточнения наличия сопутствующей патологии у пациента и возможной необходимости модификации противоопухолевой терапии или проведения сопуствующего лечения [3,8,10]**.**

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

Пациентам с МВ при диагностике и/ или перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить исследование уровня бета-2-микроглобулина, криоглобулинов в крови [3,6,7]**.**

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

Пациентам с МВ при диагностике и/ или перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить исследование вязкости крови [3]**.**

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

**2.4 Инструментальные диагностические исследования**

Пациентам с МВ при диагностике и/ или перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить рентгенологическое или КТ исследование костей скелета для уточнения возможного специфического поражения. [1,3,12]**.**

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

Пациентам с МВ при диагностике и/ или перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить КТ или рентгенографию органов грудной клетки для выявления изменений легочной ткани и органов средостения [1,3,12,13].

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

Пациентам с МВ при диагностике и/ или перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуется выполнение КТ или ультразвукового исследования (УЗИ) всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, определение размеров печени, селезенки и внутрибрюшных лимфатических узлов для оценки состояния органов брюшной полости и уточнения возможного специфического поражения. [1,3,13].

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

***Комментарий****: пациентам с МВ перед началом терапии возможно выполнить ПЭТ/КТ как метода позволяющего достоверно оценить распространенность специфического поражения, оценить дополнительные риски, конкретизировать показания для начала лечения и в ряде случаев выбрать оптимальную программу терапии.*

**2.5 Иные диагностические исследования**

Пациентам с МВ перед проведением при диагностике и/ или противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) для обнаружения лимфоплазмоцитарной инфильтрации [1,2,8,13]**.**

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

Пациентам с МВ при диагностике и/ или перед проведением противоопухолевой терапии рекомендуетсявыполнить получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов и/или иммунофенотипирование клеток-предшественниц в костном мозге (ИФТ) клеток аспирата костного мозга [1,8,73].

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

***Комментарии:*** *Клетки опухолевого субстрата при МВ экспресссируют PIgM как на своей поверхности (sIgM), так и внутри цитоплазмы (cIgM). Экспрессия sIgM существенно превалирует. Имеет место выраженная экспрессия таких В-клеточных антигенов: CD 19, CD 20, CD 22, CD 79а. Клетки слабо-положительны на наличие CD 10 (может отсутствовать), CD 21, CD 25, CD 38, CDс. Экспрессия CD 5, СD23 не характерна, хотя может встречаться и не является фактором, исключающим МВ.*

Пациентам с МВ при подозрении на амилоидоз рекомендуетсявыполнить желудочно-кишечного тракта, почек, костного мозга – патолого-анатомическое исследование биопсийного материала (биоптатов) в с использованием окраски Конго-красный [1–3]**.**

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

Пациентам с МВ при подозрении на амилоидоз сердца рекомендуетсявыполнить – исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови и ЭХО-КГ для исключения амилоидоза сердца и определения сердечной функции [14]**.**

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

Пациентам с МВ сподозрением на наличие синдрома гипервязкостирекомендуетсявыполнить осмотр врачом-офтальмологом для диагностики осложнений синдрома гипервязкости [1–3,15].

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

**Комментарий:** *при подозрении на наличие синдрома гипервязкости необходим осмотр глазного дна. Также осмотр глазного дна нужно выполнять при уровне моноклонального IgM ≥ 30 г/л.*

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

*Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендациях, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации может определяется не только в соответствии с инструкциями по применению, с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности, с возможной коррекцией доз и режима применения с учетом состояния пациента.*

*Следует учитывать, 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.*

3.1 Показания к началу лечения

Стратегия лечения определяется на этапе установления диагноза. Выбор программы лечения зависит от возраста пациента, группы риска по IPSSWM\Revised IPSSWM, особенностей течения МВ, а именно - наличия цитопений, наличия экстрамедулярного / экстранодального вовлечения, наличия / отсутвия нейропатии как симптома болезни, необходимости более быстрой редукции опухоли, cопутствующих заболеваний. Пациенты до 65 лет с высоким и промежуточным риском по IPSSWM\Revised IPSSWM представляют особую группу, которым могут быть применены комбинированнные режимы иммунохимиотерапии в сочетании с таргетными препаратами, а также обсуждена высокодозная консолидация с поддержкой АутоСКК в первой линии. Данный поход может применяться в рамках клинических исследований, в условиях научных центров [84].

**Рекомендуется** начинать терапию при быстром нарастании уровня IgM в крови или при появлении клинических симптомов:[12,16].

- Рецидивирующая лихорадка, ночная потливость, потеря веса, слабость.

- Синдром гипервязкости.

- Лимфаденопатия или массивное увеличение размеров лимфоузлов (≥ 5 см).

- Гепатомегалия и/или спленомегалия.

- Периферическая нейропатия, связанная с МВ.

- Симптомная криоглобулинемия

- Анемия с уровнем Нв ≤ 10 г/дл.

- Тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов 100 х 109 /л и менее.

- Гемолитическая анемия (обусловленная наличием холодовых антител).

- Почечная недостаточность, связанная с МВ.

- Амилоидоз, связанный с МВ.

- Уровень моноклонального IgM > 50 г/л, даже при отсутствии симптомов.

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

**Не рекомендуется** начинать специфическую терапию пациентам с тлеющей (бессимптомной) МВ [12].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).**

**3.2 Лечение пациентов с впервые диагностированной МВ**

* **Плазмаферез.**

Симптоматическая гипервязкость редко наблюдается у пациентов с концентрацией PIgM менее 40 г/л. При наличии повышенной вязкости плазмаферез следует рассматривать как временную меру до тех пор, пока системная терапия не приведет к снижению массы опухоли и, таким образом, снижению концентрации парапротеина в сыворотке. Однократного плазмафереза ​​часто бывает достаточно для облегчения симптомов и безопасного начала системной терапии [16].

* **Ритуксимаб**

Так как опухолевые клетки МВ экспрессируют CD20, наиболее широко используемым препаратом для лечения МВ является ритуксимаб\*\*. Отсутствие долгосрочной токсичности и миелосупрессии привели к тому, что он включен в большинство терапевтических схем лечения МВ. Однако, монотерапия ритуксимабом, как правило, является недостаточным выбором для пациентов, нуждающихся в лечении и уступает практически всем другим зарегистрированным комбинированным схемам [17,20,]  Частота достижения общего ответа большая при комбинированной терапии, чем при монотерапии ритуксимабом (73% против 44%)[21,24,90].  Противоопухолевый эффект при монотерапии ритуксимабом\*\* наступает в среднем спустя 3 мес. после начала терапии. Медиана продолжительности ответа на лечение от 8 до 27 мес [86].

Безусловно, ритуксимаб является основой лечения, однако практически всегда его следует использовать в сочетании с другими агентами, такими как ингибиторы протеасом, алкилирующими препаратами, пуриновыми аналогами, иммуномодулирующими препаратами, ингибиторами тирозинкиназы брутона [18,19,20,23,28,30]. Монотерапию ритуксимабом целесообразно использовать лишь у пациентов с изолированной периферической нейропатией, связанной с активностью IgM-антимиелин-ассоциированного гликопротеина, без иных симптомов МВ [90]. Во всех остальных случаях, когда требуется уменьшение массы опухоли, используется мультиагентная терапия [18,19,20,23,29]

Особенностью терапии ритуксимабом является транзиторное повышение уровня моноклонального IgM, которое может сопровождаться синдромом гипервязкости (так называемый феномен «вспышки» парапротеина). Данное явление наблюдается у 40-50% пациентов при монотерапии ритуксимабом и значительно реже при использовании комбинированной терапии. Перед введением ритуксимаба у пациентов с уровнем моноклонального IgM ≥ 50 г/л целесообразно провести сеанс плазмафереза для профилактики феномена «вспышки» парапротеина и усугубления проявлений гипервискозного синдрома [16,17]

В 2019 году опубликованы результаты самого большого на сегодняшний день мета анализа об эффективнсти различных схем с ритуксимабом, включившим в себя данные 22 исследований и анализ результатов терапии 806 пациентов ритуксимаба с алкилирующими агентами, с пуриновыпи аналогами, с ингибиторами протеасом и с иммуномодуляторами [86]. Комбинированная терапия на основе ритуксимаба позволила достичь частоты общего ответа (ЧОО) 84% (95% ДИ: 81–87%), частоты основного ответа 71% (95% ДИ: 66). %-75%), а частота полного ответа (ПО) 7% (95% ДИ: 5%-10%), что позволяет использовать данные схемы в качестве основы для лечения МВ. Эффективнсть сочетания ритуксимаба с алкилирующими агентами, пуриновыми аналогами и сингибиторами протеасом сопоставимы, различия в ORR и MRR этих подгруппах были статистически незначимыми (все P >0,05).

В настоящее время терапевтический алгоритм сводится к следующему: схемы ритуксимаб + бендамустин (BR) или ритуксимаб + циклофосфамид + дексаметазон (RCD) являются основным выбором для пациентов с цитопениями, вызванными МВ, умеренной или тяжелой органомегалией или массивной лимфаденопатией [21,31,32,33,86]

Для пациентов с тяжелой симптоматической гипервязкостью, криоглобулинемией или холодовой агглютинемией требуется упреждающий плазмаферез перед введением препарата, особенно для пациентов с уровнем IgM в сыворотке не менее 4000 мг/дл, чтобы избежать обострения IgM. Затем предпочтительнее схема с ингибиторами преасом (еженедельное подкожное введение бортезомиба) – программа бортезомиб + ритуксимаб + дексаметазон) [18,19,23].

Схема флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб (FCR) также эффективна, однако длительная терапия аналогами нуклеозидов обычно сопровождается миелосупрессией, иммуносупрессией с развитием инфекционных осложнений. Кроме того, имеются сообщения, указывающие на увеличение риска трансформации МВ в агрессивные лимфомы, и увеличение развития вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодисплазии. Поэтому использование аналогов нуклеозидов следует ограничить, особенно к молодых пациентов, которым, возмжно, потребуется сбор ауто СКК для последующей ТГСК [25,27,28,29].

Для пациентов с нейропатией, связанной с парапротеинами, плазмаферез также необходим, но его не следует использовать в качестве постоянного метода.  Схема RCD или FR или BR при нейропатии также эффективна. Следует избегать комбинированных схем, содержащих нейротоксические агенты, такие как бортезомиб, талидомид и винкристин [18,23,24,28].

