

Методические материалы для СТУДЕНТОВ
по ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

по дисциплине:

Гематология.

основная профессиональная образовательная программа высшего
образования

- программа специалитета

КОД Наименование ОП: 31.05.01 Лечебное дело

Клинические рекомендации

Анемия при хронической болезни почек

Кодирование по Международной D63.8
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем:

Возрастная группа: взрослые, дети

Год утверждения:

Разработчики клинической рекомендации:

- Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество»

Председатель Ассоциации НГО, д.м.н., проф.

Е.Н. Паровичникова

- Национальное общество детских гематологов и онкологов

Президент РОО НОДГО, д.м.н., проф.

С.Р. Варфоломеева

- Профессиональная Ассоциация Нефрологов

Президент, д.м.н., проф.

Е.М. Шилов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	8
2.1 Жалобы и анамнез.....	9
2.2 Физикальное обследование	9
2.3 Лабораторные диагностические исследования	10
2.4 Инструментальные диагностические исследования	12
2.5 Иные диагностические исследования	12
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	13
3.1 Лечение пациентов с ХБП и анемией	13
3.2 Лечение пациентов с резистентностью к ЭСП.....	19
3.3 Гемотрансфузии у пациентов с ХБП и анемией	21

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.....	22
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	22
6. Организация медицинской помощи	22
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	23
Критерии оценки качества медицинской помощи	23
Список литературы.....	23
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	23
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	30
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	32
А3.1 Побочное действие ЭСП.....	32
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	33
Приложение В. Информация для пациентов.....	29
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	29

Список сокращений

ХБП – хроническая болезнь почек

ГД – гемодиализ

ПД – перитонеальный диализ

рчЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин (группа АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты)

ЭСП – эритропоэз-стимулирующие препараты (группа АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты)

ЭПО – эритропоэтины (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**, дарбэпоэтин альфа**;
группа АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты)

ЭСС – эритропоэз-стимулирующие средства

ПККА – парциальная красноклеточная аплазия

ОЖСС – общая железосвязывающая способность

Нб – гемоглобин

ИП-ГИФ - ингибитор пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора -
роксадустат (группа АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты)

Термины и определения

Эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) – группа лекарственных средств, стимулирующих процесс образования эритроцитов в костном мозге, которые применяются для лечения анемий (группа B03XA по классификации АТХ – другие антианемические препараты).

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Анемия — это синдром, при котором отмечается снижение концентрации гемоглобина в крови, чаще при одновременном уменьшении числа эритроцитов (или общего объёма эритроцитов). Исключением является острая анемия на фоне кровотечения, при которой снижается общий объем крови и количество гемоглобина в организме, но концентрация гемоглобина в крови может некоторое время оставаться нормальной (до наступления гемодилюции).

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

Развитие анемии при хронической болезни почек (ХБП) обусловлено нарушением выработки эритропоэтина (ЭПО) в почках. Тяжесть анемии коррелирует со степенью нарушения функции почек. В патогенезе анемии играют роль дефицит железа и повышенный уровень воспалительных цитокинов. Анемия является предиктором развития гипертрофии левого желудочка, ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом кардиоваскулярных осложнений и увеличением частоты госпитализаций. Повышение нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, обусловленных анемией, вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. Таким образом, возникает порочный круг, в котором застойная сердечная недостаточность, заболевание почек и анемия взаимно усугубляют друг друга.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Анемия закономерно осложняет хронические заболевания почек. Обычно анемия наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40-60 мл/мин, но может возникать и на более ранних стадиях заболевания. Причины приобретенной анемии при болезни почек многочисленны. Наиболее часто анемия при ХБП носит гипорегенераторный характер вследствие нарушения образования эритропоэтина в почках. При дефиците железа анемия будет гипохромной, а при отсутствии дефицита железа – нормохромной.

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

Код МКБ 10: D63.8 анемия при хронических заболеваниях, классифицированных в других рубриках.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В зависимости от выраженности снижения концентрации гемоглобина (Hb) общепризнано выделять три степени тяжести анемии:

- легкая - концентрация Hb выше 90 г/л;
- средняя - концентрация Hb в пределах 90-70 г/л;
- тяжелая - концентрация Hb менее 70 г/л.

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

Большинство жалоб и симптомов являются неспецифическими признаками анемии, которые накладываются на симптомы основного заболевания.

Наиболее частыми жалобами у пациентов являются:

- сердцебиение, одышка, усиливающиеся при физической нагрузке;
- головокружение, шум в ушах;
- слабость, повышенная утомляемость

При физикальном обследовании могут выявляться следующие признаки:

- бледность кожных покровов, видимых слизистых (желтушность кожи и слизистых при гемолизе);
- тахикардия, тахипноэ;
- приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами;
- вялость.

Следует иметь в виду, что дети могут быть более толерантными к анемии, чем взрослые. Это обусловлено отчасти большим сердечно-легочным резервом и отсутствием коронарных заболеваний, а также сравнительно быстрой компенсацией потери кислородтранспортной способности (смещение кислородтранспортной кривой вправо и снижение сродства Hb к кислороду). Таким образом, компенсаторные механизмы хронической анемии у детей обеспечивают толерантность к очень низким концентрациям

Но при наличии небольшого количества симптомов или вообще при их отсутствии, особенно если анемия развивается медленно в течение недель или месяцев.

Многие факторы могут провоцировать декомпенсацию у пациента с анемией и приводить к гипоксии тканей и органов, которая угрожает жизни. Декомпенсация хронической анемии может наблюдаться при инфекциях, острой кровопотере.

Причины декомпенсации хронической анемии:

- повышенная потребность в кислороде вследствие инфекции, боли, лихорадки;
- дальнейшее снижение снабжения тканей кислородом вследствие острой кровопотери, пневмонии.

Ранние признаки декомпенсации:

- затрудненное, быстрое дыхание с межреберным, подреберным и надгрудинным втяжением (респираторный дистресс);
- усиленное использование мышц живота для дыхания;
- раздувание крыльев носа.

Признаки острой декомпенсации:

- форсированный ("стонущий") выдох (респираторный дистресс);
- изменение психического состояния;
- ослабление периферического пульса;
- застойная сердечная недостаточность;
- гепатомегалия;
- плохая периферическая перфузия (время повторного наполнения капилляров больше 2 сек.).

Пациент с этими клиническими признаками срочно нуждается в терапии, так как имеется высокий риск смерти из-за недостаточной кислородтранспортной способности.

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 с шкалами оценки уровней достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР)) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на

это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза: анемия диагностируется у детей с хронической болезнью почек (ХБП), если концентрация Hb ниже 110 г/л у детей в возрасте от полугода до 5 лет, ниже 115 г/л у детей в возрасте 5-12 лет и ниже 120 г/л у детей 12 – 15 лет.

В возрасте старше 15 лет анемия при ХБП диагностируется при гемоглобине менее 130 г/л у пациентов мужского пола и менее 120 г/л у пациентов женского пола.

2.1 Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с ХБП с подозрением на анемию **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для исключения возможных других причин анемии [1–6,37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *при сборе у пациента жалоб выясняют наличие у него симптомов анемии (см. раздел 1.6).*

При сборе анамнеза обращают внимание на возможные дополнительные причины развития анемии:

- *кровотечения (острые и хронические);*
- *гемолиз (аутоиммунный, микроангиопатический);*
- *интеркуррентные заболевания (хронические инфекционно-воспалительные заболевания);*
- *дефицит железа, фолатов, витамина B12 (алиментарный фактор, нарушенная абсорбция).*

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с хронической болезнью почек с подозрением на анемию, а также всем пациентам с установленным диагнозом анемии при ХБП при каждом врачебном приеме **рекомендуется** визуальное исследование, пальпация, перкуссия при заболеваниях органов кроветворения и крови [1–3, 6, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, симптомов гемической гипоксии (см. раздел 1.6), возможных признаков декомпенсации анемического синдрома. При осмотре врач должен оценивать, как объективные физикальные симптомы анемии (бледность кожных покровов и видимых слизистых,*

тахикардия, тахипноэ), так и субъективные симптомы анемии при активном целенаправленном расспросе самого пациента или (в педиатрической практике) его родителей.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Диагностическим триггером для начала гематологического обследования является выявление анемии при ХБП.

Снижение продукции эндогенного ЭПО наблюдается во всех случаях анемии на фоне ХБП, поэтому определение уровня сывороточного ЭПО не является обязательным.

Снижение продукции эритропоэтина, дефицит железа и воспалительный процесс являются основными причинами анемии при ХБП. Однако, следует помнить, что неадекватный режим программного гемодиализа, инфекционные осложнения, хронические кровопотери, вторичный гиперпаратиреоз – частые факторы, усугубляющие анемию. Кроме того, у пациентов с ХБП может наблюдаться любая другая форма анемии, в том числе гемоглобинопатия, аутоиммунная гемолитическая анемия и т.д.

- Всем пациентам с ХБП **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови, оценка гематокрита (Hct), исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня ретикулоцитов, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня тромбоцитов в крови с целью диагностики и дифференциальной диагностики анемии [1–4, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: анемия диагностируется с учетом возрастных норм. Необходимо проводить коррекцию нормальных величин для детей, живущих в местности, расположенной на больших высотах.

Контроль уровня гемоглобина следует проводить один раз в неделю при подборе дозы ЭСП и при переводе с одного ЭСП на другой (АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты), затем один раз в 2 недели, но не реже одного раза в месяц.

У пациентов ХБП, у которых гемодиализ не проводится, контроль уровня гемоглобина на фоне поддерживающего лечения ЭСП следует проводить не реже одного раза в 3 месяца.

У пациентов, которым проводится гемодиализ, уровень гемоглобина на фоне поддерживающего лечения ЭСП следует проводить не реже одного раза в месяц.

- Пациентам с ХБП и анемией **рекомендуется** исследование уровня железа сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом,

исследование уровня ферритина в крови с целью уточнения характера анемии и дифференциальной диагностики с железодефицитной анемией [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при ХБП показатели обмена железа (железо сыворотки, ОЖСС, процент насыщения трансферрина) могут быть в пределах нормы, снижены или повышены. При интерпретации уровня ферритина следует помнить, что данный показатель повышается при воспалительном процессе.

Поскольку ферритин является острофазным белком, диагностическое значение следует оцениваться отлично от пациентов, не страдающих хроническим заболеванием почек. Железодефицитная анемия диагностируется у пациентов с ХБП при содержании ферритина ниже 100 нг/мл.

При количестве ферритина выше 100 нг/мл проценте гипохромных эритроцитов более 6% или насыщении трансферрина ниже 20% диагностируют функциональный дефицит железа.

При назначении ЭСП следует определять насыщение трансферрина и содержания ферритина не реже одного раза в 3 месяца.

Более частый мониторинг насыщения трансферрина и концентрации ферритина может быть показан:

- в начальном периоде применения ЭСП
- при повышении дозы ЭСП
- если имеется кровопотеря
- при контроле ответа на курс внутривенного железа
- при любых ситуациях, когда можно предположить дефицит железа.
- Пациентам с гиперхромной (макроцитарной) анемией на фоне ХБП может быть **рекомендовано** определение уровня витамина В12 (цианокобаламина) в крови и исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови с целью исключения В12-дефицитной или фолиеводефицитной анемии [1–4, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ХБП **рекомендуется** выполнение биохимического анализа крови общетерапевтического (определение уровня креатинина, мочевины, общего белка, АЛТ, АСТ) для оценки функции почек и печени [1–3, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ХБП **рекомендуется** исследование С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови для исключения воспалительной реакции [5,19,20,25,26]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с ХБП и анемией, при клинико-лабораторных признаках гемолитической анемии **рекомендуется** выполнение прямой пробы Кумбса для исключения аутоиммунного гемолиза [14,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *при интенсивном гемолизе и предшествующих трансфузиях эритроцитов необходимо также проведение непрямой пробы Кумбса.*

- Пациентам с анемией при ХБП, при наличии резистентности к применению ЭСП **рекомендуется** выполнить определение концентрации интактного паратиреоидного гормона в сыворотке крови для определения степени выраженности вторичного гиперпаратиреоза, с целью его коррекции [6, 7,27,28]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с анемией при ХБП, при подозрении на парапротеинемический гемобластоз (множественная миелома, секретирующая лимфома) или амилоидоз **рекомендуется** выполнить иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи для исключения гематологического заболевания [10-12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с анемией при ХБП, при подозрении на гематологическое заболевание **рекомендуется** исследование костного мозга [13].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *вид исследования костного мозга (цитологическое исследование костного мозга (миелограмма); гистологическое исследование костного мозга – трепанобиопсия) определяется типом подозреваемого гематологического заболевания и может комбинироваться, дополняться иными исследованиями костного мозга.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Пациентам с анемией при ХБП, при наличии дополнительных показаний (данных о патологии желудочно-кишечного тракта, подозрении на скрытые кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)), с целью уточнения причины анемии, проводится развернутое клиническое обследование, которое может включать эндоскопические исследования ЖКТ: эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, ректороманоскопия, видеокапсульная эндоскопия и др. [4, 6,22,23,24]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.5 Иные диагностические исследования

Нет.

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

Следует учесть, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.[6, 7, 9]

3.1 Лечение пациентов с ХБП и анемией

Назначение препаратов железа и ЭСП позволяет повысить уровень гемоглобина у большинства пациентов с ХБП любой стадии. Лечение анемии при ХБП включает также коррекцию прочих устранимых причин снижения гемоглобина, например, дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты, лечение воспалительного процесса.

Для большинства взрослых пациентов с ХБП целью лечения анемии является повышение уровня Hb до 100-120 г/л, и это в равной степени относится к больным как в преддиализных стадиях ХБП, так и к больным на диализе и после ТП. При применении эритропоэзстимулирующих препаратов пациентам с почечной анемией не следует превышать уровень Hb выше 130г/л. Нижняя граница целевого уровня Hb должна быть достигнута не позднее чем через 4 месяца от начала терапии у больных с ренальной анемией. Ограничения верхней границы уровня Hb предусмотрены для лиц пожилого возраста, больных СД, пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями. При достижении значений Hb в 130 г/л эритропоэзстимулирующие препараты должны быть полностью отменены.

- Пациентам с ХБП и анемией **рекомендуется** достигать и удерживать гемоглобин в диапазоне 100 – 120 г/л.[1,6]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *приближать Hb к верхней границе диапазона рекомендуется у пациентов низкого риска (молодых, без выраженной сердечно-сосудистой патологии); у пациентов со стенокардией и другими проявлениями ишемической болезни сердца, у которых снижение уровня Hb приводит к усилению симптомов ишемии; у пациентов, при подготовке к трансплантации почки.*

У пациентов с высоким риском сосудистых осложнений, особенно больных с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, ишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, уровень Hb должен приближаться к нижней границе целевого диапазона.

- Пациентам с ХБП и анемией при насыщении трансферрина ниже 20% и уровне ферритина ниже 100 нг/мл **рекомендуется** назначение препаратов железа для поддержания уровня насыщения трансферрина выше 20% и ферритина выше 100 нг/мл [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: дефицит железа – важный фактор развития почечной анемии, является широко распространенным состоянием в популяции больных с ХБП. Различают относительный и абсолютный дефицит железа. Абсолютный дефицит железа – это общее снижение запасов железа в организме, определяемое при снижении ферритина сыворотки ниже 100 мкг/л. Функциональный дефицит железа (ферритин >100 мкг/л, при этом насыщение трансферрина <20%) проявляется неспособностью обеспечить необходимым количеством железа пролиферирующие эритробласты, несмотря на достаточные запасы железа в организме. Развитие функционального дефицита железа возможно во время коррекции анемии препаратами эритропоэзстимулирующими препаратами, а также при воспалительных заболеваниях или при недооценке степени хронической кровопотери. Показатели обмена железа (ферритин сыворотки крови и % насыщения трансферрина) необходимо определять до начала терапии ЭСП и не реже 1 раз в 3 мес. Оптимальные уровни показателей обмена железа, которые не рекомендуется превышать при проведении терапии препаратами железа: ферритин 200-500 мкг/л, насыщение трансферрина 30%.

Пациентам в додиализной стадии ХБП или находящимся на перитонеальном диализе могут назначаться пероральные препараты железа. Однако и до начала заместительной почечной терапии анемия часто обусловлена дефицитом железа, который не может быть компенсирован изменениями диеты и приемом препаратов железа перорально (при наличии нарушений ЖКТ или других причин ухудшения всасывания железа, включая прогрессирование уремии), и тогда следует использовать препараты железа для парентерального применения. Указанием на недостаточное всасывание железа может быть неудовлетворительная динамика лабораторных показателей дефицита железа на фоне приема пероральных препаратов железа. Развитие дефицита железа на фоне

лечения ЭСП требует быстрой его коррекции, которая возможна только при внутривенном введении препаратов железа. Внутримышечное введение препаратов железа у пациентов с ХБП противопоказано.

Пациентам на гемодиализе показаны внутривенные препараты железа.

Препараты железа (группа АТХ: В03А-препараты железа) используются в стандартных дозах, определяемых безопасностью и переносимостью, поддерживающие дозы препарата железа определяются согласно инструкции к лекарственному препарату.

При внутривенном введении первой дозы препаратов железа необходимо тщательно наблюдать за пациентом во время введения и не менее 30 минут после введения. Следует обеспечить возможность проведения реанимационных мероприятий в случае развития серьезных побочных эффектов.

Следует избегать назначения внутривенных препаратов железа при активной системной инфекции.

- Пациентам с ХБП и анемией с Hb ниже 100 г/л, после исключения других возможных причин анемии и нормализации показателей обмена железа, **рекомендуется** назначение ЭСП для достижения целевого уровня Hb [1–9,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: до начала лечения следует исключить все корректируемые причины анемии (в том числе дефицит железа и воспалительный процесс).

Решение о необходимости и сроках начале терапии ЭСП у больных на диализе должно приниматься индивидуально, с учетом наличия симптомов, связанных с анемией, риска потребности в гемотрансфузиях и перспектив трансплантации.

В настоящее время для лечения почечной анемии используют ЭСП и наиболее часто используют препараты рчЭПО (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**, дарбэпоэтин**;
группа АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты). Профилактика и коррекция анемии при помощи ЭСП предотвращает и/или способствует обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, а также снижает резко увеличенный вследствие анемии сердечный выброс. Применение ЭСП у пациентов до начала ЗПТ, способствует повышению уровня Hb, а также снижению потребности в трансфузионной терапии.

Выбор целевого значения Hb и параметра, при котором начинается терапия ЭСП, у каждого пациента является индивидуальным и определяется многими клиническими факторами.

У детей целевой уровень Hb составляет от 110 до 120 г/л. Следует избегать повышения уровня Hb выше 120 г/л. Более высокая концентрация Hb может ассоциироваться с ухудшением почечного и кардиоваскулярного прогноза.

Дозу ЭСП подбирают, ориентируясь на исходное и целевое значения гемоглобина, скорость его повышения уровня и клиническую ситуацию.

При назначении ЭСП следует взвесить потенциальную пользу (в том числе улучшение качества жизни, посещение школы, отсутствие необходимости в трансфузиях) и потенциальный вред лечения, а также обсудить с пациентом (родителями) возможную пользу и риск относительно высокого или низкого уровня гемоглобина и принять решение о целевом уровне гемоглобина с учетом их мнения. С особой осторожностью ЭСП должны назначаться пациентам с высоким риском инсульта (в том числе с инсультом в анамнезе) и больным со злокачественными новообразованиями. Не допускается у этой группы пациентов применение ЭСП при Hb более 130г/л.

ЭСП вводятся внутривенно или подкожно у пациентов на гемодиализе. У остальных пациентов (преддиализная стадия, перитонеальный диализ) следует вводить ЭСП подкожно.

*Для лечения почечной анемии у пациентов с ХБП допускается использование всех одобренных регуляторными органами РФ ЭСП (группа АТХ - В03ХА: Другие антианемические препараты) короткого (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**), промежуточного (дарбэпоэтин альфа**) и длительного действия (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета** , роксадустат у взрослых пациентов и #метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета** у детей)¹, имеющих государственную регистрацию и включенных в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения. Выбор конкретного ЭСП, у каждого пациента является индивидуальным и определяется клиническими факторами.*

***У взрослых пациентов** с анемией при ХБП, наряду с другими ЭСП, должна рассматриваться возможность назначения ЭСП нового класса из группы ингибиторов пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора(ИП -ГИФ) роксадустата (АТХ - В03ХА: Другие антианемические препараты) - в форме таблеток для приема внутрь, 3р в нед, рекомендованная начальная доза роксадустата составляет 70 мг три раза в неделю*

¹ Только у взрослых пациентов с анемией при ХБП

для пациентов с массой тела менее 100 кг и 100 мг три раза в неделю для пациентов с массой тела 100 кг и более. [15-18].

Пациенты с сердечно-сосудистыми нарушениями должны наблюдаться особенно тщательно. Артериальная гипертензия не является противопоказанием к терапии ЭСП. Если в процессе лечения анемии отмечается повышение уровня АД, следует проводить адекватную гипотензивную терапию.

Применение ЭПО у детей:

У детей с хронической болезнью почек (ХБП) анемия диагностируется при концентрации гемоглобина <110 г/л в возрасте 0,5-5 лет; <115 г/л в возрасте 5-12 лет; и <120 г/л в возрасте 12-15 лет [1,34].

Ориентировочная начальная доза ЭСП короткого действия (рекомбинантный человеческий ЭПО – эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**) составляет 20-50 МЕ/кг (разовая доза) 3 раза в неделю или 100-150 МЕ/кг/неделю [1,34]. После выявления анемии у пациента с ХБП следует устранить все корректируемые причины анемии перед рассмотрением вопроса о терапии эритропоэз-стимулирующими средствами (ЭСС) – исключить дефицит В12, дефицит фолиевой кислоты, дефицит железа.

При лечении детей с хронической болезнью почек старт терапии рекомендован при гемоглобине ниже 100 г/л, не рекомендуется превышение дозы рчЭПО (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**) более чем 10000 МЕ в неделю [6]. Целевые значения гемоглобина у пациента до 18 лет с ХБП С3-С5 составляют 110-120 г/л [34]. При необходимости понизить концентрацию гемоглобина следует отдавать предпочтение снижению дозы/кратности ЭСС, а не его полной отмене [1,34]. Для дарбэпоэтина альфа** начальная доза при п/к или в/в введении препарата составляет 0,45 мкг/кг массы тела один раз в неделю; у пациентов, не получающих диализ, может применяться начальная доза, равная 0,75 мкг/кг, п/к один раз в две недели.

При переводе с рчЭПО (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**) на дарбэпоэтин альфа** используется коэффициент пересчета равный 240 (недельная доза рчЭПО в международных единицах делится на 240 и получается разовая недельная доза дарбэпоэтина альфа** в мкг) [1].

Данные из регистра NAPRTCS указывают, что дети младшего возраста требуют более высоких доз ЭСС (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**), чем взрослые: 275–350 МЕ/кг/неделю для младенцев и 200–250 МЕ/кг/неделю для остальных детей [35].

Частота введения ЭСС должна подбираться индивидуально на основе оценки стадии ХБП, режима остального лечения, эффективности, предпочтений пациента и типа ЭСС.

Целевая скорость повышения уровня Hb составляет 10 г/л за первые 2 недели. Если увеличение уровня Hb происходит недостаточно быстро (менее 10 г/л за 4-недельный период) следует увеличить дозу препарата примерно на 25%. Увеличение дозы должно проводиться не чаще одного раза в четыре недели. У маленьких детей, по сравнению с взрослыми, повышение уровня Hb может начинаться позднее. Поэтому увеличение дозы ЭСС проводится, если уровень Hb не повышается на 20 г/л за 8 недель или уровень гемоглобина недостаточен для того, чтобы предотвратить гемотрансфузии.

Повышение уровня Hb не должно превышать 10 г/л за любой 2 недельный период.

Снижение дозы проводится при приближении уровня Hb к 120 г/л (110 г/л у детей до 2 лет) или при скорости роста уровня Hb выше, чем 10-20 г/л за 2 недели. Минимальный интервал между коррекциями дозы в амбулаторных условиях обычно составляет две недели, поскольку эффект от изменения дозы не будет замечен за более короткий период.

При гемодиализе у пациентов с ХБП возможно применение препаратов рчЭПО (эпоэтина альфа**, эпоэтина бета**, дарбэпоэтина альфа**) внутривенно или подкожно, у пациентов, получающих перитонеальный диализ или имеющих додиализную стадию ХБП рекомендуется применение эпоэтина альфа** или эпоэтина бета** или дарбэпоэтина альфа** подкожно [1]. Для короткодействующих ЭСС эффективность подкожного введения у гемодиализных пациентов, возможно, выше, чем внутривенного [36].

Пациенты с сердечно-сосудистыми нарушениями должны наблюдаться особенно тщательно. Артериальная гипертензия не является противопоказанием к терапии ЭСП. Если в процессе лечения анемии отмечается повышение уровня АД, следует проводить адекватную гипотензивную терапию. Рекомендовано использовать ЭСС с большой осторожностью у пациентов с ХБП и активными злокачественными новообразованиями (особенно если ожидаемый исход – излечение), у пациентов с инсультом в анамнезе.

В начальной фазе терапии ЭСС необходимо измерять концентрацию гемоглобина, по меньшей мере, ежемесячно или 1 раз в 2 недели, в поддерживающей фазе, при стабильном уровне гемоглобина контроль требуется не реже, чем ежемесячно.

При лечении хронической анемии мы рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации общих рисков, связанных с их использованием. У пациентов, подходящих для трансплантации, мы особенно рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации риска аллосенсибилизации.

Применение ЭПО у взрослых:

Лечение анемии ЭСП проводят в два этапа: фазу коррекции, в ходе которой необходимо достичь нижней границы целевого уровня Hb не более чем за 4 месяца, и следующей за ней фазы поддерживающей терапии.

*В фазу коррекции применяют стартовые дозы рчЭПО, которые обычно на 30% (20-50%) выше поддерживающих доз. Начальными дозами эпоэтина альфа** и эпоэтина бета** обычно являются 20-50 МЕ/кг массы тела три раза в неделю. Пациентам с ХБП5 на гемодиализе, гемофильтрации или гемодиафильтрации возможен как внутривенный, так и подкожный путь введения ЭСП. У пациентов с ХБП без диализа и с ХБП5 на перитонеальном диализе рекомендован подкожный путь введения. Дарбэпоэтин альфа** обычно начинают с дозы 0,45 мкг/кг массы тела один раз в неделю подкожно (п/к) или внутривенно (в/в), или 0,75 мкг/кг массы тела один раз в две недели п/к. Доза метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета** стартует с 0,6 мкг/кг массы тела каждые две недели п/к или в/в для додиализных и диализных пациентов, соответственно, или 1,2 мкг/кг массы тела п/к каждые 4 недели для додиализных пациентов. При более высоком уровне гемоглобина требуется меньшая начальная доза, за исключением метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета**, для которого начальная доза не меняется. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией, тромбозами и судорогами в анамнезе следует снижать начальную дозу. Недельную дозу эпоэтина альфа** и эпоэтина бета** можно в дальнейшем увеличивать каждые 4 недели на 3×20 МЕ/кг, если увеличение гемоглобина недостаточное. Увеличение дозы не должно происходить чаще раза в месяц. Если уровень гемоглобина увеличивается и приближается к верхней границе целевого диапазона, дозу ЭПО следует уменьшить примерно на 25%. Если гемоглобин продолжает подниматься, терапию следует временно приостановить до тех пор, пока гемоглобин не начнет снижаться, в этот момент терапию следует возобновить в дозе примерно на 25% ниже предыдущей дозы. Если уровень гемоглобина вырос более чем на 10 г/л за две недели, или 20 г/л за месяц дозу ЭПО следует снизить на 25% [1].*

3.2 Лечение пациентов с резистентностью к ЭСП

*Резистентность к ЭСП констатируется при отсутствии повышения содержания гемоглобина после назначения ЭСП в стандартной дозировке в течение месяца. У взрослых пациентов в настоящее время под резистентностью к ЭСП подразумевают потребность в использовании более 20000МЕ/неделю (300МЕ/кг/нед п/к или 450МЕ/кг/нед. внутривенно) эпоэтина альфа** или эпоэтина бета** или более 1,5мкг/кг (около 100мкг/нед.) дарбэпоэтина альфа** и более 2,5 мкг/кг (более 200мкг) метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета**. Это более чем в 2,5раза превышает среднюю эффективную дозу ЭСП,*

так как у подавляющего большинства (более 90%) пациентов без дефицита железа будут эффективны меньшие дозы ЭСП. В то же время частота развития резистентности к терапии ЭСП неизвестна.

- Пациентам с ХБП и анемией с резистентностью к ЭСП **не рекомендуется** увеличивать дозу ЭСП более, чем в два раза от стандартной, рассчитанной по весу дозировки [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Взрослым пациентам с ХБП и анемией, с резистентностью к ЭСП и наличием признаков воспаления (СРБ > 5 мг/л) и/или нарушения реутилизации железа (повышение ферритина свыше 500 нг/мл при низком показателе насыщения трансферрина < 20 %) может быть рекомендована отмена ЭПО и конверсия на ингибитор пролилгидроксилазы ГИФ роксадустат (АТХ - В03ХА: Другие антианемические препараты) в эквивалентных дозах [16,32,33].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Пациентам с ХБП и анемией с резистентностью к ЭСП **рекомендуется** обследование для выявления причин ее развития и устранение поддающихся лечению причин [1–7, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: у пациентов, которые остаются резистентными к ЭСП, несмотря на устранение поддающихся лечению причин, рекомендуется исключить наиболее частые причины резистентности: 1) дефицит железа (абсолютный либо функциональный) и 2) воспалительные заболевания. Для мониторингования степени активности последних необходим контроль СРБ, который должен проводиться регулярно, не реже чем каждые 3 месяца. При повышении СРБ более 5 мг/л у пациентов, находящихся на лечении ГД, должна быть проверена биосовместимость диализных мембран и качество воды для ГД.

Состояния, которые могут обусловить развитие резистентности к терапии ЭСП:

- хроническая кровопотеря;
- вторичный и третичный гиперпаратиреоз;
- алюминиевая интоксикация;
- гиповитаминозы (дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂);
- злокачественные новообразования (в том числе, онкогематологические);
- белково-энергетическая недостаточность;
- неадекватный диализ;

- побочные эффекты при применении некоторых медикаментов (L01: Противоопухолевые препараты; L04A: Иммунодепрессанты; C09A: Ингибиторы АПФ и др.).

- Пациентам с ХБП и анемией, которые остаются резистентными к ЭСП несмотря на устранение поддающихся лечению причин, **рекомендуется** индивидуализация лечения с возможными вариантами [1–7, 9]:
 - Наблюдение, при допустимом снижении уровня гемоглобина
 - Продолжение лечения с помощью ЭСП при наличии хотя бы умеренного положительного эффекта
 - Гемотрансфузии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.3 Гемотрансфузии у пациентов с ХБП и анемией

Рекомендовано придерживаться крайне консервативной тактики в отношении гемотрансфузий пациентам с ХБП. Трансфузии эритроцитарной массы, как метод лечения почечной анемии, стабильным пациентам даже при низком уровне Нв не показаны. Гемотрансфузии пациентам с ХБП должны применяться только в случаях прямых показаний: снижении уровня НВ ниже 70г/л или 80г/л, после хирургических операций при наличии четких симптомов, связанных с анемией, при резистентности к терапии ЭСП или высоких рисках терапии ЭСП, по согласованию с врачом-гематологом и/или трансфузиологом.

- Пациентам с ХБП при наличии симптомов, вызванных анемией, для стабилизации состояния пациента или необходимости предоперационной подготовки **рекомендуется** рассмотреть вопрос о переливании эритроцитов [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: показания к гемотрансфузии при хронической анемии могут возникать в случае неэффективности терапии ЭСП или при остром состоянии (например, при остром кровотечении, нестабильной ишемической болезни сердца, или при наличии сопутствующей гематологической патологии: гемоглобинопатии, парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, миелодисплазии, гемобластозы и другие гематологические заболевания, при резистентности к ЭСП).

Решение о проведении гемотрансфузии должно быть основано на появлении симптомов, вызванных анемией, а не на произвольно выбранном критическом уровне гемоглобина.

- Пациентам с ХБП и анемией при отсутствии симптомов анемии **рекомендуется** по возможности избегать переливания эритроцитов для минимизации риска, связанного с их использованием [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: до начала лечения следует исключить все корректируемые причины.

- Пациентам с ХБП и анемией, подходящих для трансплантации, **рекомендуется** особенно избегать, по возможности, гемотрансфузий для минимизации риска аллосенсибилизации [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Специфическая медицинская реабилитация для детей и взрослых с анемией при ХБП не разработана.

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

Первичная профилактика заключается в рациональном питании, своевременной диагностике и лечении дефицита железа, своевременном начале диализа. Около 47% пациентов уже на преддиализной стадии нуждаются в назначении ЭСП. После начала гемодиализа и перитонеального диализа практически все пациенты требуют назначения ЭСП.

Пациентов с анемией на фоне ХБП следует наблюдать пожизненно.