Алкилирующие препараты в качестве терапии 1 линии в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами применяется в основном у пожилых пациентов. В исследовании по сравнению длительного приема хлорамбуцила\*\* по 0,1 мг/кг и курсового лечения по 0,3 мг/кг в течение 7 дней каждые 6 недель существенной разницы в эффективности лечения не выявлено. При длительном лечении хлорамбуцилом\*\* общая эффективность лечения составила 79%, при курсовом — 68%, медиана ОВ – 5,4 года. Лечение хлорамбуцилом\*\* проводят не менее 6 месяцев, так как противоопухолевый эффект наступает медленно. После достижения плато терапию следует остановить [29].

В 2015 г. опубликованы результаты исследовании II фазы по оценке эффективности ибрутиниба\*\* (ингибитор тирозинкиназы Брутона) у пациентов, получивших не менее одного варианта лечения. Ибрутиниб\*\* назначали в суточной дозе 420 мг. Общая эффективность лечения составила 90,5%, большой ответ получен у 73% пациентов. Показатели 2-х летней ВБП и ОВ составили 69,1 и 95,2% соответственно [30,35]. Наилучших результатов удалось добиться у пациентов с мутацией MYD88. В настоящее время ибрутиниб в дозе 420мг/сутки также рекомендован к использованию в первой линии терапии у пациентов с МВ, которым невозможно проведение химиотерапии или как терапия рецидива [34,35].

Также для пациентв моложе 65 лет из группы высокого и промежуточного риска по IPSSWM\Revised IPSSWM возможно использование сочетания иммунохимиотерапии с ибрутинибом, например, ротирующей схемы R-EPOCH + ибрутиниб / R-BAC + ибрутиниб с последущей высокодозной консолидацией с поддержкой аутоСКК у пациентов моложе 65 лет из группы высокого и промежуточного риска по IPSSWM\Revised IPSSWM. По полученным в настоящее время ограниченным данным, общий ответ при использовании данных режимов терапии составил 100%, основной ответ – 100%, полный ответ достигнут у 32% пациентов. Пятилетняя общая выживаемость – 93%.[84].

Для пациентов старше 65 лет из группы высокого и промежуточного риска поIPSSWM\Revised IPSSWM возможно использование комбинированной программы содержащей ритуксимаб, бортезомиб, бендамустин и дексаметазон – схема RBBD [85]. Общий ответ при использовании данного режима терапии составил 100%, основной ответ – 100%, глубокий ответ (ОХЧО\ПО) достигнут у 43% пациентов. Выживаемость без прогрессии в течение 36 месяцев – 100%.

Пациентам с впервые верифицированной МВ **рекомендуются** программы, включающие ритуксимаб\*\* [35].

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

Пациентам с впервые верифицированной МВ с синдромом гипервязкости **рекомендуются** бортезомиб\*\*-содержащие курсы [18,19,23,35].

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

**Комментарии:** *при синдроме гипервязкости в качестве программы выбора применяются бортезомиб\*\*-содержащий режим BDR (бортезомиб, дексаметазон, ритуксимаб).*

Пациентам с впервые верифицированной МВс синдромом гипервязкости, большими размерами л/у или селезенки, криоглобулинемией, когда необходима быстрая редукция опухоли**рекомендуются** программы с включением бендамустина, циклофосфамида, бортезомиба - (RВ, BDR, RCD) [25-29,35]**.**

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

Пациентам с впервые верифицированной МВ с цитопениями (особенно с тромбоцитопенией) **рекомендуется** лечение по программам программы с включением бендамустина, циклофосфамида, бортезомиба - (RВ, BDR, RCD) [18,23].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).**

Пациентам с впервые верифицированной МВ с генерализованными формами заболевания **рекомендуется** сочетание ритуксимаба\*\* с аналогами нуклеозидов (кладрибин\*\* и флударабин\*\*) с циклофосфамидом\*\* или без него [25,27,28,29,35].

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

Пациентам с впервые верифицированной МВс низким уровнем моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезнью, а также с сопутствующей патологией **рекомендуется** ритуксимаб\*\* в монорежиме [18,23]

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).**

Пациентам с впервые верифицированной МВс низким уровнем моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезнью, а также с сопутствующей патологией при невозможности назначения ритуксимаба\*\* **рекомендуется** хлорамбуцил\*\* в монорежиме [20].

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

Пациентам с впервые верифицированной МВ, которым не может быть назначена химиотерапия, **рекомендуется** ибрутиниб\*\*в монорежиме [30].

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

**Не рекомендуется** начало терапии молодых пациентов с МВ с препаратов - аналогов нуклеозидов (флударабин\*\*, кладрибин\*\*), хлорамбуцилом\*\* [31,35].

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

***Комментарии:*** *данные препараты не следует использовать в качестве терапии первой линии, так как это может помешать адекватному сбору ГСК в случае принятия решения о проведении высокодозной химиотерапии с ТГСК при рецидиве заболевания в группе молодых соматически-сохранных пациентов.*

Пациентам с МВ моложе 65 лет из группы высокого и промежуточного риска по IPSSWM\Revised IPSSWM, при необходимости интенсификации лечения, могут быть рекомендованы комбинорованные режимы иммунохимиотерапии в сочетании с ибрутинибом с последующей высокодозной консолидацией с поддержкой ауто СКК [84]

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

***Комментарии:*** *данные об эффетивности этого подхода пока ограничены,**однако высокая эфективность программы и отсутствие стандарта терапии молодых пациентов с факторами неблагоприятного прогноза, позволяют использовать этот метод.*

Пациентам с МВ старше 65 лет из группы высокого и промежуточного риска по IPSSWM\Revised IPSSWM возможно использование комбинированной программы содержащей ритуксимаб, бортезомиб, бендамустин и дексаметазон (схема RBBD) [85]

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

***Комментарии:*** *данные о данном подходе пока ограничены,**однако высокая эфективность продемонстрированная на небольшой группе пациентов позволяет использовать этот метод и далее.*

**3.3 Поддерживающая терапия**

**Рекомендуется** ритуксимаб \*\* по 375 мг/м2 каждые 3 месяца в течение 2 лет [22].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** *Вопрос о поддерживающей терапии ритуксимабом\*\* при МВ обсуждается. В отдельных центрах назначают ритуксимаб\*\* пациентам МВ после успешного лечения по программах с включением этого препарата по 375 мг/м2 каждые 3 месяца в течение 2 лет. В одном исследовании было показано, что назначение ритуксимаба\*\* в качестве поддерживающей терапии улучшает общую эффективность лечения, ВБП и ОВ. Однако при длительном лечении ритуксимабом\*\* отмечено увеличение инфекционных осложнений, по сравнению с группой пациентов, не получавших поддерживающей терапии. Проспективное исследование, проводимое в настоящее время, возможно, позволит ответить на вопрос о целесообразности поддерживающей терапии ритуксимабом\*\* при МВ [22]. Поддерживающая терапия ритуксимабом может быть рекомендована пациентам, у которых получен полный или очень хороший частичный ответ на индукционной ритуксимаб-содержащей терапии*

***3.4 Лечение рецидивов МВ***

*Пациенты с рецидивом МВ должны быть обследованы в том же объеме, что и первичные пациенты.*

*Выбор программы лечения рецидивов МВ зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах, развившихся через год и более после достижения противоопухолевого ответа, возможно использование применявшихся ранее методов лечения. Для лечения ранних рецидивов МВ (при длительности ремиссии менее 1 года), а также при рефрактерном течении болезни следует использовать альтернативную программу. Эти программы должны включать лекарственные препараты других групп, могут быть использованы как в монорежиме, так и в виде комбинации препаратов.*

**Пациентам с рецидивами МВ рекомендуются** программы с включением бортезомиба\*\* [18,31,35].

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

**Комментарии:** *использование программ с включением бортезомиба\*\* при рецидивах МВ позволяет получить противоопухолевый эффект у 60% пациентов, при сочетании с дексаметазоном\*\* или ритуксимабом\*\* в 60-70% случаев.*

**Пациентам с рецидивами МВ рекомендуются** программы на основе бендамустина\*\* [31,33,35].

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

**Комментарии:** *наиболее эффективен при рецидивах и рефрактерной МВ бендамустин\*\* в сочетании с ритуксимабом\*\*. Как было показано в исследовании II фазы, противоопухолевый эффект получен у 83,3% пациентов, медиана ВБП составила 13,2 мес.*

**Пациентам старше 18 лет с рецидивами МВ рекомендуется** монотерапия ибрутинибом\*\* [30,34,35].

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

**Комментарии:** *в 2015 г. опубликованы результаты исследовании II фазы по оценке эффективности ибрутиниба\*\* у пациентов, получивших не менее одного варианта лечения. Ибрутиниб\*\* назначали по 420 мг в день. Общая эффективность лечения составила 90,5%, большой ответ получен у 73% пациентов. Показатели 2-х летней ВБП и ОВ составили 69,1 и 95,2% соответственно.*

**Пациентам с рецидивами МВ рекомендуются** программы FR (флударабин\*\*, ритуксимаб\*\*) или FCR (флударабин\*\*, циклофосфамид\*\*, ритуксимаб\*\*) [27].

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

**Комментарии:** *данные схемы терапии зарекомендовали себя как высоко эффективные программы. Результаты исследования лечения по схеме FR, используемой как у пациентов с впервые диагностированной МВ, так и ранее получавших терапию, показали общую эффективность лечения у 95% пациентов. В 86% случаев получены ПР и ЧР. При длительности наблюдения 40,1 мес. медиана ВДП составила 51,2 мес., медиана ОВ не достигнута. Учитывая частоту развития и длительность цитопений, авторы исследования предлагают использовать 4-дневное введение флударабина\*\* и ограничить число курсов до 4.*

**Пациентам с рецидивами МВ рекомендуется** рассмотрение варианта осуществления высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутоТГСК [31,35,84].