6. Организация оказания медицинской помощи

Учитывая, что анемия является типичным осложнением ХБП, ее коррекция проводится в рамках лечения основного заболевания. Показаниями к госпитализации будут служить выраженная анемия ($Hb \leq 70-75$ г/л, $Ht \leq 0,25-0,30$ л/л), либо наличие симптомов и признаков анемической гипоксии даже при более высоких показателях концентрации Hb.

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

Нет

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Пациенту с ХБП выполнен общий (клинический) анализ крови, оценка гематокрита (Hct), исследование уровня эритроцитов в крови	Да/нет
2	Пациенту с ХБП и анемией выполнено исследование статуса железа, включающее исследование уровня железа сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом исследование уровня ферритина в крови	Да/нет
3	Пациенту с ХБП и анемией, который ранее не получал препараты железа, при насыщении трансферрина ниже 20% и уровне ферритина ниже 100 нг/мл назначены препараты железа	Да/нет
4	Пациенту с ХБП и анемией ниже 100 г/л, сохраняющейся после коррекции дефицита железа (насыщение трансферрина выше 20% и уровень ферритина выше 100 нг/мл), назначены ЭСП	Да/нет

Список литературы

1. Van Wyck D.B. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease (2012) [Electronic resource]. 2012. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2012; 2

2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Anaemia Management in Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Management in Adults and Children [Electronic resource]. 2006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20945579/> (accessed: 20.07.2020).
3. McMurray J.J. V. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* 2012. Vol. 2, № 4. P. 279–331.
4. Мак-Дугалл И., пер. с англ под ред. Котенко О.Н. Карманный справочник по нефрогенной анемии. М.: ГЭОТАР_Медиа, 2015
5. Kimachi M. et al. Minor Elevation in C-Reactive Protein Levels Predicts Incidence of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness among Hemodialysis Patients// *Nephron* 2015.131: 123-130 Doi:10.1159/000438870
6. Шилов В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я., Добронравов В.А., Лысенко (Козловская) Л.В., Ермоленко В.М., Смирнов А.В., Томилина Н.А., Хасабов Н.Н., Шилов Е.М., Шостка Г.Д. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ.* 2016;18(1):19-34.
7. Koulouridis I., et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013. 61(1): 44-56.
8. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 304 p.
9. Van Wyck D.B. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target [Electronic resource]. 2007.
10. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. / ed. Поддубной И.В., Савченко В.Г. Москва, 2018. 213–241 p.
11. Rajkumar S.V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // *The Lancet Oncology.* Lancet Publishing Group, 2014. Vol. 15, № 12. P. e538–e548.
12. Misra A. et al. Old but Still Relevant: High Resolution Electrophoresis and Immunofixation in Multiple Myeloma // *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* Springer India, 2016. Vol. 32, № 1. P. 10–17.
13. Julie D. et al. Comparison of Bone marrow Aspirate and Bone marrow Biopsy in the workup

- of Patients with Multiple Myeloma // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. Elsevier BV, 2015. Vol. 15. P. e117.
14. Hill Q, Stamps R, Massey E et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anemia Br J Haematol 2017; 176:395—411.
 15. Shutov E et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). Nephrol Dial Transplant. 2021. Epub 2021/02/26. pmid:33630072
 16. Yap, DYH et al. Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. Nephrology. 2021; 26: 105– 118. p. 108
<https://doi.org/10.1111/nep.13835>
 17. Lei J., Li H., and Wang S. Efficacy and Safety of Roxadustat in Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials including 6,518 Patients //Hindawi BioMed Research International Volume 2022, Article ID 2413176, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2022/2413176>
 18. Шутов Е.В., Горелова Е.А., Сороколлетов С.М. Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в лечении анемии больных с хронической болезнью почек. Эффективная фармакотерапия 2022. Том 18; №3. Урология и нефрология Стр.22-30.
 19. Chonchol M. et al. Association of inflammation with anaemia in patients with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Т. 23. – №. 9. – С. 2879-2883.
 20. Nand N. et al. Role of high-sensitivity C-reactive Protein as a Marker of Inflammation in pre-dialysis patients of chronic renal failure //JIACM. – 2009. – Т. 10. – №. 1. – С. 18-22.
 21. Mikhail A. et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease //BMC nephrology. – 2017. – Т. 18. – С. 1-29.
 22. Mikhail A. et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease //BMC nephrology. – 2017. – Т. 18. – С. 1-29.
 23. Daud W. R. W., Shah S. A., Ali R. A. R. Endoscopic findings among geriatric patients with anaemia and chronic kidney disease at a tertiary teaching hospital in Malaysia //Med J Malaysia. – 2022. – Т. 77. – С. 284-291.
 24. García Agudo R. et al. Gastrointestinal lesions in chronic kidney disease patients with anemia //Nefrología (English Edition). – 2019. – Т. 39. – №. 1. – С. 50-57.

25. Chonchol M. et al. Association of inflammation with anaemia in patients with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – T. 23. – №. 9. – C. 2879-2883.
26. Nand N. et al. Role of high-sensitivity C-reactive Protein as a Marker of Inflammation in pre-dialysis patients of chronic renal failure //JIACM. – 2009. – T. 10. – №. 1. – C. 18-22.
27. Keshk R. A. et al. Relation between intact parathyroid hormone and hemoglobin level in chronic kidney disease patients on hemodialysis //Tanta Medical Journal. – 2016. – T. 44. – №. 4. – C. 170-175.
28. Russo D. et al. Parathyroid hormone may be an early predictor of low serum hemoglobin concentration in patients with not advanced stages of chronic kidney disease //Journal of Nephrology. – 2015. – T. 28. – C. 701-708.
29. Cannata J. B. et al. Serum aluminum transport and aluminum uptake in chronic renal failure: role of iron and aluminum metabolism //Nephron. – 1993. – T. 65. – №. 1. – C. 141-146.
30. Palmer S. C. et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – №. 12.
31. Bruce G., Schulga P., Reynolds B. C. Use of erythropoiesis-stimulating agents in children with chronic kidney disease: a systematic review //Clinical Kidney Journal. – 2022. – T. 15. – №. 8. – C. 1483-1505.
32. Tang M. et al. Safe and effective treatment for anemic patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis on roxadustat //Frontiers in pharmacology. – 2021. – T. 12. – C. 658079.
33. Qie S. et al. The efficacy and safety of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease: a meta-analysis and systematic review //International urology and nephrology. – 2021. – T. 53. – C. 985-997.
34. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Vol.105, Issue 4, Suppl. S117 - S314.
35. Koshy S.M., Geary D.F. Anemia in children with chronic kidney disease // Pediatr. Nephrol. 2008. Vol. 23. P. 209–219.
36. Kaufman J.S., Reda D.J., Fye C.L. et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 578–583.

37. Пропедевтика внутренних болезней: учебник / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев. - 2-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Стр. 519-521

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

1. Румянцев Александр Григорьевич – д.м.н., академик РАН, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова
2. Шилов Евгений Михайлович - д.м.н., главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ, профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ПМГМУ им. Сеченова
3. Масчан Алексей Александрович – д.м.н., член-корреспондент РАН, зам. генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член Европейского общества гематологов
4. Трофимова Арина Геннадьевна – врач-нефролог, заведующая отделением заместительной почечной терапии с группой трансплантации с дневным стационаром ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России
5. Демихов Валерий Григорьевич – д.м.н., проф., директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
6. Морщакова Елена Федоровна – д.м.н., профессор
7. Луныкова Мария Анатольевна – к.м.н., зав. отделом гематологии и онкологии Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
8. Скобин Владимир Борисович – к.м.н., врач-гематолог отдела гематологии и онкологии Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
9. Рехтина Ирина Германовна – д.м.н., зав. отделением химиотерапии плазмоклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.
10. Денисова Елена Николаевна – к.м.н., руководитель группы диализа отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

11. Аль-Ради Любовь Саттаровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.
12. Котенко Олег Николаевич – д.м.н., главный внештатный специалист по нефрологии гор.Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ ГКБ№52.
13. Шило Валерий Юрьевич – доцент кафедры нефрологии МГСМУ им А.И. Евдокимова, председатель наблюдательного совета ассоциации медицинских организаций по нефрологии и диализу
14. Шутов Евгений Викторович – Руководитель межокружного нефрологического центра ГБУЗ им. С.П. Боткина. заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа РМАНПО МЗРФ

Конфликт интересов: отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-нефрологи
2. Врачи-гематологи
3. Врачи-педиатры

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

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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

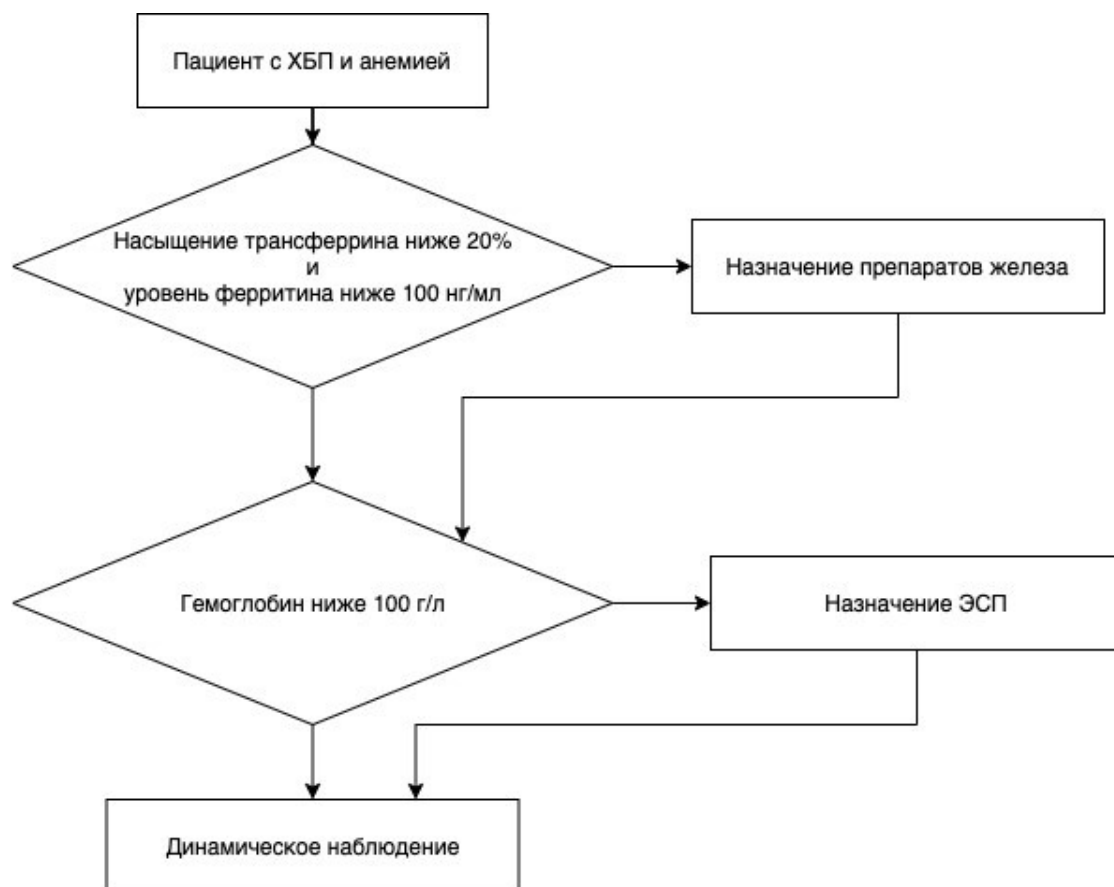
А3.1 Побочное действие ЭСП

В период повышения содержания гемоглобина может наблюдаться ухудшение течения артериальной гипертензии. У пациентов с ХБП может наблюдаться гиперкалиемия. Редко отмечается головная боль, боли в суставах, гриппоподобный синдром, повышение уровня тромбоцитов в крови, аллергические реакции. При подкожном введении может быть боль в месте инъекции. У детей до 3 лет противопоказано использование лекарственных форм, содержащих бензиловый спирт в качестве консерванта из-за возможного токсического эффекта. С осторожностью ЭСП следует назначать пациентам высокого кардиоваскулярного риска, пациентам с активными инфекциями, легочной гипертензией, с тромбозами и злокачественными заболеваниями в анамнезе [16].

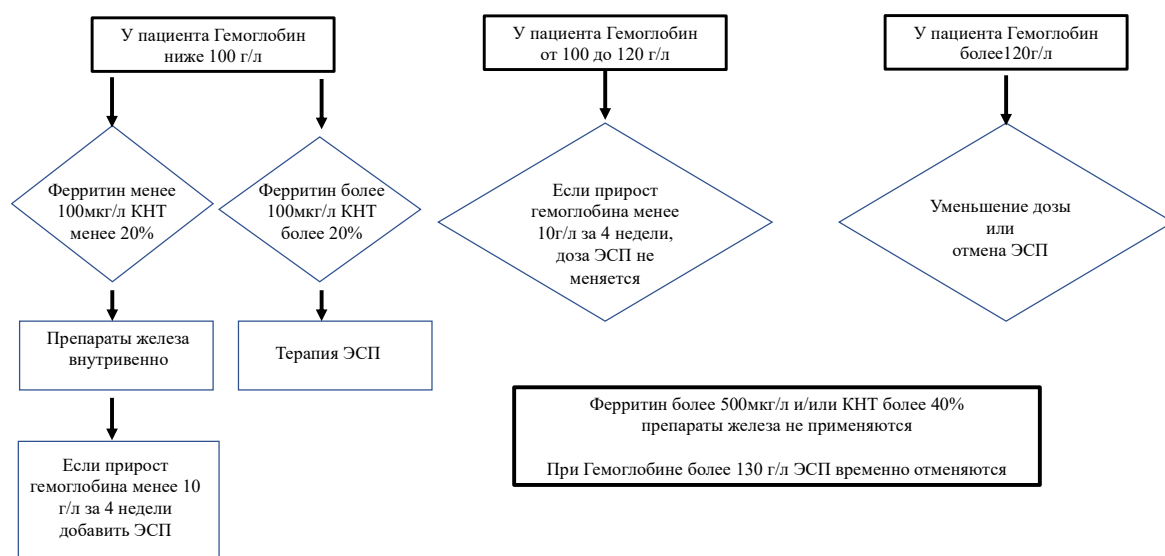
При назначении эпоэтина альфа**, эпоэтина бета** и дарбэпоэтина альфа** следует учитывать возможность развития ПККА. Следует исключить ПККА при внезапном снижении концентрации гемоглобина на 5–10 г/л за неделю *или* увеличении потребности в гемотрансфузиях до 1–2 гемотрансфузии в неделю при абсолютном числе ретикулоцитов менее 10 000/мкл.

При выявлении ПККА следует остановить терапию ЭСП у пациента с ПККА, которая развивается вследствие появления аутоантител.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Алгоритм поддерживающей терапии анемии у пациентов на гемодиализе



Приложение В. Информация для пациентов

Анемия часто сопровождает течение ХБП у детей и взрослых, являясь следствием угнетения образования эритроцитов в костном мозге и дефицита железа.

Основными симптомами анемии являются сердцебиение, одышка, усиливающиеся при физической нагрузке, головокружение, шум в ушах, слабость, повышенная утомляемость, бледность кожных покровов. Следует отметить, что большинство симптомов являются неспецифическими признаками анемии, которые накладываются на симптомы основного заболевания.

Всем пациентам с ХБП следует проводить лабораторное обследование для исключения анемии. Имеются эффективные методы коррекции анемии с помощью назначения препаратов железа и ЭСС (В03ХА: Другие антианемические препараты).

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

Нет



Клинические рекомендации

Болезнь Гоше

МКБ 10: **E75.2**

Возрастная категория: **взрослые**

ID:

Год утверждения:

Профессиональные некоммерческие медицинские организации-разработчики:

- Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество»

Председатель ассоциации, д.м.н.

Е.Н. Паровичникова

- Общественная организация «Российское общество детских гематологов, онкологов»

Президент общества, д.м.н.

С.Р. Варфоломеева

- Всероссийская общественная организация «Российское общество рентгенологов и радиологов»

Президент общества, д.м.н.

В.Е. Сеницын

- Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России»

Президент ассоциации, академик РАН

С.П. Миронов

- Национальное общество по изучению Болезни Паркинсона и расстройств движения

Президент общества, академик РАН

Иллариошкин С.Н.

Оглавление

Список сокращений.....	Ошибка! Закладка не определена.
Термины и определения.....	Ошибка! Закладка не определена.
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	Ошибка! Закладка не определена.
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	Ошибка! Закладка не определена.
1.2 Этиология и патогенез заболеваний или состояния (группы заболеваний или состояний).....	Ошибка! Закладка не определена.
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	Ошибка! Закладка не определена.
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	Ошибка! Закладка не определена.
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	Ошибка! Закладка не определена.
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	Ошибка! Закладка не определена.
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	Ошибка! Закладка не определена.
2.1 Жалобы и анамнез.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.2 Физикальное обследование.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.4 Инструментальные диагностические исследования	Ошибка! Закладка не определена.
2.5 Иные диагностические исследования	Ошибка! Закладка не определена.
2.6 Консультации специалистов	Ошибка! Закладка не определена.
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	Ошибка! Закладка не определена.
3.1 Консервативное лечение	Ошибка! Закладка не определена.

- 3.2 Хирургическое лечение.....**Ошибка! Закладка не определена.**
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинский реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**Ошибка! Закладка не определена.**
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**Ошибка! Закладка не определена.**
6. Организация оказания медицинской помощи**Ошибка! Закладка не определена.**
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....**Ошибка! Закладка не определена.**
- 7.1 Прогноз**Ошибка! Закладка не определена.**
- 7.2 Ошибки и необоснованные назначения.....**Ошибка! Закладка не определена.**
- 7.3 Болезнь Гоше и беременность**Ошибка! Закладка не определена.**
- Критерии оценки качества медицинской помощи**Ошибка! Закладка не определена.**
- Список литературы.....**Ошибка! Закладка не определена.**
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций Ошибка! Закладка не определена.**
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендацийОшибка! Закладка не определена.**
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....Ошибка! Закладка не определена.**
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача Ошибка! Закладка не определена.**
- Приложение В. Информация для пациентов Ошибка! Закладка не определена.**
- Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических Ошибка! Закладка не определена.**
- рекомендациях Ошибка! Закладка не определена.**

Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БГ – болезнь Гоше

ЗФТ – заместительная ферментная терапия

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

СРТ – субстратредуцирующая терапия

УЗИ – ультразвуковое исследование

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

Термины и определения

В-D-глюкоцереброзидаза (β -глюкозидаза) — лизосомный фермент, участвующий в деградации продуктов клеточного метаболизма

Клетки Гоше – перегруженные липидами макрофаги, диаметр около 70-80 мкм, овальной или полигональной формы с бледной пенистой цитоплазмой.

Колбы Эрленмейера - колбообразная деформация дистальных отделов бедренных костей, выявляемая при рентгенографии

Энзимодиагностика - методы диагностики болезней, патологических состояний и процессов, основанные на определении активности энзимов (ферментов) в биологических жидкостях.

Заместительная ферментная терапия (enzyme replacement therapy) – метод лечения генетических заболеваний, являющихся результатом биохимической дисфункции вследствие снижения активности фермента.

Субстратредуцирующая терапия — это метод лечения лизосомных болезней накопления, направленный на подавление продукции субстрата — глюкоцереброзида (в случае болезни Гоше), откладывающегося в цитоплазме макрофагов.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь Гоше – наиболее частая форма из редких наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления

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

В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности β -D-глюкоцереброзидазы (β -глюкозидазы) — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма [1–5]. Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена β -D-глюкоцереброзидазы, в хромосомной области 1q22 [3,4]. Присутствие биаллельных патогенных вариантов гена *GBA* сопровождается снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше) – перегруженных липидами макрофагов. Следствием данного метаболического дефекта являются:

1. Хроническая активация макрофагальной системы;
2. Аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов в местах «физиологического дома»: селезенка, печень, костный мозг, следствием чего являются спленомегалия, гепатомегалия, инфильтрация костного мозга;
3. Нарушение регуляторных функций макрофагов, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы [4,6].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:100 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев-ашкенази частота заболевания достигает 1:45 [7].

Распространенность болезни Гоше среди взрослого населения России в 2019 году составила 1: 360 000 [8], распространенность заболевания среди детского населения в 2015 году составила 0,32 : 100 000 детского населения [9].

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

Рубрика E75.2 – Другие сфинголипидозы.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с наличием или отсутствием поражения ЦНС и его особенностями выделяют три типа болезни Гоше:

- **тип I** — без неврологических проявлений, наиболее частый вариант заболевания, наблюдается у 94% пациентов с БГ [10];
- **тип II (острый нейронопатический)** — встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, ведущим к летальному исходу (больные редко доживают до возраста 2 лет);
- **тип III (хронический нейронопатический)** — объединяет более разнородную группу пациентов, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

Тип I является наиболее частым клиническим вариантом БГ и встречается как у детей, так и у взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания составляет от 30 до 40 лет. Спектр клинических проявлений очень широкий: на одном конце — «бессимптомные» пациенты (10—25%), на другом — больные с тяжелым течением: массивной гепато- и спленомегалией, глубокой анемией и тромбоцитопенией, выраженным истощением и тяжелыми, угрожающими жизни осложнениями (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с поражением костей или без него. У детей наблюдается отставание в физическом и половом развитии; характерна своеобразная гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов [7].

При болезни Гоше II типа основные симптомы появляются в первые 6 месяцев жизни. На ранних стадиях заболевания отмечаются мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность с характерной ретракцией шеи и сгибанием конечностей, глазовдвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазм и дисфагия. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра головного мозга. На поздних стадиях развиваются тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к терапии противоэпилептическими препаратами [11–13]. Заболевание приводит к летальному исходу на первом-втором году жизни ребенка.

При болезни Гоше III типа неврологические симптомы возникают позднее, как правило, в возрасте 6—15 лет. Характерным симптомом служит парез мышц, иннервируемых глазовдвигательным нервом. Могут наблюдаться миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, появляются и прогрессируют экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции. Могут наблюдаться мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев течение заболевания – медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с БГ III типа может достигать 12—17 лет, в единичных случаях — 30—40 лет.

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

Основные клинические проявления БГ включают спленомегалию, гепатомегалию, цитопению и поражение костей.

Спленомегалия — селезенка может быть увеличена в 5—80 раз по сравнению с нормой. По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты, которые, как правило, не имеют клинических проявлений [14–16].

Гепатомегалия — размеры печени обычно увеличиваются в 2—4 раза. При УЗИ могут выявляться очаговые поражения печени, которые, предположительно, являются следствием ишемии и фиброза. Функция печени, как правило, не страдает, однако у 30—50% больных отмечается небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз, обычно не более чем в 2 раза, изредка — в 7—8 раз [4,14,15].

Цитопенический синдром - наиболее ранним и характерным проявлением служит тромбоцитопения со спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек или длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств. В дальнейшем развиваются анемия и лейкопения с относительным лимфоцитозом и абсолютной нейтропенией, однако очевидного повышения частоты инфекционных заболеваний у пациентов не наблюдается [4,14,15,17].

Поражение костей варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартрозов. Поражение костно-суставной системы может проявляться острыми или хроническими болями, патологическими переломами и развитием необратимых ортопедических дефектов, требующих оперативного лечения (эндопротезирования суставов). Для детей и молодых взрослых характерно развитие, так называемых, костных кризов — эпизодов сильнейших оссалгий, сопровождающихся лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), симулирующими картину остеомиелита. Фактором риска развития костных кризов и тяжелого поражения костно-суставной системы является спленэктомия, предрасполагающая к развитию гиперкоагуляционного синдрома и ишемическому поражению костей (остеонекрозы), лежащему в основе костных кризов [4,18,19]. Поражение костно-суставной системы, как правило, является основной клинической проблемой при БГ I типа, определяет тяжесть течения заболевания и качество жизни пациентов [15,20]. У пациентов БГ III типа костная патология проявляется в виде деформаций грудной клетки и выраженного кифосколиоза с наличием или отсутствием костных болей и костных кризов [21–23].

Симптомы поражения ЦНС наблюдаются только при нейронопатических типах БГ у детей (типы II и III) и могут включать глазодвигательную апраксию или сходящееся косоглазие, атаксию, нарушения чувствительности и прогрессирующую потерю интеллекта, миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, экстрапирамидную ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагию, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции, поведенческие изменения, эпизоды психоза [4,15].

Поражение легких встречается у 1—2% пациентов, при БГ I типа при длительном отсутствии специфического лечения, преимущественно, у перенесших спленэктомию, при БГ II и III типов вне зависимости от размеров селезенки в дебюте заболевания, и

проявляется как интерстициальное поражение легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии [4,15].

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

Предварительный диагноз болезни Гоше устанавливается на основании характерной клинической картины (спленомегалия и/или гепатомегалия, 1-3 ростковая цитопения, признаки вовлечения костно-суставной системы, см. раздел 1.6) и обнаружения многочисленных клеток Гоше в цитологических и/или гистологических препаратах костного мозга. Окончательный диагноз БГ верифицируется результатами энзимодиагностики – исследования бета-глюкоцереброзидазы клеток крови и результатами молекулярно-генетического исследования (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше), выявляющего биаллельную мутацию гена глюкоцереброзидазы (GBA) [4,15].

2.1 Жалобы и анамнез

Рекомендуется при сборе анамнеза и жалоб у всех пациентов с подозрением на болезнь Гоше обратить внимание на наличие и выраженность наиболее распространенных проявлений заболевания с целью диагностики, дифференциальной диагностики и определения степени тяжести заболевания [7,24–29]:

- семейный анамнез (наличие установленного диагноза болезни Гоше или характерных симптомов заболевания у родственников), национальность (распространенность болезни Гоше выше в популяции евреев ашкенази);
- симптомы астении: слабость, утомляемость, низкая переносимость физической нагрузки;
- симптомы, ассоциированные с наличием тромбоцитопении и/или коагулопатии: спонтанный кожно-слизистый геморрагический синдром, кровотечения после хирургических или стоматологических вмешательств;
- симптомы, ассоциированные с наличием гепатоспленоmegалии: жалобы на увеличение живота в объеме, тяжесть в животе;
- симптомы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы: сведения о костных кризах в анамнезе, наличии патологических переломов, болевого синдрома в костях и суставах, нарушения походки;

- симптомы, ассоциированные с наличием легочной гипертензии (у больных, перенесших спленэктомию): одышка, утомляемость при физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке, синкопальные состояния;
- данные о спленэктомии в анамнезе;
- симптомы, ассоциированные с поражением нервной системы (у взрослых пациентов при болезни Гоше III типа): глазодвигательная апраксия, сходящееся косоглазие, миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, экстрапирамидная ригидность.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется при физикальном исследовании у всех пациентов с подозрением на болезнь Гоше оценить следующие факторы с целью диагностики, дифференциальной диагностики и определения степени тяжести заболевания [7,24–29]:

- состояние питания: индекс массы тела (для пациентов с БГ характерен дефицит массы тела);
- наличие бледности кожных покровов, спонтанного кожно-слизистого геморрагического синдрома;
- наличие и степень увеличения размеров селезенки и печени, наличие рубца после спленэктомии;
- поражение костно-суставной системы: нарушение формы костей, длины конечностей, подвижности суставов, наличие местных симптомов воспаления (при подозрении на костный криз);
- клинические и аускультативные признаки легочной гипертензии: акроцианоз, изменение пальцев рук по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин по типу «часовых стекол», набухание яремной вены, акцент и расщепление II тона сердца над легочной артерией, шум трикуспидальной недостаточности.
- признаки вовлечения нервной системы: глазодвигательная апраксия, сходящееся косоглазие, экстрапирамидная ригидность (при подозрении на болезнь Гоше III типа).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на БГ для верификации диагноза проведение:

- энзимодиагностики – исследование бета-глюкоцереброзидазы клеток крови [4,19];
- молекулярно-генетической диагностики болезни Гоше – поиск мутаций в гене *GBA* (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше) [4,15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: исследование бета-глюкоцереброзидазы клеток крови – диагноз БГ подтверждается при снижении активности фермента ниже референсных значений. Степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания.

Молекулярно-генетическая диагностика болезни Гоше (комплекс исследований для диагностики болезни Гоше) позволяет верифицировать диагноз БГ в случае выявления биаллельных патогенных вариантов гена *GBA*.

Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) и/или цитологическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга позволяет выявить патогномоничные для болезни Гоше многочисленные макрофаги, перегруженные липидами - клетки Гоше. Однако наличие или отсутствие клеток Гоше в препаратах костного мозга не является критерием подтверждения или исключения диагноза болезни Гоше. Изредка единичные клетки с аналогичной морфологией (псевдо-Гоше клетки) встречаются при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например, при хроническом миелолейкозе и лимфопролиферативных заболеваниях и отражают перегрузку макрофагальной системы продуктами деградации клеток лейкомиического клона. Вместе с тем, отсутствие клеток Гоше в препаратах костного мозга может отражать технические особенности приготовления мазка: клетки Гоше легко разрушаются и/или присутствуют на периферии мазка – в зонах, обычно не подвергающихся просмотру.

У взрослых пациентов с подозрением на БГ цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) и/или цитологическое исследование отпечатков

трепанобиоптата костного мозга проводятся, как правило, до энзимодиагностики (исследования бета-глюкоцереброзидазы клеток крови) поскольку имеет целью исключить диагноз гемобластоза или неопухолевых заболеваний системы крови, характеризующихся сходной клинической симптоматикой (гепатоспленомегалия и цитопения) и встречающихся в общей популяции населения гораздо чаще, чем БГ. У детей, напротив, болезненное исследование костного мозга целесообразно проводить только после получения результатов энзимодиагностики, выявивших нормальную активность глюкоцереброзидазы и, таким образом, исключивших диагноз БГ, частота которой в детской популяции выше, чем частота гемобластозов [30].

Рекомендуется: проведение всем пациентам с впервые установленным диагнозом БГ для определения степени тяжести БГ и выявления сопутствующей патологии, влияющей на характер клинических проявлений и тяжесть течения БГ, следующих рутинных исследований:

- общий (клинический) анализ крови, развернутый [15,16,31];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- общий (клинический) анализ мочи [32–35];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- анализ крови биохимический общетерапевтический:
 - исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного), определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови с целью исключения синдрома холестаза на фоне специфической инфильтрации печени при болезни Гоше [36]
 - определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови для исключения цитолитического синдрома на фоне специфической инфильтрации печени при болезни Гоше [36,37];
 - исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови с целью

исключения нарушения белково-синтетической функции печени на фоне специфической инфильтрации при болезни Гоше [36];

- исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови с целью исключения нарушения липидного обмена, как отражения активности болезни Гоше [38–41];
- исследование уровня глюкозы в крови с целью исключения инсулинорезистентности и сахарного диабета [41]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

- исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом с целью выявления характерных для болезни Гоше изменений метаболизма железа, ассоциированных с активностью заболевания [42,43];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

- определение уровня витамина В 12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови с целью исключения влияние дефицитного состояния на степень цитопении у пациентов с болезнью Гоше [44,45];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза): активированное частичное тромбопластиновое время, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, исследование уровня фибриногена в крови, исследование агрегации тромбоцитов) для исключения сопутствующей коагулопатии и тромбоцитопатии [46–49];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

- определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови с целью дифференциальной диагностики - для исключения цитопении и/или спленомегалии обусловленной ВИЧ инфекцией [50];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

- определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови с целью дифференциальной диагностики - для исключения цитопении и/или спленомегалии обусловленной ВИЧ инфекцией [51,52];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови с целью дифференциальной диагностики – для исключения цитопении, обусловленной вирусным гепатитом [53,54];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови с целью дифференциальной диагностики - для исключения цитопении, спленомегалии и поражения костей скелета, обусловленных сифилисом [55];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Исследование уровня иммуноглобулинов в крови. Исследование уровня иммуноглобулина А в крови. Исследование уровня иммуноглобулина М в крови. Исследование уровня иммуноглобулина G в крови. Исследование уровня парапротеинов в крови [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется: всем пациентам с БГ для определения степени тяжести заболевания и выявления сопутствующей патологии, влияющей на характер клинических проявлений и тяжесть течения БГ, проведение следующих инструментальных исследований:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) с определением исходных размеров и структуры печени и селезенки, ультразвуковое исследование почек [57,58];

- рентгенография или компьютерная томография бедренных костей с захватом коленных и тазобедренных суставов (согласно номенклатуре медицинских услуг: рентгенография бедренной кости (с двух сторон), рентгенография коленного сустава (с двух сторон), рентгенография тазобедренного сустава (с двух сторон) - с целью сокращения лучевой нагрузки необходимо выполнять в рамках одного исследования, компьютерная томография костей (бедренные кости с двух сторон), компьютерная томография сустава (бедренные и коленные суставы с двух сторон) – с целью сокращения лучевой нагрузки необходимо выполнять в рамках одного исследования [59–61];
- магнитно-резонансная томография бедренных костей с захватом коленных и тазобедренных суставов (согласно номенклатуре медицинских услуг: магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) – бедренные кости, магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) – коленные и тазобедренные суставы) [58,60–62];
- магнитно-резонансная томография органов брюшной полости или компьютерная томография органов брюшной полости с определением объемов органов [58,62]
- регистрация электрокардиограммы [63,64] .