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

**Комментарии:** *в настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности высокодозной химиотерапии с аутоТГСК при МВ. Обсуждается целесообразность использования этого метода лечения у молодых пациентов с множественными рецидивами или первично рефрактерной болезнью. ВДХТ при рецидивах у молодых пациентов МВ может быть использована в отдельных случаях по согласованию с трансплантационным центром.*

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

*Специальных методов реабилитации при МВ не существует. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий. Рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить избыточную инсоляцию и тепловые физиопроцедуры.*

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

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

* Всем пациентам с МВ на протяжении всей жизни пациента – как в период лечения, так и вне лечения – **рекомендуется** соблюдать предписания врача-гематолога по лечению, избегать провоцирующих заболевание факторов, изменить виды и условия труда на невредные и облегченные, ограничить инсоляцию и физиотерапевтические методы лечения [3].

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

**Комментарии:** *в процессе наблюдения иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи необходимо выполнять каждые 3 месяца. Исследование костного мозга, включая трепанобиопсию подвздошной кости, рекомендуется только для подтверждения ПР, а также при рецидиве / прогрессии. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям. УЗИ и КТ брюшной полости выполняются при исходном увеличении лимфоузлов или поражении органов - для оценки эффективности лечения и по клиническим показаниям.*

**6. Организация оказания медицинской помощи**

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

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

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

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

Врач-гематолог амбулаторного или стационарного звена гематологической помощи организует выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность и стадию заболевания.

В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

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

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

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

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

**Показания к экстренной госпитализации:**

1. Развитие тяжелой инфекции (возможна госпитализация в терапевтический стационар).

2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).

3. Развитие осложнений МВ, угрожающих жизни.

4. Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

**Показания к плановой госпитализации:**

1. Проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по причине тяжести состояния, обусловленного опухолью, или по причине риска осложнений, связанных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями.

2. Обследование пациента, включающее биопсию и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

**Показания к выписке пациента из медицинской организации:**

1. Завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
2. Отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
3. Необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.
4. Решение врачебной комиссии об отсутствии показаний к пребыванию пациента в стационаре в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

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

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

**7.1 Факторы прогноза.**

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза МВ относятся: возраст старше 65 лет, уровень Нв ≤ 11,5 г/дл, уровень тромбоцитов ≤100х109/л, β-2 микроглобулин сыворотки крови > 3 мг/л, концентрация моноклонального IgM > 70 г/л. Эти признаки болезни и возраст пациентов включены в международную прогностическую систему - International prognostic scoring system for Waldenstrom’s makroglobulinemia (IPSSWM). Рисунок 1.

Использование этой системы позволяет прогнозировать продолжительность жизни пацитентов и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактика лечения. Пятилетняя выживаемость пациентов МВ в зависимости от количества неблагоприятных признаков составляет от 87 до 36% [6,7,12,13,16,17].

|  |
| --- |
| Факторы прогноза |
| Возраст > 65 лет |
| Гемоглобин ≤ 115 г\л |
| Тромбоциты ≤ 100 тыс\мкл |
| β-2- микроглобулин > 3,0 мг\л |
| PIgM > 70 г\л |

|  |  |
| --- | --- |
| Низкий риск | Возраст < 65 лет; 0-1 балл |
| Средний риск | Возраст > 65 лет или 2 балла |
| Высокий риск | 3 и более баллов |

Рисунок 1. Прогностическая шкала IPSSWM

|  |  |
| --- | --- |
| Пятилетняя ОВ | |
| Низкий риск | 87% |
| Средний риск | 68% |
| Высокий риск | 36% |

В 2020 году международнаярабочая группа по изучению МВ представила Revised IPSSWM, рисунок 2. согласно которой пациенты разделяются на 5 пргностических групп по совокупности баллов при наличии таких критериев как возраст пациента – менее 65 лет, 65-75 лет, более 75 лет, β – 2 микроглобулин более 4 мг\л, ЛДГ – более 250 Е\л, альбумин менее 35 г\л. Пятилетняя общая выживаемость пациентов в зависимости от прогностической группы составила 36%, 47%; 78%; 86%; 95%. [7]

Десятилетняя общая выживаемость пациентов в зависимости от прогностической группы составила 9%; 19%; 37%; 59%; 84%. [7]

Рисунок 2. Обновленная прогностическая шкала Revised IPSSWM

|  |  |
| --- | --- |
| Фактор прогноза | баллы |
| Возраст < 65 лет | 0 |
| Возраст 65-75 лет | 1 |
| Возраст > 75 лет | 2 |
| β-2- микроглобулин > 4 мг\л | 1 |
| ЛДГ > 250 Ед/л | 1 |
| Альбумин < 35 г/л | 1 |

|  |  |
| --- | --- |
| Очень низкий риск | 0 |
| Низкий риск | 1 |
| Средний риск | 2 |
| Высокий риск | 3 |
| Очень высокий риск | 4-5 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Категория риска | баллы | Смертность в течение 3-х лет | ОВ 5 лет | ОВ 10 лет |
| Очень низкий риск | 0 | 0% | 95% | 84% |
| Низкий риск | 1 | 10% | 86% | 59% |
| Средний риск | 2 | 14% | 78% | 37% |
| Высокий риск | 3 | 38% | 47% | 19% |
| Очень высокий риск | 4-5 | 48% | 36% | 9% |

**7.2 Лечение периферической нейропатии**

Периферическая полинейропатия при МВ встречается с частотой от 10 до 20%. При сложности механизмов развития полинейропатии в качестве основного обсуждается иммунная активность моноклонального IgM, направленная против миелинассоциированного гликопротеина (MAG) и других антигенов нервной ткани. Поэтому периферическая полинейропатия при МВ рассматривается в большинстве случаев как IgM-ассоциированная.

Для лечения IgM-ассоциированной периферической полинейропатии выполняют процедуры плазмафереза.

**Рекомендуется** при тяжелой периферической полинейропатии применять комбинации R-СP и DRC для более выраженного снижения парапротеина [24].

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

**7.3 Ведение пациентов с синдромом гипервязкости**

**Рекомендуется** у пациентов МВ при наличии синдрома гипервязкости, криоглобулинемии лечение начинать терапию с плазмафереза для быстрого снижения уровня моноклонального белка [35].

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

**Коментарии:** *обычно выполняют 2-3 процедуры плазмафереза для снижения уровня IgM на 30-60%. После сеансов плазмафереза в ближайшее время начинают специфическое лечение, так как в течение 4-5 недель уровень парапротеина может возвратиться к исходному уровню.*

**7.4 Особенности сопроводительной терапии пациентов, в схему лечения которым включен препарат бортезомиб \*\*.**

При лечении бортезомибом\*\* необходимо профилактическое назначение валацикловира\*\* или ацикловира\*\* в связи с увеличением риска развития опоясывающего герпеса, а также своевременное снижение дозы бортезомиба\*\* при развитии полинейропатии. Кроме того, подкожное введение бортезомиба\*\* вместо внутривенного существенно снижает частоту развития нежелательных явлений. [3,18,24,35].

**7.5 Оценка эффективности лечения.**

Оценка эффективности лечения МB проводится согласно международным критериям, предложенным на 6 международном рабочем совещании по МВ, по изменению уровня моноклонального IgM в сыворотке крови и моче, динамике размеров лимфоузлов и пораженных органов. При ПР необходимо выполнение стернальной пункции и трепанобиопсии подвздошной кости.

***Полная ремиссия (ПР)*:** нормальный уровень IgM, отсутствие моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным иммунофиксации; отсутствие инфильтрации костного мозга по данным гистологического исследования, отсутствие лимфоаденопатии и органомегалии (если определялись исходно) по данным КТ, отсутствие симптомов МВ. Для подтверждения ПР необходимо повторное исследование М-градиента методом иммунофиксации.

***Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР)*:** снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 90% и более и уменьшение размеров лимфоаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

***Частичная ремиссия (ЧР)*:** снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 50% и более и уменьшение размеров лимфоаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

***Минимальный ответ*:** снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более, но менее 50% Отсутствие новых симптомов активной МВ.

***Стабилизация (Ст)*:** снижение менее 25% или увеличение менее 25% уровня моноклонального IgM сыворотки крови менее 25% без признаков нарастания лимфоаденопатии/органомегалии, цитопений или клинически значимых симптомов, связанных с МВ.

***Прогрессия заболевания (ПЗ)*:** увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более при повторном исследовании или прогрессирование клинически значимых симптомов болезни (необъяснимая лихорадка 38,4 C, ночная потливость, потеря веса тела на 10% и более или синдром гипервязкости, нейропатия, симптоматическая криоглобулинемия или амилоидоз), связанные с МВ.

7.6 **Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений**

При гематологических заболеваниях, и при МВ в частности, как первично, так и в процессе лечения часто возникают тромботические осложнения, требующие профилактики и терапии. Частота тромботических нарушений при опухолях системы крови различна, проведение химиотерапии (ХТ) увеличивает частоту тромботических осложнений практически в 2 раза с 2.21% до 4.24% относительно исходного уровня [36,37,38].

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

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

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

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

*Лабораторная диагностика*тромботических осложнений должна включать следующие исследования [39,40]:

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

2) Коагулограмма с определением следующих показателей:

* активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
* тромбиновое время (ТВ);
* протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО);
* плазменная концентрация фибриногена;
* плазменная концентрация антитромбина III (АТ III), особенно для групп высокого риска, в частности, получающих L-аспарагиназу;
* агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ и адреналином для пациентов, получающих терапию, соответственно клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой;
* D-димер [41];
* протеин С;
* протеин S;
* XIIa-зависимый фибринолиз;

3) Определение концентрации гомоцистеина – важно в диагностике гипергомоцистеинемии.

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

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

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

*Инструментальная диагностика* рекомендуется для определения выраженности и уточнения локализации тромботических осложнений. Выбор метода зависит от клинической картины и данных лабораторного обследования. Проводятся следующие виды исследования [39,40]:

1. УЗИ сосудов, при котором определяются локализация тромбоза, размеры тромба, окклюзирующий или неокклюзирующий характер тромбоза, флотирующий или нефлотирующий характер тромба.
2. УЗИ органов брюшной полости (размеры печени, селезенки, вены портальной системы и собственные вены печени), гемодинамические критерии портальной гипертензии при органомегалии и подозрении на тромбоз.
3. КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением для диагностики ТЭЛА, тромбоза вен и артерий брюшной полости, инфарктов паренхиматозных органов, оценки коллатералей.
4. Магнитно-резонансная томография (МРТ)с внутривенным контрастным усилением головного мозга для выявления тромботических изменений в сосудах головного мозга, ишемических инсультов, кровоизлияний в головной мозг. МРТ органов грудной клетки и брюшной полости – при невозможности проведения КТ.
5. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью определения наличия варикозно расширенных вен пищевода и желудка, может выполняться даже при отсутствии симптоматики портальной гипертензии (в том числе и портальной гипертензионной гастропатии). Исследование выполняется на этапе диагностики, далее проводится мониторинг при выявлении патологии каждые 6 месяцев, и по показаниям.
6. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка позволяет определить протяжённость варикозного расширения вен по длине пищевода, состояние нижнего пищеводного сфинктера и его функциональные возможности (по показаниям).
7. Контрастные артерио- и венографии выявляют локализацию и анатомические особенности тромботических процессов.
8. ЭхоКГ для оценки легочной гипертензии.
9. Для установления объема опухолевого поражения и степени компрессии сосудов опухолью возможно проведение по показаниям КТ и УЗИ органов и полостей.

*Консультации специалистов* проводятся при необходимости уточнения тактики ведения пациентов с тромботическими осложнениями. По показаниям возможны консультации: ангиохирурга, травматолога-ортопеда, хирурга, уролога, невролога, кардиолога, ревматолога, оториноларинголога, гепатолога и др. специалистов [39].

*Общие принципы профилактики ВТЭО у гематологических больных.*

Профилактические мероприятия следует проводить у всех больных, относящихся к группам риска [39,40]:

- механические методы: обеспечение максимально возможной активности мышц нижних конечностей, компрессионный трикотаж.

- проведение лекарственной тромбопрофилактики проводится прямыми (парентеральными и пероральными) и непрямыми антикоагулянтами;

- при повторных ТЭЛА при применении адекватной схемы антикоагулянтной лекарственной профилактики возможна установка кава-фильтра в нижней полой вене;

- проводить профилактику следует до тех пор, пока сохраняется высокий риск развития тромботических осложнений (месяцы и годы).

*Профилактика и лечение тромботических нарушений у онкогематологических пациентов.*

При выявлении ВТЭО и определении его давности, локализации, распространенности, назначается соответствующая терапия [39,40]. Терапия должна проводиться в течение всего периода проведения специфической терапии основного гематологического заболевания в стационарных и/или амбулаторных условиях. Пациенты с острыми тромбозами чаще всего нуждаются в госпитализации в стационар.

Медикаментозная терапия.

1) Антикоагулянтная терапия [37,39,40].

Осуществляется лечение нефракционированным гепарином (НФГ), предпочтительно путем постоянного внутривенного введения при помощи инфузомата [42].

В случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа (ГИТ II) любые формы гепарина отменяются, не допускается промывка гепарином катетеров. При этом с антикоагулянтной целью применяются фондапаринукс или прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) [42,43].

Альтернативой НФГ является подкожное введение низкомолекулярного гепарина (НМГ).

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

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

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [42]:

* ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки во время еды в первые 3 недели, затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки во время еды. Доза ривароксабана должна быть скорректирована у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек. Следует помнить, что протромбиновое время и АЧТВ не отражают истинной концентрации и эффект ПОАК;
* дабигатрана этексилат назначают в дозе 150 г 2 раза в сутки; исследование тромбинового времени помогает подбирать необходимую дозу дабигатрана этексилата. При его удлинении более 120*—*150 сек дозу препарата уменьшают до 110 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет дабигатрана этексилата назначают в дозе 75 мг 2 раза в сутки;
* апиксабан применяют в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет апиксабан назначают в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Лабораторный контроль не проводится;
* сулодексид 250 ЛЕ х 2 раза в день.
* Антагонист витамина К (АВК) – варфарин. Препарат следует принимать один раз в день в фиксированное время (предпочтительнее вечером) после еды. Доза варфарина корригируется по показателю МНО. Целевые значения МНО при лечении варфарином составляют 2-2,5.

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

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

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

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

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

2) Фибринолитическая терапия [39,40].

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

3) Антиагрегантная терапия [39,40].

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

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

4) Вазопротекторная терапия [39]:

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

5) Коррекция тромбофилических состояний [39]:

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

Инструментальные методы лечения.

1) Кава-фильтр устанавливается либо для профилактики ТЭЛА (если были эпизоды ТЭЛА ранее), либо при наличии флотирующего тромба в крупных венозных стволах [39]. Показаниями для постановки венозного кава-фильтра является неэффективность или невозможность проведения антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в следующих случаях:

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

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

2) Эндоваскулярная тромбоэкстракция используется при острых тромбозах сосудов головного мозга, ТЭЛА, остром коронарном синдроме, а также при угрозе формирования некрозов тканей и органов [39]. При необходимости устанавливаются различные сосудистые стенты.

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

Хирургическое лечение.

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

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

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

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

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

**7.7** **Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений**

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении заболеваний системы крови. У пациентов с лимфомами частота инфекционных осложнений варьирует от 10 до 30%, она выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопуствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима [43,44].

*Этиология инфекционных осложнений*

Этиологическая структура возбудителей у гематологических пациентов, в том числе, пациентов с лимфомами, разнообразна и включает бактерии, грибы (дрожжевые и плесневые), герпесвирусы [43,44]

*Клинические проявления инфекций*

Наиболее частыми проявлениями клинически доказанных инфекций являются пневмония, инфекция мягких тканей, инфекция промежности (в т. ч. парапроктит). Микробиологическим подтверждением инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры.

*Диагностика инфекционных осложнений.*

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

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

Для *микробиологического исследования крови* используют автоматический анализатор для гемокультур. Проводят исследование у пациентов с температурой ≥38°С или наличии септикопиемических очагов на коже.

*Микробиологическое исследования мочи используют*  при клинических симптомах инфекции мочевыводящих путей

*Микроскопическое, микробиологическое и молекулярно-биологическое исследования спинномозговой жидкости* применяют 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).

*Микробиологическое исследование кала* проводят у пациентов с диареей для определения токсинов *Clostridioides difficile* в кале. Если результат этого теста оказывается отрицательным, проводят количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на *Сryptosporidium parvum, Salmonella spp., Shigella spp., Listeria spp., Yersenia spp.*, вирусы (ротавирусы, аденовирусы). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida spp*. При количественном исследовании кала следует обращать внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli, Klebsiella spp.),* продуцирующих БЛРС или карбапенемазы. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отсутствием положительной гемокультуры эти микроорганизмы могут быть причиной инфекции [44,45,46,47].

*Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки носоглотки* проводят при наличии признаков стоматита (мукозита).

*Микробиологическое исследование соскоба или биоптата со слизистой оболочки пищевода*проводят при клиническоой картине эзофагита, боли по ходу пищевода.

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

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

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

*Микробиологическое исследование биоптатов / соскобов / отделяемого пораженных участков кожи*проводят при наличии септикопиемических очагов кожи (инфильтраты в дерме любых размеров, возникшие при гипертермии) или других образований на коже.

*Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа* (БАЛ) проводят при наличии изменений в легких. Исследование лаважной жидкости включает цитологию мазков, микроскопию мазков световую (окраска по Граму, Цилю-Нильсену) и флуоресцентную (окраска калькофлуором белым для детекции мицелия грибов), микробиологическое (культуральное) исследование на бактерии, включая *Legionella* spp., и грибы, флюоресцентную микроскопию *Pneumocystis jirovecii,* молекулярно-биологическое исследование для определения ДНК *P. jirovecii* методом ПЦР, определения антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в жидкости БАЛ, молекулярно-биологичесие исследования на микобактерии методом ПЦР, для определения ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* методом ПЦР, определения ДНК герпес вирусов и респираторных вирусов (Influenza, Parainfluenza, RSV, Coronavirus, Human metapneumovirus, H1N1) методом ПЦР [48,49,50,52,53].

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

*Исследование антигена Aspergillus (галактоманнан) в сыворотке крови, в жидкости БАЛ, в СМЖ* показано при клинико-радиологических признаках, подозрительных в отношении инвазивного аспергилеза.

*Исследование антигена Candida (маннан) и антител Candida (антиманнан) в сыворотке крови* проводят по следующим показаниям: [51]

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

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

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

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

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

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

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

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

*Эхокардиография (ЭхоКГ), включая чрезпищеводную ЭхоКГ*

Проводится для исключения бактериального эндокардита, особенно в случае:

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

Чрезпищеводную ЭхоКГ назначают при сохраняющейся гипертермии и отрицательных результатах ЭхоКГ.

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

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

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

*Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа*

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

В 1 й линии терапии назначают цефтриаксон, цефоперазон, фторхинолоны.

При неэффективности антибактериальной терапии 1-ой линии необходима смена антибактериального препарата с учетом чувствительности микрофлоры.

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

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

*Pseudomonas aeruginosa*

Выбор антибиотиков проводится согласно чувствительности выделенных штаммов. Лечение проводят сочетанием антибиотиков. При инфекциях кровотока, вызванных *P. aeruginosa,* часто наблюдается диссеминация в легких, и в этих случаях необходимо использовать антибиотики, для которых характерна высокая концентрация в легких. Такими параметрами обладает цефтолозан-тазобактам, который активен против карбапенем-резистентных *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз [44]. Препараты для лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3. Лечение инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

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

*Acinetobacter baumannii*

Характерным является ограничение потенциально активных *in vitro* препаратов, наличие высокой резистентности. Для лечения используют цефоперазон/сульбактам, карбапенем антипсевдомонадный, полимиксин или колистин, тигециклин (дозирование как при инфекции, вызванной *P. aeruginosa*) [44].

*Stenotrophomonas maltophilia*

Препарат выбора – триметоприм/сульфаметоксазол, расчет дозы проводят по триметоприму 15 мг/кг/сутки [44].

**Грамположительные возбудители**

*Коагулазонегативные стафилококки*

Явялются причиной бактериемий (2-е место) и катетер-ассоциированных инфекций. Подтверждают инфекцию двумя положительными гемокультурами. Около 80% штаммов устойчивые к оксациллину. Препарат выбора для лечения – ванкомицин [44].

*Enterococcus* spp.

У гематологических пациентов в основном вызывают инфекции кровотока, далее следуют инфекции мочевыводящих путей, редко – эндокардиты. Штаммы *E. faecium* (70%) преобладают над E*. faecalis* (30%). Препарат выбора в лечении инфекций, вызванных E. faecalis - ампициллин (97% чувствительные). Антибиотикорезистентность более высокая среди *E. faecium* - около 15% устойчивые к ванкомицину. При выделении ванкомицин-резистентных *E. faecium* из гемокультуры препаратами выбора являются даптомицин (доза 10-12 мг/кг/сутки), линезолид [44].