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностическая исследования

Рекомендуется пациентам по показаниям проведение дополнительных исследований для определения сопутствующей патологии, которые включают:

- Эхокардиография — у пациентов, перенесших спленэктомию, и при подозрении на БГ III типа [65].
- Эзофагогастродуоденоскопия — при наличии диспепсии, болей в животе или признаков портальной гипертензии [66,67].
- Рентгенография пораженной части костного скелета и/или компьютерная томография костей (пораженная область скелета) при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах [68].
- Рентгенденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости - обязательные исследования при наличии патологических переломов костей в анамнезе [69].
- Компьютерная томография органов грудной полости – для исключения очагово-инфильтративных изменений бронхолегочной системы [70].

Для эхокардиографии, рентгенографии, компьютерной томографии - **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

Комментарии: в качестве дополнительного маркера активности БГ используется гликозилсфингозин (lyso-Gb1) – биомаркер, представляющий собой деацилированную форму глюкозилцерамида. Концентрация lyso-Gb1 в плазме пациентов с болезнью Гоше коррелирует с клиническими показателями тяжести заболевания, объемом селезенки и печени, фактом спленэктомии (выше у спленэктомизированных больных), наличием неврологических проявлений (значительно выше у пациентов с нейронопатическими формами). Концентрация lyso-Gb1, как правило, снижается в ответ на проведение патогенетической терапии и, обычно, достигает плато через 3-4 года лечения. В отличие от хитотриозидазы и хемокина CLL18, гликозилсфингозин характеризуется 100 % чувствительностью и специфичностью в отношении болезни Гоше, повышение его концентрации выше отрезной точки не описано при других заболеваниях, в том числе из группы лизосомных болезней накопления. Значение концентрации гликозилсфингозина может использоваться в качестве дополнительного показателя в индивидуальной программе комплексной оценки активности болезни Гоше, особенно у спленэктомизированных пациентов [71–74].

2.6 Консультации специалистов

Рекомендуется: всем пациентам с впервые установленным диагнозом БГ проведение консультаций специалистов для диагностики возможной сопутствующей патологии, влияющей на характер клинических проявлений и тяжесть течения БГ: врача-гематолога и врача-гастроэнтеролога (при цитопеническом, геморрагическом и гепатолиенальном синдромах); врача-травматолога-ортопеда и врача-ревматолога (при наличии симптомов поражения костно-суставной системы – оссалгии, артралгии, костные кризы, рентгенологические изменения костей); врача-невролога и врача-офтальмолога (для уточнения типа болезни Гоше, при наличии неврологической симптоматики и специфических мутаций/генотипов, а также в связи с повышенной частотой развития болезни Паркинсона у пациентов с БГ); врача-генетика (при подозрении на другую наследственную патологию и для медико-генетического консультирования семьи); врача-оториноларинголога (при частых носовых кровотечениях); врача-эндокринолога (при задержке физического и полового развития) [50,63,64,75–84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

Болезнь Гоше – первая наследственная ферментопатия, для которой была разработана высокоэффективная ЗФТ [4, 20, 48]. К настоящему времени мировой опыт лечения болезни Гоше ферментными препаратами составляет около 30 лет, ЗФТ является «золотым стандартом» лечения данного заболевания. Многолетний зарубежный и отечественный опыт применения ЗФТ при БГ позволяет говорить о ее исключительной эффективности и высокой безопасности. В 2013 г. был опубликован анализ эффективности ЗФТ, который включил более 750 пациентов, получавших терапию имиглюцеразой** в течение 10 лет. Было показано, что подавляющее большинство пациентов достигают целей лечения БГ: у 90% больных нормализуется концентрация гемоглобина; более 90% пациентов, имеющих исходную глубокую тромбоцитопению, демонстрируют значительное повышение количества тромбоцитов (количество тромбоцитов $<60 \times 10^9/\text{л}$ через 10 лет терапии зарегистрировано только у 1% больных); у 97% пациентов регистрируется уменьшение размеров селезенки (в среднем в 4 раза) [85].

В Российской Федерации ЗФТ предоставляется пациентам с болезнью Гоше в рамках государственной программы «7-14 высокочастотных нозологий» с 2007 г.

При оценке эффективности патогенетической терапии ориентируются на цели лечения болезни БГ, которые включают [86]:

- стабильное повышение концентрации гемоглобина ($> 120 \text{ г/л}$ у мужчин, $> 110 \text{ г/л}$ у женщин);
- повышение количества тромбоцитов (до нормальных значений у спленэктомированных больных и до количества, достаточного для профилактики геморрагического синдрома, у неспленэктомированных больных);
- уменьшение размеров селезенки до объема, не превышающего 8 норм; уменьшение размеров печени на 30-40 % от исходного;
- прекращение болей в костях, предупреждение развития остеонекрозов и повышение минеральной плотности костей;

Согласно данным международного регистра болезни Гоше (ICGG), через 4 года ЗФТ 41 % пациентов достигают всех целей лечения болезни Гоше и 77 % пациентов - всех целей, за исключением одной (чаще, размеров селезенки)[87].

Показаниями к началу заместительной ферментной терапии у взрослых пациентов служат:

- клинически значимая, стойкая цитопения; при этом требуют исключения цитопении, обусловленные другими заболеваниями, например, тромбоцитопения, ассоциированная с хроническими вирусными инфекциями и/или циррозом печени, анемии, обусловленные дефицитом витамина B12 и фолиевой кислоты;
- клинические и радиологические признаки поражения костей; жалобы на оссалгии и/или артралгии должны быть подтверждены радиологической и/или МРТ-картиной, типичной для БГ (инфильтрация костного мозга, некрозы, патологические переломы); колбы Эрленмейера не являются основанием для назначения заместительной ферментной терапии;
- клинически значимая спленомегалия и/или гепатомегалия (у спленэктомированных пациентов);
- симптомы поражения легких и других жизненно важных органов в отсутствии других очевидных причин их поражения [10,14].

В РФ зарегистрированы 4 ферментных препарата для терапии болезни Гоше:

- 2 ферментных препарата имиглюцеразы** - синтезируются клеточной линией, полученной из яичников китайских хомяков (производства Джензайм, компания Санофи, США, и АО «ГЕНЕРИУМ», РФ);
- велаглюцераза альфа** – производится клеточной линией HT-1080 фибробластов человека.
- талиглюцераза альфа** – синтезируется генетически модифицированными растительными клетками.

3.1 Консервативное лечение

Рекомендуется всем пациентам, при наличии показаний (клинически значимая, стойкая цитопения; клинические и радиологические признаки поражения костей; клинически значимая спленомегалия и/или гепатомегалия; симптомы поражения легких и других жизненно важных органов, обусловленные болезнью Гоше), пожизненная заместительная ферментная терапия ферментными препаратами (A16AB по АТХ-классификации) - аналогами глюкоцереброзидазы человека (имиглюцераза**, велаглюцераза альфа**, талиглюцераза альфа**) [31,88].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *имиглюцераза***, *велаглюцераза альфа*** и *талиглюцераза альфа*** предоставляются пациентам в рамках государственной программы «14 высокозатратных нозологий». Форма выпуска лекарственных препаратов *имиглюцеразы*** и *велаглюцеразы альфа*** – флаконы по 400 Ед, *талиглюцеразы альфа* - 200 Ед. Путь и частота введения – внутривенное введение лекарственных препаратов каждые 2 недели (2 раза в месяц). Содержимое каждого флакона растворяют водой для инъекций и аккуратно перемешивают, не допуская образования пузырьков. Весь приготовленный раствор собирают в одном флаконе и разводят 0,9% раствором натрия хлорида** для внутривенных инъекций до общего объема 100—200 мл. Внутривенное введение лекарственных препаратов проводят в течение 1-2 часов. Не следует вводить препарат одновременно с другими лекарственными средствами. Лечение характеризуется отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью у пациентов с болезнью Гоше 1 и 3 типов.

Стартовая доза ферментных препаратов является предметом дискуссии и в разных странах варьирует от 10 до 60 Ед/кг массы тела с частотой введения - каждые 2 недели (2 раза в месяц). При определении дозы учитывают возраст пациента, характер и тяжесть клинических проявлений, прогноз течения болезни, наличие осложнений, сопутствующих заболеваний. В странах, предоставляющих ЗФТ в рамках государственной программы бесплатно, существуют экспертные советы по болезни Гоше, в функции которых входит назначение и мониторинг эффективности ЗФТ.

Рекомендуется взрослым пациентам с тяжелыми проявлениями болезни Гоше I типа назначение начальной дозы *имиглюцеразы**/велаглюцеразы альфа**/ #талиглюцеразы альфа***, составляющей 30 Ед/кг массы тела x 2 раза в месяц [31,89–91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *в отдельных случаях (тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей; поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонарного синдрома)* стартовая доза ферментных препаратов у взрослых пациентов может повышаться до 60 Ед/кг на одно введение, однако решение об этом принимает Экспертный совет, созданный 01.04.2009 г. при поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Решение о модификации дозы (повышение или снижение) или о смене препарата (неэффективность или непереносимость) пациентам любого возраста, получающим ЗФТ, принимается Экспертным советом, созданным 01.04.2009 г. при поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Рекомендуется взрослым пациентам с болезнью Гоше I типа, достигшим целей лечения, переход на поддерживающую дозу ферментных препаратов в виде внутривенных инфузий (#имиглюцераза**, #велаглюцераза альфа**, #талиглюцераза альфа**): 15 Ед/кг x 2 раза в месяц или на поддерживающий режим заместительной ферментной терапии (#имиглюцераза**, #велаглюцераза альфа**): 15-20 Ед/кг x 1 раз в месяц [92–95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: режим и доза поддерживающей терапии определяется индивидуально на основании анализа совокупности клинических (исходная тяжесть БГ, достижение целей лечения, наличие и характер сопутствующих заболеваний) и социальных факторов (возраст, трудовая деятельность, приверженность к лечению и др.). Эффективность и безопасность поддерживающего режима заместительной ферментной терапии показаны в рамках протокола клинической апробации (№ 18-1, 2015 г.): увеличение интервалов между инфузиями ферментных препаратов до 4 недель у пациентов, достигших целей лечения, не привело к клинически значимому ухудшению лабораторных и инструментальных показателей, ассоциированных с активностью БГ, на протяжении последующих 12-36 месяцев наблюдения [92].

Рекомендуется взрослым пациентам с легкой и умеренно тяжелой формой БГ, как альтернативный способ лечения – **субстратредуцирующая терапия (СРТ)**, направленная на подавление продукции субстрата — глюкоцереброзида, откладывающегося в цитоплазме макрофагов [96–99].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: преимуществом СРТ является прием таблетированных препаратов внутрь, вместо в/в инфузий ферментных препаратов при ЗФТ. С 2006 по 2015 гг. прошли клинические исследования (2—3 фазы) нового лекарственного препарата СРТ —

элиглустата, которые показали его высокую эффективность, хорошую переносимость и долгосрочную (8 лет) безопасность применения, сопоставимые с таковыми при ЗФГ.

В 2014—2015 гг. элиглустат был зарегистрирован в США и ЕС как препарат первой линии для лечения взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа. В 2016 г. элиглустат был зарегистрирован в РФ. НМИЦ гематологии располагает 15-летним опытом применения элиглустата у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой болезни Гоше без клинически значимой сопутствующей патологии, в том числе патологии сердца. По нашим наблюдениям, элиглустат является эффективным, хорошо переносимым и безопасным методом лечения болезни Гоше I типа у взрослых.

3.2 Хирургическое лечение

Рекомендуется пациентам проведение хирургического ортопедического лечения при наличии необратимых поражений и хронических инфекций костно-суставной системы [100–103].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Показания к проведению хирургического ортопедического лечения определяются врачами-травматологами-ортопедами, имеющими опыт наблюдения и лечения пациентов с БГ, при участии врачей-гематологов, врачей-радиологов и, при необходимости, других специалистов, участвующих в ведении данного пациента. Плановые ортопедические операции целесообразно проводить в медицинских учреждениях, специализирующихся на диагностике и лечении орфанных заболеваний, располагающих опытом хирургического лечения пациентов с болезнью Гоше и возможностями заместительной терапии компонентами крови в случае развития геморрагических осложнений.

Не рекомендуется пациентам с БГ проведение спленэктомии [19,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при установленном диагнозе БГ проведение спленэктомии возможно только по абсолютным показаниям (например, травматический разрыв селезенки). При необходимости проведения лечебно-диагностической спленэктомии у пациентов молодого возраста с неясной спленомегалией и цитопенией, целесообразно предварительно провести энзимодиагностику для исключения БГ.

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

Рекомендуется пациентам с БГ с поражением костно-суставной системы и/или после эндопротезирования суставов реабилитация в санаториях ортопедического профиля: услуги по медицинской реабилитации пациента с заболеваниями опорно-двигательной системы, лечебная физкультура при заболеваниях и травмах суставов [104–106].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

Профилактики БГ, как наследственного метаболического заболевания, не существует.

Рекомендуется проведение пациентам с БГ:

1. Медико-генетическое консультирование семей с детьми, страдающими болезнью Гоше, и взрослых пациентов с БГ при планировании семьи и рождения детей [107]
2. Комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (внутриутробно) с целью своевременного решения вопроса и прерывании беременности у женщин, имевших ранее детей с БГ II–III типов [108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Мониторинг течения болезни Гоше и оценка эффективности ЗФТ

- **Рекомендуется** всем пациентам с БГ динамическое наблюдение, включающее периодические осмотры специалистов, лабораторные (общий (клинический) анализ крови развернутый, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного

(неконъюгированного), определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня железа в сыворотке крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки в крови, исследование насыщения трансферрина железом и инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), магнитно-резонансная томография бедренных костей с захватом коленных и тазобедренных суставов (согласно номенклатуре медицинских услуг: магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) – бедренные кости, магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) – коленные и тазобедренные суставы)), частота которых зависит от возраста пациентов, длительности и режима ЗФТ и СРТ (Табл. 1 и Табл. 2) [25,26,36,38–42,44,58–61,109,110]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для оценки эффективности лечения и коррекции дозы ферментных препаратов 1 раз в 1-3 года проводится контрольное обследование пациентов с оценкой результатов проведенных исследований специалистами разного профиля: врач-терапевт, врач-гематолог, врач-радиолог, врач-травматолог-ортопед, врач-невролог, врач-кардиолог, имеющих опыт диагностики и лечения болезни Гоше.

Таблица 1. Схема мониторинга взрослых пациентов с болезнью Гоше

	Пациенты, получающие ЗФТ		Пациенты, получающие ЗФТ			
			Цели лечения не достигнуты		Цели лечения достигнуты	В период изменения дозы или развития клинических осложнений
	Каждые 12 мес.	Каждые 12-24 мес.	Каждые 3-6 мес.	Каждые 12 мес.	Каждые 12-24 мес.	
Осмотр врача-гематолога	X		X		X	X
Общий (клинический) анализ крови развернутый	X		X		X	X
Анализ крови биохимический общетерапевтический	X		X		X	X
Исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследования уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения				X		X

трансферрина железом						
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) или компьютерная томография органов брюшной полости		X		X	X	X
Магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) – бедренные кости, магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) – коленные и тазобедренные суставы		X		X	X	X

6. Организация оказания медицинской помощи

Заместительную ферментную терапию пациенты с БГ получают амбулаторно. Обеспечение ферментными препаратами происходит в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 26.11.2018 № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и IV типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Пауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей».

Показания для плановой госпитализации:

- При установлении диагноза болезни Гоше – госпитализация с целью оценки степени тяжести заболевания и определения показаний к заместительной ферментной терапии

- Оценка эффективности лечения и коррекция дозы ферментных препаратов 1 раз в 1-3 года;

- Необходимость ортопедического лечения;
- Необходимость хирургических вмешательств;
- Наличие отягощающих состояние больного сопутствующих заболеваний.

Показания для экстренной госпитализации:

- Необходимость оказания экстренной помощи при острой хирургической патологии и травмах;
- Срочное начало заместительной ферментной терапии

Показания к выписке пациента из стационара:

- Улучшение состояния больного
- Окончание контрольного обследования

Для достижения максимального эффекта в отношении всех клинических проявлений заболевания необходима разработка индивидуализированного плана лечения, который базируется на экспертной оценке тяжести течения болезни Гоше и предполагает обследование пациента в специализированном медицинском учреждении, располагающем специалистами разного профиля, имеющими значительный опыт диагностики и лечения данного заболевания. В РФ обследование взрослых пациентов для оценки тяжести болезни Гоше и определения стартовой дозы ЗФТ проводится в Центре Гоше на базе отделения орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; первичное обследование детей – в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России или ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

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

7.1 Прогноз

При болезни Гоше I типа – прогноз благоприятный в случае своевременного назначения ЗФТ. При развитии необратимых поражений костно-суставной системы

показано хирургическое ортопедическое лечение для коррекции ортопедических дефектов. При поражении жизненно важных внутренних органов прогноз определяется степенью дисфункции пораженных органов и развитием осложнений (например, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с циррозом печени и портальной гипертензией; дыхательная недостаточность у больных с поражением легких) [1–3,16,19,31].

При болезни Гоше II и III типов – прогноз неблагоприятный [17].

7.2 Ошибки и необоснованные назначения

1. Повторное получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени и/или селезенки при помощи лапароскопии) при доказанном диагнозе болезни Гоше не нужны [15,19,31].
2. Оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита [15,19,31].
3. Назначение глюкокортикоидов с целью купирования цитопенического синдрома [15,19,31].
4. Назначение препаратов железа нелеченым пациентам с болезнью Гоше, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления» [15,19,31].
5. Проведение спленэктомии [15,19,31].

7.3 Болезнь Гоше и беременность

Болезнь Гоше не является противопоказанием для наступления беременности. Планировать беременность целесообразно после достижения целей лечения БГ. Вопрос о продолжении ЗФТ во время беременности и грудного вскармливания решается в индивидуальном порядке с учетом состояния пациентки и ее приверженности к лечению. Ведение беременности проводится опытными врачами-акушерами-гинекологами совместно с врачом-гематологом. Способ родоразрешения определяется акушерскими показаниями с учетом наличия цитопении и состояния системы гемостаза [111].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено исследование бета-глюкоцереброзидазы клеток крови и/или молекулярно-генетическая диагностика болезни Гоше – поиск мутаций в гене <i>GBA</i> (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше при постановке диагноза)	4	C
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	3	C
3	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) или компьютерная томография органов брюшной полости	5	C
4	Проведена консультация врача-травматолога-ортопеда при наличии патологии костно-суставной системы	5	C
5	Проведена магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) – бедренных костей, магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) – коленных и тазобедренных суставов	5	C
6	Проведен анализ крови биохимический: исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного), определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня глюкозы в крови	4	C
7	Проведено лечение ферментными препаратами при наличии показаний: клинически значимая, стойкая цитопения; клинические и радиологические признаки поражения костей; клинически значимая спленомегалия и/или гепатомегалия; симптомы	1	A

	поражения легких и других жизненно важных органов, обусловленные болезнью Гоше		

Список литературы

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Т. 2. М.: Ньюдиамед, 2003. 202–205 р.
2. К.Д. К. Наследственные болезни обмена веществ. 2005. 20–22 р.
3. Horowitz M. et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: Structure and evolution // *Genomics*. 1989.
4. Futerman A.H., Zimran A. Gaucher disease // *Gaucher Disease*. 2006.
5. Pastores G.M. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease // *Semin Hematol*. 2004.
6. Boven L.A. et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages // *Am J Clin Pathol*. 2004.
7. Futerman A.H., Zimran A. Gaucher disease // *Gaucher Disease*. 2006.
8. Р.В. П. Динамика лабораторных показателей, отражающих активность макрофагальной системы, у пациентов с болезнью Гоше на фоне патогенетической терапии. Дис. канд. мед. наук. 2020. 105 р.
9. Movsisyan G.B. et al. Demographic, Clinical and Genetic Characteristics of Child Gaucher Disease Patients in Russia: Pediatric Register Data // *Pediatric pharmacology*. 2016.
10. Mikosch P. Editorial: Gaucher disease // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2010.
11. Gupta N. et al. Type 2 Gaucher disease: Phenotypic variation and genotypic heterogeneity // *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011.
12. Huang W.J., Zhang X., Chen W.W. Gaucher disease: A lysosomal neurodegenerative disorder // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015.
13. Weiss K. et al. The clinical management of type 2 Gaucher disease // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015.
14. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Current concepts review gaucher disease: New approaches to an ancient disease: New approaches to an ancient disease // *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 2001.
15. Е.А. Л. Болезнь Гоше. М.: Литерра, 2011. 54 р.
16. Zimran A. et al. Gaucher disease: Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients // *Medicine (United States)*. 1992.

17. Stein P. et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease // *Am J Hematol.* 2010. Vol. 85, № 7. P. 472–476.
18. Wenstrup R.J. et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: A review // *British Journal of Radiology.* 2002.
19. Лукина К.А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: дис. канд. мед. наук. 2013. 142 р.
20. Cox T.M., Schofield J.P. Gaucher's disease: Clinical features and natural history // *Baillieres Clin Haematol.* 1997.
21. Erikson A. Gaucher disease--Norrbottnian type (III). Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. // *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1986.
22. Grabowski G.A., Zimran A., Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry // *American Journal of Hematology.* 2015.
23. Tylki-Szymańska A. et al. Neuronopathic Gaucher disease: Demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry // *J Inherit Metab Dis.* 2010.
24. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Current concepts review gaucher disease: New approaches to an ancient disease: New approaches to an ancient disease // *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A.* 2001.
25. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: 10 лет спустя. Общество с ограниченной ответственностью "ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА," 2021. 56 р.
26. Zimran A. et al. Gaucher disease: Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients // *Medicine (United States).* 1992.
27. Wenstrup R.J. et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: A review // *British Journal of Radiology.* 2002.
28. Лукина К.А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: дис. канд. мед. наук. 2013. 142 р.
29. Cox T.M., Schofield J.P. Gaucher's disease: Clinical features and natural history // *Baillieres Clin Haematol.* 1997.
30. Mariani S. et al. Gaucher Disease and Myelofibrosis: A Combined Disease or a Misdiagnosis // *Acta Haematol.* 2018.
31. Zimran A. How I treat Gaucher disease // *Blood.* 2011.

32. Santoro D., Rosenbloom B.E., Cohen A.H. Gaucher disease with nephrotic syndrome: response to enzyme replacement therapy. // *Am J Kidney Dis.* 2002.
33. Becker-Cohen R. et al. A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease // *American Journal of Kidney Diseases.* 2005.
34. Morimura Y. et al. Gaucher's disease, type I (adult type), with massive involvement of the kidneys and lungs // *Virchows Archiv.* 1994.
35. Chander P.N., Nurse H.M., Pirani C.L. Renal involvement in adult Gaucher's disease after splenectomy // *Arch Pathol Lab Med.* 1979.
36. Starosta R.T. et al. Liver involvement in patients with Gaucher disease types I and III // *Mol Genet Metab Rep.* 2020.
37. Пономарев Р.В., Модел С.В., Авербух О.М., Гаврилов А.М., Галстян Г.М., Лукина Е.А. Прогрессирующая легочная гипертензия у пациента с болезнью Гоше I типа // *Терапевтический архив.* 2017. Vol. 89, № 10. P. 71–74.
38. Cohen I.J., Yaniv I., Baris H. Diagnosis of severe Type 1 Gaucher's disease before irreversible damage occurs : iiiis HDL cholesterol the answer?: Correspondence // *British Journal of Haematology.* 2010. Vol. 150, № 1.
39. de Fost M. et al. Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 204, № 1. P. 267–272.
40. Le N.A. et al. Abnormalities in lipoprotein metabolism in Gaucher type 1 disease // *Metabolism.* 1988.
41. Kałużna M. et al. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: A review // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2019.
42. Stein P. et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease // *Am J Hematol.* 2010.
43. Regenboog M. et al. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: Potential pathophysiological implications // *Blood Rev. Elsevier Ltd,* 2016. Vol. 30, № 6. P. 431–437.
44. Zimran A. How I treat Gaucher disease // *Blood.* 2011. Vol. 118, № 6. P. 1463–1471.
45. Zimran A. et al. Survey of hematological aspects of Gaucher disease // *Hematology.* 2005. Vol. 10, № 2.
46. Deghady A. et al. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease in children // *Pediatr Hematol Oncol.* 2006.

47. Öztürk G. et al. Coagulopathy in Gaucher disease. // Indian journal of pediatrics. 1998.
48. Billett H.H., Rizvi S., Sawitsky A. Coagulation abnormalities in patients with Gaucher's disease: Effect of therapy // Am J Hematol. 1996. Vol. 51, № 3.
49. Mitrovic M. et al. Haemostatic abnormalities in treatment-naïve patients with Type 1 Gaucher's disease // Platelets. 2012. Vol. 23, № 2.
50. ДАВЫДКИН И.Л. Х.Р.К., Д.О.Е., К.И.В., Н.Л.А., С.Т.Ю., К.С.П. БОЛЕЗНЬ ГОШЕ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ? // УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. 2012. № 1. Р. 28–33.
51. Fan L., Li C., Zhao H. Prevalence and Risk Factors of Cytopenia in HIV-Infected Patients before and after the Initiation of HAART // Biomed Res Int. 2020.
52. Furrer H. Prevalence and clinical significance of splenomegaly in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1-infected adults // Clinical Infectious Diseases. 2000.
53. Jiang H. et al. Relationship between Hepatitis B virus infection and platelet production and dysfunction // Platelets. 2022.
54. Ramos-Casals M. et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection clinical description of 35 cases // Medicine. 2003.
55. Singh A.E., Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features // Clinical Microbiology Reviews. 1999.
56. Arends M. et al. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature // Br J Haematol. 2013.
57. Santoro D., Rosenbloom B.E., Cohen A.H. Gaucher disease with nephrotic syndrome: response to enzyme replacement therapy. // Am J Kidney Dis. 2002.
58. Ivanova M. et al. Gaucheromas: When macrophages promote tumor formation and dissemination // Blood Cells Mol Dis. 2018.
59. Baldini M. et al. Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density // Blood Cells Mol Dis. 2018.
60. Simpson W.L. Imaging of gaucher disease // World J Radiol. 2014.
61. Соловьева А.А. Костина И.Э., Пономарев Р.В., Лукина Е.А., Мамонов В.Е., Яцык Г.А., Сысоева Е.П. БОЛЕЗНЬ ГОШЕ: ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА КОСТНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ. Москва: ООО "Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа," 2024.

62. Andrade-Campos M. et al. The utility of magnetic resonance imaging for bone involvement in Gaucher disease. Assessing more than bone crises // *Blood Cells Mol Dis*. 2018.
63. Ponomarev R. V. et al. Progressive pulmonary hypertension in a patient with type 1 Gaucher disease // *Ter Arkh*. 2017.
64. Solanich X. et al. Myocardial infiltration in Gaucher's disease detected by cardiac MRI // *Int J Cardiol*. 2012.
65. Elstein D. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease // *Lancet*. 1998.
66. Bandyopadhyay R., Bandyopadhyay S., Maity P.K. Gaucher's disease presenting with portal hypertension // *Indian Pediatr*. 2011.
67. Kim Y.M. et al. Case report of unexpected gastrointestinal involvement in type 1 Gaucher disease: Comparison of eliglustat tartrate treatment and enzyme replacement therapy // *BMC Med Genet*. 2017. Vol. 18, № 1.
68. Simpson W.L. Imaging of gaucher disease // *World J Radiol*. 2014.
69. Lebel E. et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease // *J Bone Miner Metab*. 2004.
70. de Farias L. de P.G. et al. Pulmonary involvement in gaucher disease // *Radiologia Brasileira*. 2017.
71. Hurvitz N. et al. Glucosylsphingosine (Lyso-gb1) as a biomarker for monitoring treated and untreated children with gaucher disease // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, № 12. P. 1–9.
72. Rolfs A. et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in gaucher disease in a non-jewish, caucasian cohort of gaucher disease patients // *PLoS One*. 2013.
73. Murugesan V. et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease // *Am J Hematol*. 2016. Vol. 91, № 11. P. 1082–1089.
74. Savostyanov K. et al. Glucosylfingosine (Lyso-GL1) may be the primary biomarker for screening Gaucher disease in Russian patients // *Mol Genet Metab*. 2019.
75. Baldini M. et al. Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density // *Blood Cells Mol Dis*. 2018.
76. Andrade-Campos M. et al. The utility of magnetic resonance imaging for bone involvement in Gaucher disease. Assessing more than bone crises // *Blood Cells Mol Dis*. 2018.

77. Mikosch P., Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease // Wiener Medizinische Wochenschrift. 2010.
78. Mullin S. et al. Neurological effects of glucocerebrosidase gene mutations // European Journal of Neurology. 2019.
79. Simchen M.J. et al. Impaired platelet function and peripartum bleeding in women with Gaucher disease // Thromb Haemost. 2011.
80. Geens S., Kestelyn P., Claerhout I. Corneal manifestations and in vivo confocal microscopy of gaucher disease // Cornea. 2013.
81. Starosta R.T. et al. Liver involvement in patients with Gaucher disease types I and III // Mol Genet Metab Rep. 2020.
82. Khan A. et al. Middle-ear involvement in type i Gaucher's disease - A unique case // Journal of Laryngology and Otology. 2013.
83. Kałużna M. et al. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: A review // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019.
84. Levy-Lahad E., Zimran A. Gaucher's disease: Genetic counselling and population screening // Baillieres Clin Haematol. 1997.
85. Starzyk K. et al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease // Mol Genet Metab. 2007. Vol. 90, № 2. P. 157–163.
86. Biegstraaten M. et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease // Blood Cells Mol Dis. 2018.
87. Serratrice C. et al. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: An evidence-based review of its place in therapy // Core Evid. 2016. Vol. 11. P. 37–47.
88. Shemesh E. et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.
89. Cox T.M. Recommendations for treating patients with Gaucher disease with emerging enzyme products // Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2010.
90. Van Rossum A., Holsopple M. Enzyme replacement or substrate reduction? A review of gaucher disease treatment options // Hospital Pharmacy. 2016. Vol. 51, № 7.
91. Weinreb N. et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase // Am J Hematol. 2008. Vol. 83, № 12.
92. Ponomarev R. V. et al. REDUCED DOSING REGIMEN OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH TYPE I GAUCHER

- DISEASE: PRELIMINARY RESULTS // Russian journal of hematology and transfusiology. 2019.
93. Zimran A. et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease // *The Lancet*. 1995. Vol. 345, № 8963.
 94. Zimran A. et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase // *Am J Hematol*. 2013. Vol. 88, № 3. P. 172–178.
 95. Pastores G.M. et al. Enzyme replacement therapy with taliglucerase alfa: 36-month safety and efficacy results in adult patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase // *Am J Hematol*. 2016. Vol. 91, № 7.
 96. Lukina E. et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1 // *Blood*. 2010.
 97. Lukina E. et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-Year results of a phase 2 study // *Blood*. 2010.
 98. Cox T.M. et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy // *Blood*. 2017.
 99. Mistry P.K. et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial // *Am J Hematol*. 2017.
 100. Soloveva A.A. et al. Differential radiological diagnosis of tuberculous sacroiliitis and bone involvement in Gaucher disease: A clinical case // *Ter Arkh*. 2019.
 101. Lukina A.E. et al. Tuberculous sacroiliitis in a patient with Gaucher disease // *Ter Arkh*. 2013.
 102. Lebel E. et al. Outcome of total hip arthroplasty in patients with Gaucher disease // *Journal of Arthroplasty*. 2001.
 103. Itzhaki M. et al. Orthopedic considerations in Gaucher disease since the advent of enzyme replacement therapy // *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2004.
 104. Madara K.C. et al. PROGRESSIVE REHABILITATION AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY: A PILOT AND FEASIBILITY STUDY // *Int J Sports Phys Ther*. 2019.
 105. Paunescu F., Didilescu A., Antonescu M. Does Physiotherapy Contribute to the Improvement of Functional Results and of Quality of Life after Primary Total Hip Arthroplasty? // *Maedica -a Journal of Clinical Medicine Maedica A Journal of*

Clinical Medicine MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine Maedica A Journal of Clinical Medicine. 2014.

106. Samuels N. et al. Acupuncture for symptoms of Gaucher disease // Complement Ther Med. 2012.
107. Altarescu G. Prevention is the Best Therapy: The Geneticist's Approach // *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016.
108. Yoshida S. et al. Prenatal diagnosis of Gaucher disease using next-generation sequencing // *Pediatrics International*. 2016.
109. Regenboog M. et al. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: Potential pathophysiological implications // *Blood Reviews*. 2016.
110. Becker-Cohen R. et al. A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease // *American Journal of Kidney Diseases*. 2005.
111. Lau H. et al. Reported outcomes of 453 pregnancies in patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher outcome survey // *Blood Cells Mol Dis*. 2018.