*Staphylococcus aureus*

У гематологических пациентов могут быть причиной инфекции кровотока, пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, эндокардита. Около 20%-30% штаммов являются устойчивыми к оксациллину. Антибиотики, используемые для лечения указаны в таблице 4. При тяжелом течении инфекции в отдельных случаях сочетают даптомицин с линезолидом. Длительность лечения не менее 2-х недель [44].

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

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

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

**7.8 Вирусные инфекции у пациентов с МВ**

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

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

Для диагностики инфекции необходимо выявление вирусного генома при молекулярно-биологическом исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследуемые образцы – сыворотка крови, отделяемой со слизистой ротоглотки (при наличии признаков мукозита) или со слизистой пищевода, аспираты и биоптаты слизистых и органов [49, 50].

*Лечение*

Назначают ацикловир в дозе 250 мг/м2 или 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 7-10 дней. При нетяжелых мукозитах проводят лечение пероральной формой препаратов- ацикловир по 200 и 5 раз или по 400 мг 5 раз в сутки, валацикловир – по 500 мг х 2 раза, фамцикловир по 500 мг 2 раза в течение 10 дней. При пневмонии или менингите используют высокие дозы ацикловира внутривенно 500 мг/м2 или 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 14-21 дня [50].

Длительный прием ацикловира редко приводит к развитию резистентности. Резистентность к ацикловиру является следствием длительной реактивации HSV. В этих случаях назначают фоскарнет внутривенно 60 мг/кг каждые 12 час или 40 мг/кг каждые 8 час в течение 7-21 дня или до ликвидации симптомов инфекции [50].

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

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

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

*Цитомегаловирус (Cytomegalovirus, CMV)*

CMV остается частым осложнением у гематологических пациентов. Для диагностики инфекции или заболевания используют молекулярно-биологическое исследование на цитомегаловирус, включая количественное исследование методом ПЦР [53].

*Лечение*

Препаратом 1 линии является ганцикловир (внутривенно, 10 мг/кг/сутки, дозу разделяют на два приема) [50]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не менее 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [49,50 ].

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

СредиHHV6 выделяют тип А и тип В. Реактивация вируса может приводить к развитию энцефалита, угнетению костно-мозгового кроветворения, пневмонии, быть причиной диареи.

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

Лечение включает назначение ганцикловира или фоскарнета, возможно сочетанное применение препаратов [49,50]. Профилактика в отношении HHV-6 не проводится.

**7.9** **Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами**

Высокотехнологичные методы лечения и особенности иммунодефицита у пациентов с гематологическими заболеваниями ассоциированы с увеличением частоты оппортунистических инфекций и прежде всего инфекционных осложнений, вызванных грибами.

Диагностика и лечение кандидоза [44,51]

**Кандидоз полости рта и глотки (орофарингеальный кандидоз), Кандидоз пищевода, инвазивный кандидоз.**

*Возбудители*

Среди возбудителей преобладают *Candida albicans, C. Krusei*, *C. Glabrata, Candida* spp.

*Диагностика*

При наличии симптомов рекомендовано микробиологическое исследование (культуральное исследование, посев) из соответстующего локуса.

*Лечение*

При лечении микозов вызванных грибами *Candida* *albicans* препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно.При неэффективном применении флуконазола проводят замену на эхиноканадин (микафунгин по 100 мг 1 раза в сутки или каспофунгин в 1-й день 70 мг, а затем 50 мг в сутки, анидулафунгин в 1-й день 200 мг, а затем по 100 мг в сутки), позаконазол (суспензия, внутрь после еды), по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 400 мг 1 раз в день; или вориконазол (таблетки), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь; или амфотерицин В, 0,3-0,5 мг/кг/сут внутривенно.

Инвазивный аспергиллез [44,45]

Инвазивный аспергиллез является ведущей грибковой инфекцией в современной гематологии. Основные возбудители *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*, реже - *Aspergillus niger* и другие виды.

**Инвазивный аспергиллез легких**

*Диагностика*

Диагноз инвазивного аспергиллеза устанавливают на основании наличия факторов риска, характерных изменений при радиологическом исследовании (КТ/СКТ легких), микологического подтверждения, включающего культуральное и/или серологические исследования - выделение культуры *Aspergillus* из мокроты, жидкости БАЛ или биоптата легкого либо обнаружение истинного септированного мицелия из биоптата (аспирата) при гистологическом или цитологическом исследовании; определение положительного антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в сыворотке (индекс оптической плотности ≥0,5) и/или в жидкости БАЛ (индекс оптической плотности от 1,0 и более).

*Лечение инвазивного аспергиллеза*

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

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

Диагностика и лечение пневмоцистной пневмонии [44,53]

Пневмоцистная пневмония – нередкое осложнение у гематологических пациентов , вызывается возбудителем Pneumocystis jirovecii.

Диагностика включает обнаружение цист, трофозоидов при флуоресцентной микроскопии (метод непрямой иммунофлюоресценции) или ДНК *P. jirovecii* методом ПЦР в образцах жидкости БАЛ.

*Радиологические особенности пневмоцистной пневмонии*

Заподозрить пневмоцистную пневмонию можно только по данным КТ/СКТ.

При радиологическом исследовании легких обнаруживают облаковидную, туманную, по типу снежной бури или матового стекла, билатеральную инфильтрацию, чаще в прикорневых отделах легких. В то же время могут быть выявлены участки консолидации, буллы (10%), особенно в верхних долях легких, которые могут приводить к образованию пневмоторакса.

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

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

**7.10 Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с МВ**

Профилактика показана для инфекций, вызванных грибами и вирусами в группе высокого риска. Профилактика бактериальных инфекций становится менее актуальной по причине увеличения полирезистентных бактерий и проводится у определенной категории больных.

*Профилактика пневмоцистной пневмонии* [53]

Профилактика пневмоцистной пневмонии является обязательной в ряде ситуаций:

* при использовании программ с включением флударабина, циклофосфамида, ритуксимаба;
* при лечении глюкокортикостероидными препаратами.

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

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

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

*Профилактика вирусных инфекций* [44,49,50]

Противовирусные препараты для профилактики назначают пациентам, серопозитивным по вирусу простого герпеса (ВПГ) - пациентам лимфомами и другими гематологическими заболеваниями.

Используют следующие препараты для профилактики вирусных инфекций:

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

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № п/п | Критерии оценки качества | Оценка выполнения |
| 11 | Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (при установлении диагноза, в случае, если не выполнено в амбулаторных условиях) | Да/Нет |
| 22 | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (лактатдегидрогеназа, мочевая кислота, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, кальций) (при установлении диагноза, в случае, если не выполнено в амбулаторных условиях) | Да/Нет |
| 33 | Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин, протромбиновый индекс по Квику, тромбиновое время, фибриноген) (при установлении диагноза, в случае, если не выполнено в амбулаторных условиях) | Да/Нет |
| 44 | Выполнено исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и моче методом иммунофиксации (при установлении диагноза, после завершения терапии, при подозрении на рецидив заболевания, в случае, если не выполнено в амбулаторных условиях) | Да/Нет |
| 5 5 | Выполнено цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов или иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге (при установлении диагноза, после завершения терапии, при подозрении на рецидив заболевания в случае, если не выполнено в амбулаторных условиях) |  |
| 56 | Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства или ультразвуковое исследование (периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов) (при установлении диагноза, при подозрении на рецидив заболевания, в случае, если не выполнено в амбулаторных условиях) | Да/Нет |
| 7 | Выполнено ультразвуковое исследование (периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов) (при установлении диагноза, в случае, если не выполнено в амбулаторных условиях) | Да/Нет |
| 8 | Проведено противоопухолевое лечение (при показаниях) | Да/Нет |

**Список литературы**

1. Owen R.G. et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom’s macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom’s Macroglobulinemia // Seminars in Oncology. W.B. Saunders, 2003. Vol. 30, № 2. P. 110–115.

2. Kumar S.K. et al. Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2020.

3. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009. Vol. 2, № 2. P. 121–136.

4. Varettoni M. et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström’s macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms // Blood. American Society of Hematology, 2013. Vol. 121, № 13. P. 2522–2528.

5. Treon S.P. et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström’s macroglobulinemia // N. Engl. J. Med. Massachussetts Medical Society, 2012. Vol. 367, № 9. P. 826–833.

6. Morel P. et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia // Blood. 2009. Vol. 113, № 18. P. 4163–4170.

7. Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, Durot E, Symeonidis A, Laribi K, Hatjiharissi E, Ysebaert L, Vassou A, Giannakoulas N, Merlini G, Repousis P, Varettoni M, Michalis E, Hivert B, Michail M, Katodritou E, Terpos E, Leblond V, DimopoulosMA. [A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118465/) Leukemia. 2019 Nov;33(11):2654-2661. doi: 10.1038/s41375-019-0431-y. Epub 2019 May 22.

8. Kastritis E. et al. Waldenström’s macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29, № Supp. 4. P. iv41–iv50.

9. Kastritis E. et al. Prognostication in young and old patients with Waldenström’s macroglobulinemia: Importance of the international prognostic scoring system and of serum lactate dehydrogenase // Clin. Lymphoma Myeloma. Cancer Information Group, LP, 2009. Vol. 9, № 1. P. 50–52.

10. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 9–27.

11. Auwerda J.J.A. et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with paraprotein-producing B-cell disorders. // Clin. Lymphoma Myeloma. 2007. Vol. 7, № 7. P. 462–466.

12. Kyle R.A. et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom’s macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom’s Macroglobulinemia // Seminars in Oncology. W.B. Saunders, 2003. Vol. 30, № 2. P. 116–120.

13. Owen R.G. et al. Waldenström macroglobulinemia: Development of diagnostic criteria and identification of prognostic factors // Am. J. Clin. Pathol. 2001. Vol. 116, № 3. P. 420–428.

14. Palladini G. et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis // Circulation. Lippincott Williams and Wilkins, 2003. Vol. 107, № 19. P. 2440–2445.

15. Menke M. et al. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenström’s macroglobulinemia // Clin. Lymphoma Myeloma. Cancer Information Group, LP, 2009. Vol. 9, № 1. P. 100–103.

16. Brandefors L. et al. Prognostic factors and primary treatment for Waldenström macroglobulinemia – a Swedish Lymphoma Registry study // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 183, № 4. P. 564–577.

17. Dimopoulos M.A. et al. Predictive factors for response to rituximab in Waldenstrom’s macroglobulinemia. // Clin. Lymphoma. 2005. Vol. 5, № 4. P. 270–272.

18. Treon S.P. et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180 // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 23. P. 3830–3835.

19. Ghobrial I.M. et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia // Am. J. Hematol. Wiley-Liss Inc., 2010. Vol. 85, № 9. P. 670–674.

20. Dimopoulos M.A. et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, № 22. P. 3344–3349.

21. Buske C. et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: Results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG) // Leukemia. Nature Publishing Group, 2009. Vol. 23, № 1. P. 153–161.

22. Treon S.P. et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen // Br. J. Haematol. 2011. Vol. 154, № 3. P. 357–362.

23. Chen C.I. et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström’s macroglobulinemia: A phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, № 12. P. 1570–1575.

24. Paludo J. et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia // Ann. Hematol. Springer Verlag, 2018. Vol. 97, № 8. P. 1417–1425.

25. Treon S.P. et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia // Blood. 2009. Vol. 113, № 16. P. 3673–3678.

26. Laszlo D. et al. Rituximab and subcutaneous 2-chloro-2’-deoxyadenosine as therapy in untreated and relapsed Waldenström’s macroglobulinemia // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2011. Vol. 11, № 1. P. 130–132.

27. Tedeschi A. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in waldenstrom macroglobulinemia: An effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease // Cancer. 2012. Vol. 118, № 2. P. 434–443.

28. Souchet L. et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom’s macroglobulinemia // Am. J. Hematol. Wiley-Liss Inc., 2016. Vol. 91, № 8. P. 782–786.

29. Kyle R.A. et al. Waldenstrom’s macroglobulinaemia: A prospective study comparing daily intermittent oral chlorambucil // Br. J. Haematol. 2000. Vol. 108, № 4. P. 737–742.

30. Treon S.P. et al. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naïve patients with waldenström macroglobulinemia // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2018. Vol. 36, № 27. P. 2755–2761.

31. Dimopoulos M.A. et al. Update on treatment recommendations from the fourth international workshop on Waldenström’s macroglobulinemia // Journal of Clinical Oncology. 2009. Vol. 27, № 1. P. 120–126.

32. Rummel M.J. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial // Lancet. Lancet Publishing Group, 2013. Vol. 381, № 9873. P. 1203–1210.

33. Treon S.P. et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström’s macroglobulinemia // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2011. Vol. 11, № 1. P. 133–135.

34. Treon S.P. et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström’s Macroglobulinemia. Supplemental Appendix. // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372, № 15. P. 1430–1440.

35. Treon S.P. How I treat Waldenström macroglobulinemia // Blood. 2009. Vol. 114, № 12. P. 2375–2385.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

53. Maertens J. et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Oxford University Press, 2016. Vol. 71, № 9. P. 1–8.

54 Haanen J.B.A.G. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29, № Supp. 4. P. iv264–iv266.

55. Hua Q., Zhu Y., Liu H. Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to b-cell non-hodgkin’s lymphoma (B-NHL) chemotherapy: A meta-analysis // J. Chemother. 2015.

56. Navari R.M., Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2016. Vol. 374, № 14. P. 1356–1367.

57. Ettinger D.S. et al. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021. 2020.

58. Roila F. et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference // Annals of Oncology. Ann Oncol, 2006. Vol. 17, № 1. P. 20–28.

59. Basch E. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 2011. Vol. 29, № 31. P. 4189–4198.

60. Владимирова Л.Ю. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018. P. 502–511.

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

62. 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.

63. 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.

64. 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.

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

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

67. 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.

68. Hoorn E.J. Intravenous fluids: balancing solutions // Journal of Nephrology. Springer New York LLC, 2017. Vol. 30, № 4. P84.

69. 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.

70. 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.

71. 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.

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

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

74. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // Ann. Surg. Vol. 225, № 2. P. 165–171.Transplant. Oxford University Press, 2004. Vol. 19, № 6. P. 1542–1545.

76. 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.

77. Giralt S. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations // Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier, 2014. Vol. 20, № 3. P. 295–308.

78. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Варламова Е.Ю., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Грецов Е.М., Калинин Н.Н., Варламова С.В., Клясова Г.А., Тихонова Л.Ю. С.В.Г. Мобилизация гемопоэтических клеток крови у больных миеломной 82. Olivieri A. et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: An analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2012. Vol. 47, № 3. P. 342–351.

79. Smith T.J. et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, № 28. P. 3199–3212.

80. Bilgin Y.M., De Greef G.E. Plerixafor for stem cell mobilization: The current status // Current Opinion in Hematology. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 23, № 1. P. 67–71.

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

82. Frankiewicz A. et al. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. // Contemp. Oncol. (Poznan, Poland). Termedia Publishing, 2018. Vol. 22, № 2. P. 113–117.

83. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.

84. Первичная интенсификация терапии Макроглобулинемии Вальденстрема высокого риска. Грачёв А.Е., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Гальцева И.В., Капранов Н.М., Накастоев И.М., Бальжанова Я.Б., Королёва Д.А., Шухов О.А., Звонков Е.Е.; Гематология и трансфузиология. 2022. Т. 67. № s2. С. 188-189.

85. Bendamustine, bortezomib and rituximab produces durable complete remissions in patients with previously untreated, low grade lymphoma. [Ian W Flinn](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Flinn+IW&cauthor_id=29193021), [Dana S Thompson](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Thompson+DS&cauthor_id=29193021), [Ralph V Boccia](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Boccia+RV&cauthor_id=29193021), [Gerald Miletello](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Miletello+G&cauthor_id=29193021), [Andrew Lipman](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lipman+A&cauthor_id=29193021), [Douglas Flora](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Flora+D&cauthor_id=29193021), [Daniel Cuevas](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cuevas+D&cauthor_id=29193021), [Steven W Papish](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Papish+SW&cauthor_id=29193021), [Jesus G Berdeja](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Berdeja+JG&cauthor_id=29193021). Br J Haematol 2018 Feb;180(3):365-373. doi: 10.1111/bjh.15044. Epub 2017 Nov 28.

86. [Yan-Hua Zheng](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zheng%20YH%5BAuthor%5D), [Li Xu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Xu%20L%5BAuthor%5D), [Chun Cao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cao%20C%5BAuthor%5D), [Juan Feng](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Feng%20J%5BAuthor%5D), [Hai-Long Tang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Tang%20HL%5BAuthor%5D), [Mi-Mi Shu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Shu%20MM%5BAuthor%5D), [Guang-Xun Gao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gao%20GX%5BAuthor%5D), and [Xie-Qun Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen%20XQ%5BAuthor%5D) Rituximab-based combination therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a systematic review and meta-analysis. [Onco Targets Ther.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469478/) 2019; 12: 2751–2766.

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

1. **Вотякова Ольга Михайловна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ РОНЦ МЗ РФ, член Российского профессионального общества онкогематологов
2. **Менделеева Лариса Павловна** – доктор медицинских наук, заместитель генерального директора ФГБУ ГНЦ МЗ РФ по научной работе и инновациям, член Национального гематологического общества, член Российского профессионального общества онкогематологов
3. **Стадник Елена Александровна** –к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов.
4. **Грачёв Александр Евгеньевич** – к.м.н. врач – гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.
5. **Аль Ради Любовь Саттаровна** – к.м.н. С.Н.С. отделения диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
6. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
7. **Стефанов Дмитрий Николаевич** – научный сотрудник, зав. научно-организационным отделом, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов
8. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
9. **Мякова Наталья Валерьевна** – д.м.н., профессор, Заместитель главного врача по лечебной работе, зав. отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального общества детских гематологов и онкологов
10. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
11. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
12. **Хайлова Жанна Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
13. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-гематологи
2. Врачи-онкологи
3. Врачи-детские гематологи-онкологи
4. Студенты медицинских ВУЗов

**Методология сбора доказательств**

**Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:**

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором > 0.3, поиск в электронных базах данных.

**Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:**

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

* Обзоры опубликованных мета-анализов;
* Систематические обзоры с таблицами доказательств.

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

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

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

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

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

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

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

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

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

**Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения МВ**

* **Монотерапия ритуксимабом**\*\* [23]

Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м2 в/в кап, 1 р/нед в течение 4 недель.

Курс повторяют через 12 недель

* **BR [20]**

Бортезомиб\*\* - 1,6 мг/м2 в/в, дни 1, 8, 15

Ритуксимаб\*\* – 375 мг мг/м2 в/в, дни 1, 8, 15, 22 в 1 и 4 курсах

Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 6 курсов.

* **BDR [19]**

Бортезомиб\*\* – 1,3 мг/м2 п/к, дни 1, 4, 8, 11

Дексаметазон\*\* – 40 мг в/в, дни 1, 4, 8, 11

Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м2 в/в, день 1

Лечение возобновляется на 22-й день. Проводится 4-6 курсов

* **RB [25,32]**

Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м2 в/в, день 0

Бендамустин – 90 мг /м2 в\в в дни 1 и 2

Лечение возобновляется на 28 й день, проводится 4-6 курсов.

* **RBВD [85]**

Бортезомиб\*\* – 1,3 мг/м2 п/к, дни 1, 4, 8, 11

Бендамустин – 90 мг /м2 в\в в дни 1 и 2

Дексаметазон\*\* – 20 мг в/в или внутрь в дни 1, 4, 8, 11

Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м2 в/в, день 1

Лечение возобновляется на 18- 21 й день (перерыв между курсами 7-10 дней), проводится 4-6 курсов.