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

1. Паровичникова Е.Н.¹, д.м.н., генеральный директор
2. Лукина Е.А.¹, д.м.н., профессор, зав. отделением гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
3. Пономарев Р.В.¹, к.м.н., руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
4. Сысоева Е.П.¹, к.м.н., ведущий научный сотрудник сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
5. Чавынчак Р.Б.¹, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
6. Мамонов В.Е.¹, к.м.н., зав. отделением гематологической ортопедии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
7. Соловьева А.А.¹, к.м.н., врач-рентгенолог
8. Яцык Г.А.¹, к.м.н., зав. отделением МРТ и УЗИ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
9. Костина И.Э.¹, к.м.н., зав. отделением рентгенологии и компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
10. Фисенко Андрей Петрович², д.м.н. профессор, директор
11. Мовсисян Г.Б.², к.м.н., врач-педиатр, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой
12. Савостьянов К.В.², д.б.н., начальник Медико-генетического центра
13. Пушкин Александр Алексеевич², к.б.н., ведущий научный сотрудник
14. Сметанина Н.С.³, д.м.н., гематолог, профессор, заместитель директора
15. Супонева Н. А.⁴, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор института нейрореабилитации и восстановительных технологий
16. Иллариошкин С.Н.⁴, академик РАН, заместитель директора по научной работе
17. Ершова М.В.⁴, к.м.н., старший научный сотрудник 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией
18. Нужных Евгений Петрович, к.м.н., врач-невролог, старший научный сотрудник 5 неврологического отделения⁴

19. Синицын В.Е.^{5,6}, д.м.н., профессор зав. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины, рук. отд. лучевой диагностики
20. Мершина Е. А.^{5,6}, к.м.н., доц. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии, зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ
21. Миронов С.П.⁷, д.м.н., проф., академик РАН, президент
22. Очкуренко А.А.⁷, д.м.н., проф. кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

² Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», г. Москва

⁵ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

⁶ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

⁷ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Конфликт интересов: авторы не имеют конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи- гематологи;
2. Врачи-терапевты;
3. Врачи-гастроэнтерологи;
4. Врачи-инфекционисты;

5. Врачи-травматологи-ортопеды;
6. Врачи-генетики;
7. Врачи-психиатры.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

- Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях
- 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.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств проводилась в соответствии со шкалой оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (Табл. 2) и для методов профилактики, лечения и реабилитации (Табл. 3).

Таблица 2. 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 3. 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

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл.3).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 4).

Таблица 4. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

Окончательная редакция

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Порядок обновления клинических рекомендаций.

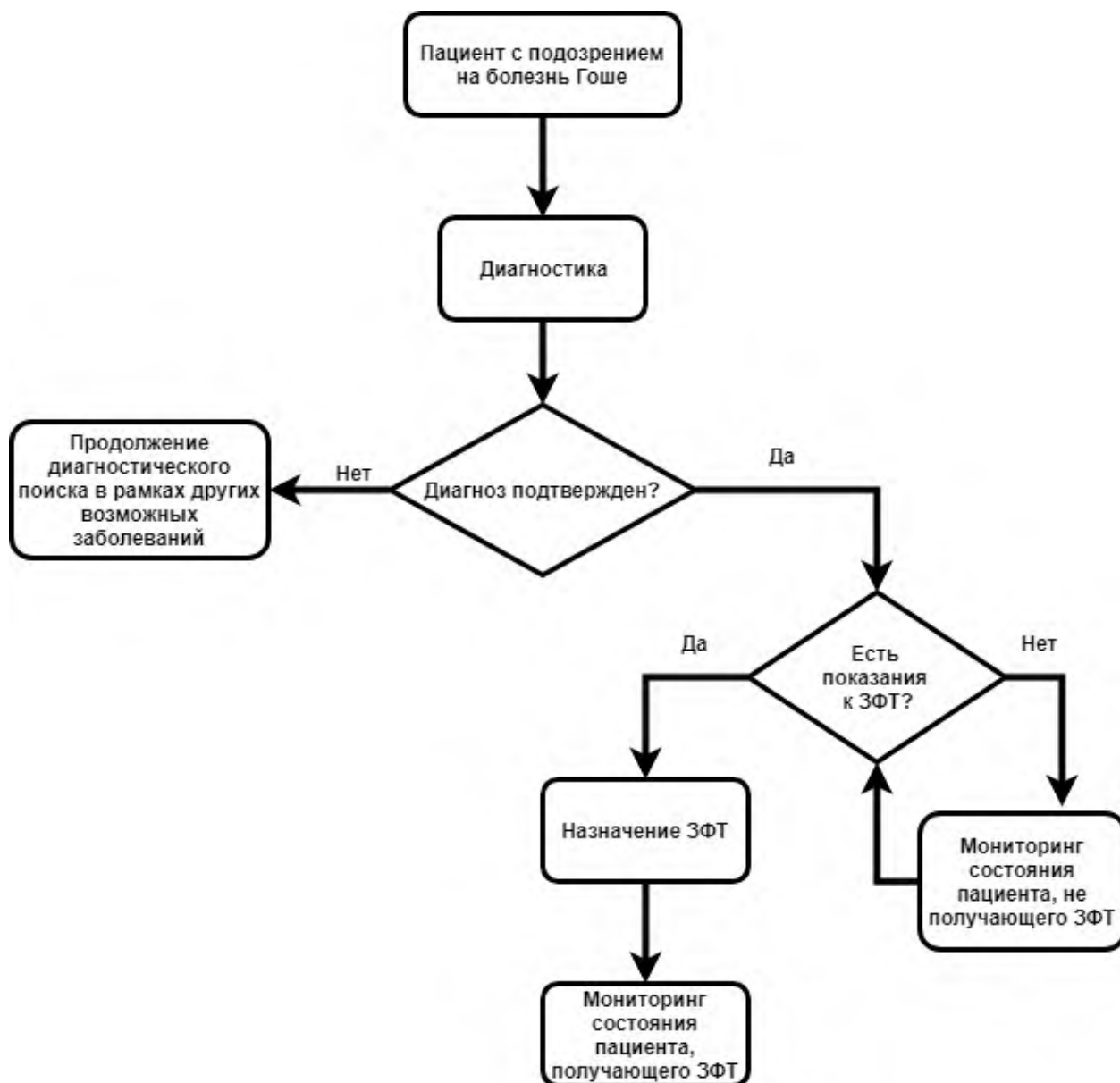
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных 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

Нет.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм ведения пациента с болезнью Гоше



Приложение В. Информация для пациентов

В основе болезни Гоше лежит наследственный дефицит активности фермента β -глюкоцереброзидазы, участвующего в переработке продуктов клеточного метаболизма (обмена веществ). В результате недостаточной активности этого фермента в клетках - «мусорщиках» (макрофагах) накапливаются переработанные «отходы» метаболизма, и клетки принимают характерный вид клеток Гоше или «клеток накопления». Клетки, переполненные «отходами производства» накапливаются, как на складе, во внутренних органах, сначала в селезенке, затем в печени, костях скелета, костном мозге, легких (отсюда термин - «болезнь накопления»). Болезнь Гоше встречается с частотой от 1: 40 000 до 1: 60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев Ашкенази частота этого заболевания достигает 1:450.

Основные проявления болезни Гоше обусловлены накоплением клеток, перегруженных «шлаками», и нарушением функции этих клеток. Накопление клеток в различных органах приводит к увеличению их размеров (селезенка, печень) и/или нарушению структуры и функции (кости, костный мозг, легкие). Нарушение работы клеток (макрофагов), перегруженных шлаками, имеет следствием развитие малокровия, кровоточивости, истощения, хрупкости костей, болевых кризов. Это связано с тем, что круг «профессиональных обязанностей» макрофагов в организме человека очень широкий и включает регуляцию многих жизненно важных процессов: кроветворения, свертывания крови, обмена костной ткани и др. Наиболее типичными проявлениями болезни Гоше служат увеличение размеров селезенки и печени, развитие анемии, тромбоцитопении, хронические боли в костях или развитие внезапных приступов сильнейших болей в костях (костные кризы). Последние сопровождаются лихорадкой и местными островоспалительными явлениями (отек, покраснение), напоминающими картину остеомиелита. Реже болезнь может впервые проявиться переломом кости вследствие незначительной травмы. Поражение костей зачастую представляет основную клиническую проблему и может привести к тяжелой инвалидизации (обездвиженность вследствие многочисленных патологических переломов, деформации костей и суставов, необходимость замены разрушенных тазобедренных или плечевых суставов).

Диагноз болезни Гоше устанавливается на основании биохимического анализа активности маркера активности β -D-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови. Снижение фермента менее 30% от нормального уровня подтверждает диагноз. Также диагноз болезни Гоше можно установить с помощью молекулярного анализа гена глюкоцереброзидазы.

Лечение болезни Гоше заключается в назначении заместительной терапии ферментными препаратами, полученными с помощью генно-инженерных технологий.

Цели лечения – предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и других жизненно важных органов (печень, легкие, почки); регресс или ослабление цитопенического синдрома, сокращение размеров селезенки и печени. При достижении поставленных целей назначается поддерживающее лечение в дозе 7,5-15 Ед/кг/инфузия (пожизненно). Заместительная ферментная терапия болезни Гоше – исключительно дорогостоящее лечение, которое во всех развитых странах мира обеспечивается специальными государственными программами. Пациенты получают лечение бесплатно. В Российской Федерации бесплатная заместительная ферментная терапия болезни Гоше стала доступной с 2007 года в рамках программы «7 нозологий».

Контакты:

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Научно-клиническое отделение орфанных заболеваний

Тел: 8 (495) 612-4332

8 (495) 612 -4402

8 (903)719-9933

Email: nko-orb@mail.ru

Пациентские организации:

**Межрегиональная благотворительная общественная организация инвалидов
«Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям»**

Рабочая группа по болезни Гоше:

Колыханов Алексей Борисович:

Тел 8(917) 325-1777,

Email: alex_sar-silver@mail.ru

<http://vk.com/gaucherspiporz>

веб-сайт <http://spiporz.ru/>

+7 499 270-35-20

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

Нет.

Клинические рекомендации

Острые миелоидные лейкозы

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C92.0, C92.3, C92.5, C92.6, C92.7, C92.8, C92.9, C93.0, C94.0, C94.2, C94.7, C95.0

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения:

Разработчики клинических рекомендаций:

- Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Председатель ассоциации, д.м.н.

Е.Н. Паровичникова

- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"

Исполнительный директор

О.В.Левковский

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..	10
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..	11
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	16
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	19
2.1. Жалобы и анамнез.....	19
2.2. Физикальное обследование.....	20
2.3. Лабораторные диагностические исследования.....	20
2.4. Инструментальные диагностические исследования	35
2.5. Иные диагностические исследования	38
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	41
3.1. Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом в возрасте 18–60 лет	42
3.2. Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы (>60 лет).....	51
3.3. Терапия рецидивов и резистентных форм острого миелоидного лейкоза.....	53
3.4. Ведение пациентов с особыми ситуациями	58
3.4.1. Острый миелоидный лейкоз с гиперлейкоцитозом	58
3.4.2. Миелоидная саркома	59
3.4.3. Лечение острого миелоидного лейкоза на фоне беременности.....	60

3.5. Сопроводительная терапия	62
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.....	65
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	66
6. Организация оказания медицинской помощи	67
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	70
7.1 Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений у пациентов с лейкозом.....	70
7.2 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений	70
7.3 Профилактика и лечение кардиологических осложнений у пациентов с лейкозом ...	70
7.4 Диагностика и лечение неврологических проявлений при лейкозе	71
7.5 Диагностика и лечение инфекционных осложнений	71
7.6 Диагностика и лечение болевого синдрома у пациентов с ОМЛ	72
Критерии оценки качества медицинской помощи	73
Список литературы.....	75
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	91
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	94
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	96
Приложение А3.1. Варианты курсов химиотерапии при ОМЛ	96
Приложение А3.2 Протокол индукционной фазы лечения ОМЛ с гиперлейкоцитозом.....	105
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	109
Приложение В. Информация для пациента	111
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	113
Приложение Г1. Молекулярно-генетическая классификация острых миелоидных лейкозов	113

Приложение Г2. Молекулярно-генетическая классификация острых миелоидных лейкозов	114
Приложение Г3. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG.....	115
Приложение Г4. Факторы риска, ассоциированные с трансплантационной летальностью	117
Приложение Г5. Прогностический индекс для молодых пациентов с рецидивом острого миелоидного лейкоза.....	118

Список сокращений

алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

алло-ТКМ – трансплантация аллогенного костного мозга

ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

в/в – внутривенный

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИФТ – иммунофенотипическое исследование

КТ – компьютерная томография

МДС – миелодиспластический синдром

МОБ – минимальная остаточная болезнь

МПЗ – миелопролиферативное заболевание

ОЛ – острый лейкоз

ОЛСФ – острый лейкоз смешанного фенотипа

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

п/к – подкожно

ПР – полная ремиссия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКМ – трансплантация костного мозга

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

ECOG – (Eastern Cooperative Oncology Group) Восточная объединенная онкологическая группа

ФАВ-классификация – французско-американско-британская классификация

FISH – флуоресцентная *in situ* гибридизация

МРО (myeloperoxidase) – миелопероксидаза

NCCN – (National Comprehensive Cancer Network) Национальная общественная противораковая сеть

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

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

Термины и определения

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток [1, 2].

Полной ремиссией (ПР) ОМЛ принято называть состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, отсутствуют бластные клетки с палочками Ауэра и экстрамедуллярные очаги при количестве нейтрофилов в периферической крови $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, при количестве тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста. Указанные показатели должны сохраняться в стабильном состоянии в течение >1 месяца. Устанавливается при отсутствии данных о статусе минимальной остаточной болезни (МОБ).

Полная ремиссия с отсутствием МОБ – ПР с отсутствием в пунктате костного мозга, обнаруженного в дебюте ОМЛ генетического маркера (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)) или клеток с аберрантным иммунофенотипом (методом проточной цитометрии).

Минимальная остаточная болезнь – небольшая популяция опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкемическую клетку на 10^{4-6} исследуемых.

Полная ремиссия с неполным восстановлением – ПР при сохраняющейся нейтропении ($< 1 \times 10^9/\text{л}$) или тромбоцитопении ($< 100 \times 10^9/\text{л}$).

Частичная ремиссия – все гематологические критерии ПР; снижение процента бластных клеток в пунктате костного мозга до 5–25%; снижение числа бластных клеток в пунктате костного мозга не менее чем на 50% от исходного до начала лечения. Данный критерий используется для оценки эффективности лечения ОМЛ преимущественно в ходе клинических исследований I–II фазы.

Общая выживаемость. Для оценки общей выживаемости анализируют временные параметры всех пациентов, которым начали лечение. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть пациента от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива). Этот анализ позволяет оценить число реально оставшихся в живых пациентов с ОМЛ на фоне проведенной терапии.

Безрецидивная выживаемость. При оценке безрецидивной выживаемости учитывают данные только тех пациентов, у которых была достигнута ПР. Точкой отсчета считается дата достижения ПР. Событиями считаются рецидив и смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например, суицида). Цензурируют только тех пациентов, которые были живы и находились в ПР в момент проведения анализа.

Вероятность сохранения ПР (обратное от вероятности развития рецидива). При оценке вероятности сохранения ПР учитываются данные только тех пациентов, у которых достигнута ПР. При этом точкой отсчета служит дата достижения ПР. Событием считается только рецидив заболевания. Цензурируют всех пациентов, кто жив в ПР в момент проведения анализа. Пациенты, умершие в период ПР от осложнений, связанных с лечением, или от других причин, цензурируют в день смерти, как пациентов, находившихся в ПР.

Вероятность сохранения ПР является тем показателем, который позволяет оценивать истинную противоопухолевую эффективность какой-либо терапии без учета таких субъективных моментов, как выхаживание пациентов от осложнений, связанных с самим лечением.

Бессобытийная выживаемость. Этот показатель оценивает выживаемость всех пациентов, включенных в анализ, с момента начала терапии. Событием считается ранняя летальность, факт недостижения ПР через 2 месяца от начала лечения, смерть в период ремиссии от осложнений химиотерапии (ХТ) или других причин, а также рецидив заболевания. Цензурируют только пациентов, у которых была достигнута ПР в течение первых 2 курсов ХТ, и они остаются живыми, сохраняя ПР, на момент проведения анализа.

Резистентная форма ОМЛ, по мнению большинства российских экспертов, констатируется при отсутствии ПР после завершения 2 курсов индукционной терапии. Важно отметить, что, по международным критериям, резистентность при ОМЛ можно оценивать лишь через 7 дней после завершения курса полихимиотерапии. Если пациент умирает в течение курса ХТ или в течение 7 дней после него, определить, резистентная у него форма лейкоза или нет, нельзя, и пациентов в этом случае относят к категории неудач в лечении как неопределенный исход.