* **R-EPOCH + ибрутиниб / R-BAC + ибрутиниб (ротирующие курсы) [84]**

***R-EPOCH + ибрутиниб***

- Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м2 в/в, день – 0

- Этопозид 50 мг/м2 /сут в/в дни 1-4 (непрерывная 96 часовая инфузия)

- Винкристин 0.4 мг/м2 /сут в/в дни 1-4 (непрерывная 96 часовая инфузия)

- циклофосфамид 750 мг/м2 /сут в/в, в 5-й день

- Преднизолон 60 мг/м2 /сут в/в в дни 1-5

- Ибрутиниб 420 мг\сут внутрь ежедневно с 0 по 14 дни

*На 22 – й день начинается курс* ***R-BAC + ибрутиниб***

- Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м2 в/в, день – 0

- Бендамустин – 90 мг /м2 в\в в дни 1 и 2

- Цитарабин 500 мг /м2 в\в в дни 1, 2, 3

- Ибрутиниб 420 мг\сут внутрь ежедневно с 0 по 14 дни

*На 29 –й день снова начинается курс R-EPOCH + ибрутиниб, после которого на 22 –й день проводится R-BAC + ибрутиниб.*

Всего проводится 4 курса иммунохимиотерапии по ротирующей схеме **R-EPOCH/R-BAC**

* **RCD [21]**

Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м2 в/в, день 1

Циклофосфамид\*\* – 100 мг/м2 внутрь 2 р/день, дни 1-5

Дексаметазон\*\* – 20 мг в/в, день1

Лечение возобновляется на 22-й день. Проводят 6 курсов

* **CPR [24]**

Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м2 в/в, день1

Циклофосфамид\*\* – 1 г/м2 в/в, день1

Преднизолон\*\* – 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22-й день. Проводят 6-8 курсов.

* **Монотерапия флударабином**\*\* [27]

Флударабин\*\* – 25 мг/м2 в/в, дни 1-5 (1-4)

Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 4-6 курсов

* **FR [25]**

Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м2 в/в 1 раз в неделю, 8 введений

Флударабин\*\* – 25 мг/м2 в/в, дни 1-5 (1-4)

Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 4-6 курсов

* **FCR [25]**

Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м2 в/в 1 раз в неделю, день 1

Флударабин\*\* – 25 мг/м2 в/в, дни 2-4

Циклофосфамид\*\* – 250 мг/м2 в/в, дни 2-4

Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 6 курсов

* **Бендамустин**\*\* **+ ритуксимаб**\*\* [25,33,34]

#Бендамустин \*\* – 90 мг/м2 в/в, дни 1, 2

Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м2 в/в кап., день 1

Лечение возобновляется на 29-й день. Проводят 4-6 курсов

* **Монотерапия хлорамбуцилом**\*\* [29]

#Хлорамбуцил\*\* – 0,1 мг/кг внутрь длительно под контролем клинического анализа крови до фазы плато

* **#Хлорамбуцил**\*\* **+ преднизолон**\*\* [29]

#Хлорамбуцил\*\* – 6-8 мг внутрь, дни 1-7

#Преднизолон\*\* – 50 мг внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29-43-й день

* **Монотерапия ибрутинибом**\*\* (для пациентов 18 лет и старше) [31,35]

Ибрутиниб\*\* 420 мг внутрь, ежедневно, до прогрессирования или развития непереносимой токсичности

**Приложение А3.2. Особенности введения ритуксимаба\*\***

*Внутривенное применение* [24]*:*

Стандартная дозировка препарата на разовое введение составляет 375 мг/м2. Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1–4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекции или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апирогенными). Приготовленный инфузионный раствор стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °C. Препарат вводят внутривенно, инфузионно (медленно), через отдельный катетер. Препарат нельзя вводить в/в болюсно или в виде в/в инъекций.

Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии — 50 мг/ч, в дальнейшем ее можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости — 400 мг/ч. Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Перед каждой инфузией ритуксимаба за 30-60 мин до введения необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например парацетамол или кетопрофен; антигистаминный препарат, например дифенгидрамин или клемастин; глюкокортикоид, например, дексаметазон). Стандартной премедикацией является введение кетопрофен 100 мг в/в капельно на 100 мл физ.раствора + клемастин 2 мг в/в капельно на 100 мл физ.раствора + дексаметазон 8 мг в/в капельно на 50 мл физ. раствора.

У большинства больных в ходе первой инфузии отмечается инфузионный симптомокомплекс от легкой до умеренной степени выраженности, заключающийся в появлении лихорадки и озноба/дрожи. Другими часто наблюдающимися инфузионными симптомами являются тошнота, зуд, ангионевротический отек, астения, гипотензия, головная боль, бронхоспазм, раздражение в горле, ринит, крапивница, сыпь, рвота, миалгия, головокружение, гипертензия. Как правило, эти реакции возникают в пределах 30–120 мин после начала первой инфузии и исчезают после замедления или прерывания введения препарата и проведения поддерживающих мероприятий (в т.ч. в/в введений физиологического раствора, клемастина/ дифенгидрамина, кетонала/парацетамола). Легкие или умеренно выраженные реакции могут быть устранены уменьшением скорости введения, которую можно вновь увеличить после исчезновения симптоматики. Пациентам, у которых развились инфузионные реакции 1-3 степени, следует снизить скорость введения при возобновлении инфузии. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции 4-й степени необходимо окончательно прекратить введение ритуксимаба и оказать необходимую экстренную помощь.

В связи с опасностью развития гипотензии рекомендуется отмена антигипертензивных препаратов за 12 ч до начала и на протяжении всего времени инфузии ритуксимаба.

*Подкожное применение* [17,35]

Ритуксимаб в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» в дозировке 1400мг может применяться после внутривенного ведения полной первой дозы препараты, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом. Игла для подкожного введения должна быть присоединена к шприцу непосредственно перед введением препарата для предотвращения возможной закупорки иглы. Препарат вводится в течение 5 минут подкожно в переднюю брюшную стенку, исключая места гематом, уплотнений, повышенной чувствительности, покраснений, родимые пятна, ткани рубцов. В случае прерывания инъекции ее можно возобновить в том же самом месте или, при необходимости, изменить место инъекции. Препарат в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» и другие препараты, также предназначенные для п/к введения, по возможности, следует вводить в разные места. Перед каждым применением препарата необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол/кетопрофен; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин/клемастин). Если препарат применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

**Приложение А3.3** **Профилактика и лечение тошноты и рвоты**

Одним из частых клинически значимых побочных эффектов ПХТ является тошнота и рвота. Эти побочные явления приводят не только к ухудшению самочувствия пациента, снижению качества жизни, но и препятствуют применению лекарственных препаратов в пероральной форме, а также приему пищи. Появление новых комбинаций противоопухолевых средств приводит к улучшению результатов терапии онкогематологических больных, однако выраженная тошнота и рвота могут ограничивать применение химиопрепаратов в полных дозах, отрицательно влиять на приверженность больных лечению. В связи с этим контроль тошноты и рвоты играет жизненно важную роль в сопроводительной терапии больных гемобластозами [54–60].

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

*Противорвотные препараты*

Для клинического применения используется 5 групп препаратов, обладающих противорвотным действием [54–60]:

* *Антагонисты 5-HT3-рецепторов (HT - гидрокситриптамин)*. Эта группа препаратов включает ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон. Препараты назначаются за 30-60 минут до ХТ. В таблице 2 указан режим дозирования антагонистов 5-HT3-рецепторов. Палоносетрон – высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов, имеющий самый длительный период полувыведения (до 40 часов). Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла при однодневном курсе ПХТ и через день - при многодневном курсе ПХТ.

Таблица 2. Режим дозирования антагонистов 5-HT3-рецепторов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Разовая доза, мг | Способ применения |
| Ондансетрон | 8  16  8 | в/в  внутрь  суппозитории ректальные |
| Гранисетрон | 1-3  2 | в/в  внутрь |
| Трописетрон | 5 | в/в или внутрь |
| Палоносетрон | 0,25 | в/в |

* *Антагонисты рецепторов нейрокинина-1 (NK-1)*. В эту группу препаратов входят апрепитант и фосапрепитант. Апрепитант – селективный высокоаффинный антагонист рецепторов NK-1 центрального механизма действия (за счет связывания с NK1-рецепторами головного мозга). Антагонисты NK1-рецепторов применяют в комбинации с кортикостероидами и антагонистами серотониновых 5-НТ3-рецепторов. Апрепитант принимается за час до ХТ, фосапрепитант вводится за 30 минут до ХТ в дозах, представленных в таблице 3.

Таблица 3. Режим дозирования антагонистов NK1-рецепторов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Разовая доза, мг | Способ применения /  Режим дозирования |
| Апрепитант | 125  80 | Внутрь в 1 день  Внутрь во 2 и 3 дни ПХТ |
| Фосапрепитант | 150 | В/в однократно |

* *Блокаторы рецепторов допамина*. В эту группу входят бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпрозолам).
* *Нейролептики*. Добавление нейролептиков к схеме противорвотной терапии проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача (например, при возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты – оланзапин 5–10 мг в сутки внутрь).

**Приложение А3.4.** **Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикостероидами**

В абсолютное большинство протоколов противоопухолевого лечения онкогематологических заболеваний включены высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС). Язва желудка или двенадцатиперстной кишки является одним из серьёзных побочных эффектов терапии ГКС. Механизм ульцерогенного действия ГКС заключается в повышении секреции соляной кислоты в желудке, изменении качественного состава слизи, торможении регенерации поверхностного эпителия. При сочетанном применении ГКС с нестероидными противовоспалительными средствами и антикоагулянтами риск развития стероидных язв возрастает. В связи с ульцерогенностью, при использовании ГКС необходимо проводить антисекреторную терапию с целью профилактики стероидных язв [61 - 66].

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

По результатам мета-анализа 300 работ[66], язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

**Приложение А3.5. Инфузионная терапия у гематологических пациентов**

Особое место в сопроводительной терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями занимает инфузионная терапия (ИТ). Она используется почти у всех пациентов, находящихся на стационарном лечении.

*Показания к проведению инфузионной терапии*

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

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

*Выбор инфузионных растворов* [67-69]

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

Коллоидные растворы (такие как раствор альбумина), используются в сочетании с кристаллоидными для коррекции гиповолемии. Допустимо использовать только кристаллоидные растворы для коррекции гиповолемии легкой степени.

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

Объем инфузионной терапии определяется клиническими показаниями.

*Алгоритм действия врача*

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

**Приложение А3.6.** **Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов**

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у гематологических пациентов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов гематологическим пациентам проводят c целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежезамороженная плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, очищенные или генноинженерные препараты факторов свертывания или их комплексов, ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза, десмопрессин. 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.

**Приложение А3.7. Обеспечение сосудистого доступа**

Обеспечение сосудистого доступа является неотъемлемой составляющей частью современной химиотерапии онкогематологических больных. Через центральный венозный катетер (ЦВК) вводятся химиотерапевтические препараты, корригируются электролитные нарушения, проводится парентеральное питание, осуществляется взятие образцов крови для исследования и т. д. [72]

*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) [71,73-76].

*Тромбоцитопения* – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. Хотя безопасным уровнем для катетеризации считается 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 [70].

*Лабораторная диагностика.*

Перед установкой ЦВК необходимо выполнить:

* общий (клинический) анализ крови развернутый (при необходимости – с исследованием уровня тромбоцитов в крови по мазку)
* коагулограмма с определением АЧТВ, протромбинового индекса, фибриногена, при необходимости – с исследованием агрегации тромбоцитов
* определение активности факторов VIII, IX и иных в сыворотке крови – по показаниям
* определение основных групп крови, определение подгруппы м других групп крови меньшего значения, определение резус-фактора

*Инструментальная диагностика*

Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:

* рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), с болюсным контрастным усилением (по показаниям)
* ультразвуковое агиосканирование
* ЭКГ

Ультразвуковое сопровождение в реальном времени обеспечивает возможность выбора направления иглы при пункции внутренней яремной, аксиллярной, подмышечной или бедренной вены, позволяя тем самым избежать случайного ранение артерии.

Использование ультразвукового сопровождения даже при установке ЦВК при тромбоцитопении менее 20х109/л позволяет избежать серьезных геморрагических осложнений.

**Приложение А3.8.** **Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Мобилизация и сбор АутоСКК.**

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при терапии МВ в настоящее время рассматривается как опция при рефрактерно\рецидивирущем течении заболевания. Сбор клеток желательно выполнить пациентам моложе 60 лет после проведения эффективной терапии первой линии.

**Препараты, используемые для мобилизации ГСК.**

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

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

Плериксафор [77-80]

Клетки стромы костного мозга секретируют стромальный фактор роста-1α (SDF-1α, CXCL12). Рецептором SDF-1α является CXCR4, который присутствует на поверхности ГСК. Взаимодействие между SDF-1α и его рецептором CXCR4 является необходимым для «удержания» стволовой клетки в костном мозге. [77,80]

*Режимы мобилизации ГСК [77,81,82]*

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

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

Г-КСФ в монорежиме

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

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

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

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

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

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

Изображение выглядит как текст

Автоматически созданное описание

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

При МВ мобилизация клеток осуществляется после DA-R-EPOCH, R-BAC, DHAP, (приложение 1).

Ориентировочно через 7 дней после введения химиопрепарата отмечается развитие МТА, что является показанием для назначения Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут. В случае если МТА не развивается, доза Г-КСФ увеличивается до 10 мкг/кг/сут. На 6-8 день введения Г-КСФ начинаются процедуры лейкафереза [83].

Г-КСФ в сочетании с плериксафором

***Показания***

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

Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации:

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

б) за первый лейкаферез заготовлено менее 30-50% от необходимого количества CD34+ клеток. [79,80]

***Схема мобилизации ГСК***

Г-КСФ назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром. На четвертый день введения Г-КСФ плериксафор назначается за 12 часов до лейкафереза в дозе 240 мкг/кг подкожно. По результатам лейкафереза решается вопрос о необходимости повторного введения плериксафора (таблица 3). Возможно применение нескольких введений плериксафора [80]

Таблица 3. Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ + плериксафор»

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

**Приложение Б. Алгоритмы действий врача**

Алгоритм ведения пациента с впервые выявленной МВ:

**Пациенты с подозрением на МВ**

**Диагностика**

**Диагноз подтвержден?**

**нет**

**да**

**Продолжение диагностического поиска в рамках других возможный заболеваний**

**МВ симптоматическая форма?**

**нет**

**Динамическое наблюдение**

**да**

**\* - опционально**

**да**

**нет**

**нет**

**да**

**Терапия:**

**RDC\RB\FCR\BDR\ \* RBBD**

**ибрутиниб\ибрутиниб+ритуксимаб**

**\* RIbr-EPOCH\RIbr-BAC (если моложе 65 лет и группа высокого риска)**

**Есть рецидив заболевания?**

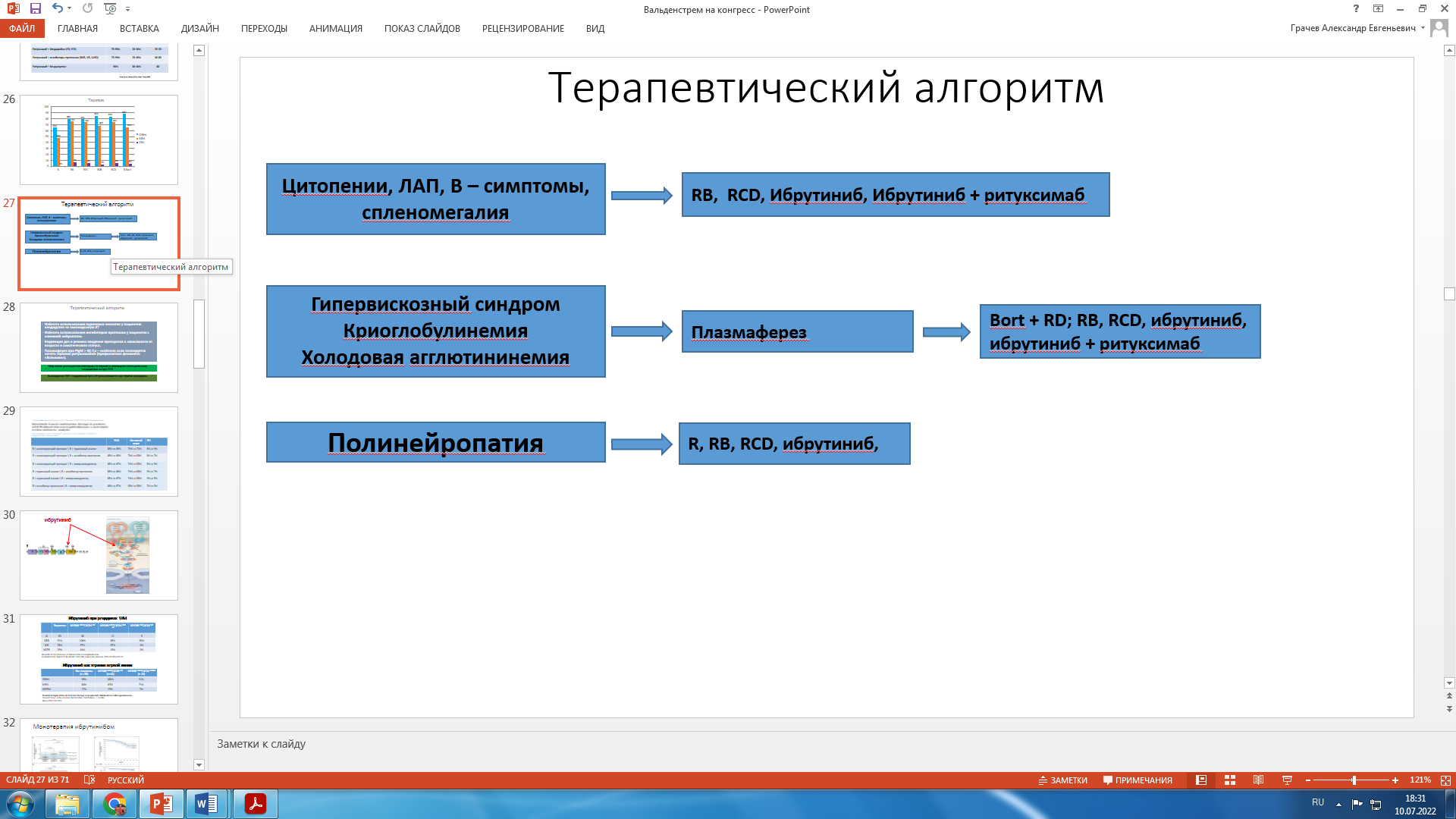
**Плазмаферезы**

**Лечение Рецидива**

**Диспансерное наблюдение**

**Есть синдром гипрвязкости?**

Терапевтический алгоритм.



**Алгоритм ведения пациента с рецидивами МВ.**

**Переход на 2-ю линию терапии При агрессивном течении рецидива – обсуждение вопроса Ауто ТГСК**

**да**

**да**

**да**

**нет**

**нет**

**нет**

**Длительность ремиссии > 12 мес.**

**Ауто - ТГСК**

**Повтор 1 линии терапии**

**Реабилитация и диспансерное наблюдение**

**Плазмаферезы**

**Есть синдром гипервязкости?**

**Наблюдение до развития симптомов**

**Симптоматическая форма?**

**Констатирован рецидив МВ**

**Приложение В. Информация для пациента**

Макроглобулинемия Вальденстрема (или болезнь Вальденстрема) – это вялотекущее, медленно развивающееся заболевание опухолевой природы, являющееся одной из разновидностей лимфом. На сегодняшний момент это заболевание рассматривается как неизлечимое, но современные инновационные лечебные методики, включающие новые лекарственные препараты и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, позволяют достигать глубоких противоопухолевых ответов, контролировать заболевание и обеспечивать длительную выживаемость с сохранением качества жизни.

Клинические симптомы макроглобулинемии Вальденстрема разнообразны, возникают неожиданно и могут восприниматься пациентами как проявление каких-либо сопутствующих хронических заболеваний. При появлении выраженной слабости, бледности кожных покровов, повышенной кровоточивости, нарушении зрения, неврологической симптоматики необходимо обратиться к врачу и пройти диагностическое обследование.

Обследование включает в себя специальные методики исследования крови и мочи, исследование костного мозга, УЗИ и рентгенологическое исследование. Результаты обследования помогут определить характер заболевания, уточнить тактику терапии и сроки начала специфического лечения.

В некоторых случаях при минимальных проявлениях заболевания от начала специфической терапии возможно временно воздержаться. Но при этом пациент должен находиться под наблюдением гематолога по месту жительства и проходить контрольное обследование каждые 3-6 месяцев. При проведении лечения (независимо от метода, избранного лечащим врачом), а также после завершения необходимого объема терапии пациент регулярно должен сдавать анализы крови для оценки эффективности и продолжительности лечения.