Смерть в аплазии – смерть пациента в период индукционной терапии (1–2 курс). Этот критерий объединяет понятие «смерть в аплазии» – смерть пациента, прожившего после окончания курса ХТ ≥ 7 дней, в период миелотоксического агранулоцитоза и аплазии кроветворной ткани, при отсутствии персистенции лейкемии, доказанной пункцией костного мозга.

Смерть от неопределенной причины – 1) смерть пациента до завершения терапии; 2) смерть пациента в период <7 дней после завершения ХТ; в) смерть пациента, у которого в периферической крови не выявляются бластные клетки, но пункция костного мозга не выполнена, через ≥7 дней после завершения индукционной терапии.

В настоящее время нередко пользуются понятиями 30-дневная и 60-дневная летальность, т. е. смерть от любых причин в указанные периоды времени, совпадающие с 1-м и 2-м курсом индукции; 60-дневную летальность ранее определяли, как «ранняя летальность».

Рецидив гематологический – обнаружение в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток и/или экстрамедуллярного очага опухоли, в том числе нейролейкемии.

Рецидив молекулярный/иммунологический – выявление МОБ методом проточной цитометрии и/или ПЦР при условии анализа aberrантного иммунофенотипа или выполнения молекулярного исследования до начала терапии.

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

Консолидация ремиссии. Вторым этапом терапии острого лейкоза (ОЛ) является закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта (обычно 1–2 курса). В настоящее время в большинстве случаев консолидация – наиболее агрессивный и высокодозный этап при лечении ОЛ. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток.

Поддерживающее лечение – продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции/консолидации ремиссии, или иного (таргетного) воздействия на возможно остающийся опухолевый клон.

Профилактика или, при необходимости, **лечение нейролейкемии.** Этот этап распределяется на все периоды программного лечения – индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение.

Трансплантация костного мозга (ТКМ). Под этим термином объединены трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) костного мозга периферической крови и пуповинной (плацентарной) крови.

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

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

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, связанные с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становятся блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток [1, 2].

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

ОМЛ является следствием повреждения (мутации) в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. В результате этого происходят нарушение контроля за клеточным циклом, изменение процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков. Вследствие бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток. Тот факт, что патогенез ОЛ связан с генетическими поломками, довольно часто подтверждается обнаружением различных хромосомных aberrаций (транслокаций, делеций, инверсий и т. д.). В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОМЛ остается неизвестной. Однако существует несколько предрасполагающих факторов, которые значительно увеличивают риск развития этого заболевания. Четко доказанная связь ионизирующей радиации при взрыве атомной бомбы, а также химио- и радиотерапии по поводу других опухолей с повышенным риском возникновения ОЛ заставила изучить другие возможные лейкемогенные факторы (низкие дозы радиации, химические вещества, курение, электромагнитные волны). Доказано, что между курением и риском развития ОЛ существует дозовая зависимость, которая особенно очевидна для лиц старше 60 лет. Ряд исследователей предполагают, что около 20% случаев ОМЛ являются следствием курения. Бензол при длительном воздействии на организм человека дает лейкемогенный эффект, но при небольших концентрациях этого вещества, с которыми чаще всего сталкиваются люди на производстве, не доказана взаимосвязь с повышенным риском возникновения ОМЛ. При изучении постоянного воздействия малых доз радиации пока не получено доказательств в пользу увеличения частоты заболеваемости ОЛ. Впервые взаимосвязь между предшествующей ХТ, лучевым лечением каких-либо других опухолевых заболеваний и увеличенным риском развития ОМЛ была отмечена у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина. Доказано, что не столько кумулятивная доза, сколько интенсивность дозового воздействия обуславливает повышение частоты заболеваемости ОМЛ. Риск развития вторичного ОМЛ наиболее высок в период от 2 до 9

лет после завершения предшествующей ХТ. В 85% случаев вторичные лейкозы возникают в сроки до 10 лет от окончания лечения [1, 2]. Этиология и специфические факторы, приводящие к развитию вторичных миелоидных опухолей, полностью не изучены. В патогенез вовлечены многие генетические пути и кооперативные мутации. Вторичные ОМЛ, ассоциированные с применением алкилирующих средств, часто дебютируют с моносомией или частичной делецией хромосом 5 и 7. Этот тип ОМЛ возникает относительно поздно, в среднем через 5–7 лет после лечения первичной опухоли.

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

Считается, что ОМЛ заболевают в среднем 3–5 человек на 100 тыс. населения в год. При этом заболеваемость резко возрастает в возрасте старше 60 лет и составляет 12–13 случаев на 100 тыс. населения у лиц в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет. При численности населения 140 млн жителей в России расчетный показатель заболеваемости (по данным Европейских и Американских исследователей) должен составлять около 5 тыс. заболевших [3].

По результатам регистрационного исследования, выполненного российской исследовательской группой по изучению ОЛ в ряде регионов России, медиана возраста диагностики ОМЛ составляет 53 года, что более чем на 10 лет меньше, чем в западных странах. Эти показатели свидетельствуют как о недостаточной диагностике ОМЛ у пациентов старшей возрастной группы, так и о меньшей продолжительности жизни населения в нашей стране. Заболеваемость, по данным регистрационного исследования, составила 1,32 случая на 100 тыс. взрослого населения. И несмотря на то что ОМЛ относят к орфанным заболеваниям, социальная значимость лечения этого самого грозного заболевания системы крови определяет необходимость организации адекватной специализированной помощи, предусматривающей взаимодействие многих медицинских дисциплин, совокупность клинических, лабораторных, инструментальных и научных исследований, преемственность стационарной и амбулаторной помощи [1, 2].

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

C92.0 - Острый миелоидный лейкоз

Исключение: обострение хронического миелоидного лейкоза (C92.1)

C92.3 - Миелоидная саркома (хлорома, гранулоцитарная саркома)

C92.5 - Острый миеломоноцитарный лейкоз

C92.6 - Острый миелоидный лейкоз с 11q23-аномалией

C92.7 - Другой миелоидный лейкоз

C92.8 - Острая миелоидная лейкемия с мультилинейной дисплазией

C92.9 - Миелоидный лейкоз неуточненный

C93.0 - Острый моноцитарный лейкоз

C94.0 - Острая эритремия и эритролейкоз

C94.2 - Острый мегакариобластный лейкоз

C94.7 - Другой уточненный лейкоз

C95.0 - Острый лейкоз неуточненного клеточного типа

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

Перечень вариантов острого миелоидного лейкоза (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2016) [4].

Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2017) подразделяет все ОМЛ, основываясь на их цитогенетических и молекулярно-генетических особенностях, и именно эти особенности формируют клинко-патологические группы:

- ***ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями***

ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); *RUNX1::RUNX1T1*

ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB::MYH11*

Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q12); *PML::RARA*

ОМЛ с t(9;11)(p22;q23); *MLLT3::KMT2A*

ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); *DEK::NUP214*

ОМЛ с inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1::EVII*

ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); *RBM15::MKL1*

ОМЛ с *BCR::ABL1*

ОМЛ с мутированным геном *NPM1*

ОМЛ с биаллельной мутацией гена *CEBPA*

ОМЛ с мутированным геном *RUNX1*

- ***ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией***

- ***Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей ХТ***

- ***ОМЛ, по-другому не специфицированные (NOS)***

Острый миелоидный лейкоз с минимальной дифференцировкой

Острый миелоидный лейкоз без созревания

Острый миелоидный лейкоз с созреванием

Острый миеломоноцитарный лейкоз

Острый монобластный/моноцитарный лейкоз

Истинный эритроидный лейкоз

Острый мегакариобластный лейкоз

Острый базофильный лейкоз

Острый панмиелоз с миелофиброзом (синоним: острый миелофиброз, острый миелосклероз)

- **Миелоидная саркома** (синоним: экстрамедуллярная миелоидная опухоль, гранулоцитарная саркома, хлорома)
- **Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна**

Транзиторный аномальный миелопоэз (синоним: транзиторное миелопролиферативное заболевание (МПЗ))

Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна

Подгруппа «ОМЛ с устойчиво выявляемыми хромосомными аномалиями» объединяет несколько вариантов ОМЛ:

- ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$; *RUNX1::RUNX1T1*;
- ОМЛ с $inv(16)(p13.1;q22)$ или $t(16;16)(p13.1;q22)$; *CBFB::MYH11* (при выявлении указанных хромосомных перестроек, несмотря на число бластных клеток в пунктате костного мозга, всегда устанавливают диагноз ОМЛ);
- Острый промиелоцитарный лейкоз с $t(15;17)(q22;q12)$; *PML::RARA*; транслокации *RARA* с другими партнерами выделяются в отдельные формы ОМЛ, например ОМЛ с $t(11;17)(q23;q12)$; *ZBTB16::RARA*; ОМЛ с $t(11;17)(q13;q12)$; *NUMA1::RARA*; ОМЛ с $t(5;17)(q35;q12)$; *NPM1::RARA*; ОМЛ с *STAT5B::RARA*.

Ранее выделяемая категория «ОМЛ с аномалиями 11q23 *KMT2A (MLL)*», была переведена в категорию «ОМЛ с $t(9;11)(p22;q23)$; *MLLT3::KMT2A*». Другие транслокации, отличающиеся от тех, что включают *MLLT3*, должны быть отдельно указаны в диагнозе, например ОМЛ с $t(6;11)(q27;q23)$; *MLLT4::KMT2A*; ОМЛ с $t(11;19)(q23;p13.3)$; *KMT2A::MLLT1*; ОМЛ с $t(11;19)(q23;p13.1)$; *KMT2A::ELL*; ОМЛ с $t(10;11)(p12;q23)$; *MLLT10::KMT2A*.

Были выделены 3 новых подгруппы:

- ОМЛ с $t(6;9)(p23;q34)$; *DEK::NUP214*;
- ОМЛ с $inv(3)(q21;q26.2)$ или $t(3;3)(q21;q26.2)$; *RPNI::EVII*;
- ОМЛ (мегакариобластный) с $t(1;22)(p13;q13)$; *RBM15::MKL1*, редкий вариант ОЛ, наиболее часто диагностируемый у детей.

У пациентов ОМЛ с нормальным кариотипом были выделены 2 новые категории:

- ОМЛ с мутированным геном *NPM1* (нуклеофозмин (ядерный фосфопротеин B23, нуматрин));

- ОМЛ с мутированным геном *CEBPA* (белок, связывающий энхансер ССААТ альфа (CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) alpha)). Накапливается все больше доказательств в пользу того, что эти мутации определяют нарушения дифференцировки гемопоэтических клеток, и относятся к так называемым мутациям 2-го класса.

Мутации в гене *fms*-связанной тирозинкиназы 3 (*fms*-related tyrosine kinase, *FLT3*) обнаруживают при многих вариантах ОМЛ, и их относят к мутациям 1-го класса, т. е. к тем, которые определяют преимущество опухолевых клеток в пролиферации и/или выживании. ОМЛ с мутациями *FLT3* не выделяются в отдельную категорию, однако необходимо определять эти мутации, так как они имеют прогностическую значимость. Рекомендуется не только определять наличие *FLT3*-ITD, но и определять, так называемое аллельное соотношение. Аллельное соотношение считается высоким при значениях $\geq 0,5$ и низким – при значениях $< 0,5$.

Ранее выделяемая подгруппа «ОМЛ с мультилинейной дисплазией» в классификации ВОЗ (2016) определяется как «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией». ОМЛ могут относиться к категории «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией» если выявляется 20% бластных клеток в костном мозге или периферической крови и:

- существует предшествующая история МДС или иного МПЗ;
- существуют цитогенетические аномалии, ассоциированные с миелодисплазией:
 - комплексный кариотип (3 хромосомных аномалии и более);
 - несбалансированные перестройки: -7 или del(7q); -5 или del(5q); i(17q) или t(17p); -13 или del(13q); del(11q); del(12p) или t(12p); del(9q); idic(X)(q13);
 - сбалансированные перестройки (транслокации): t(11;16)(q23;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.1); t(2;11)(p21;q23); t(5;12)(q33;p12); t(5;7)(q33;q11.2); t(5;17)(q33;p13); t(5;10)(q33;q21); t(3;5)(q25;q34).
- мультилинейная дисплазия;
- отсутствуют «устойчиво выявляемые хромосомные аномалии»;
- ранее не проводилась ХТ по поводу другого заболевания.

Острый миелоидный лейкоз, как другие миелоидные опухоли, возникшие вследствие ранее проводимой ХТ по поводу других заболеваний, в отдельную форму ОМЛ не выделяются.

В 2022 году опубликована статья, посвященная 5 пересмотру ВОЗ классификации острых миелоидных лейкозов, однако, до выхода полноценной печатной версии применять на практике на данный момент целесообразно классификацию ВОЗ 2017 [5].

Прогностические факторы

Прогностические факторы могут быть подразделены на группы [6]:

1-я группа – факторы, основанные на характеристиках пациента и состоянии его общего здоровья;

2-я группа – факторы, обусловленные биологическими характеристиками лейкомиического клона;

3-я группа, отмеченная в этой главе, является не объективным критерием, а субъективным, но исключительно принципиальным фактором, особенно в условиях России – адекватность проводимой ХТ.

Факторы прогноза, связанные с пациентом. Возраст является одним из универсальных, независимых и устойчивых факторов прогноза. Долгосрочные результаты лечения пациентов с ОМЛ в возрасте старше 60 лет в целом значительно хуже по сравнению с таковыми у пациентов моложе 60 лет. Фактически сопоставимыми с результатами у пациентов моложе 60 лет являются таковые у пациентов в возрасте 60–65 лет, если им проводят терапию по протоколам лечения, принятым у более молодых.

Это обусловлено как минимум двумя причинами. Во-первых, увеличением с возрастом частоты неблагоприятных цитогенетических поломок: отмечается постепенное нарастание случаев с несбалансированными хромосомными абберациями, с комплексным и моносомным кариотипом. Одновременно с этим снижается частота обнаружения сбалансированных аббераций, включая такие благоприятные варианты, как транслокации $t(8;21)$, $t(15;17)$ и инверсия хромосомы 16 $inv(16)$. Не исключено, что данный феномен может быть обусловлен тем, что с возрастом увеличивается частота возникновения ОМЛ из предшествующего МДС. Другой признак, который определяет отрицательное влияние возраста на прогноз ОМЛ, – присоединение сопутствующих заболеваний, наличие которых при прочих равных условиях определяет значительное ухудшение общесоматического статуса по сравнению с молодыми пациентами.

Факторы прогноза, связанные с заболеванием (ОМЛ). Факторы, связанные с заболеванием и влияющие на результаты терапии, следует анализировать на всех этапах лечения. Это обусловлено тем, что лейкозассоциированные факторы прогноза позволяют оценить объем опухолевой массы, чувствительность бластных клеток к противоопухолевым препаратам, скорость элиминации лейкомиических клеток и объем МОБ.

Прежде всего, необходимо учитывать такие вполне доступные клинко-гематологические параметры, ассоциированные с неблагоприятным течением ОМЛ, как лейкоцитоз $>100 \times 10^9/\text{л}$, недостижение ПР после первого индукционного курса.

Одним из важнейших факторов прогноза, сопряженных с ОМЛ, является кариотип лейкоэмических клеток. Исследование кариотипа необходимо проводить в обязательном порядке всем пациентам с подозрением на ОМЛ. Данные цитогенетического исследования позволяют верифицировать ОМЛ в случаях, когда принципиальным является не количество бластных клеток (меньше или больше 20%), а обнаружение характерных хромосомных aberrаций. Речь идет, в частности, о так называемом CBF (Core Binding Factor) ОМЛ, который объединяет случаи с транслокацией t(8;21) и инверсией inv(16), независимо от отсутствия или наличия дополнительных хромосомных aberrаций, а классификация ВОЗ 2022 расширит данную категорию ОМЛ, где от выявленных молекулярно-генетических маркеров будет зависеть не только установление верного диагноза, стратификация на риски, но и применяемая терапия.

Помимо этого, на основании исследования кариотипа представляется возможным стратифицировать пациентов с ОМЛ на 3 основные группы: благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза (см. Приложение Г1). Подразделение пациентов ОМЛ на эти группы целесообразно с точки зрения выбора тактики постремиссионной терапии: выбор индукционной терапии, назначения таргетной терапии, применение цитарабина** в высоких дозах, использование аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). В последнее время ряд российских и американских экспертов пациентам с неблагоприятными аномалиями кариотипа вообще не рекомендуют стандартную ХТ вследствие ее низкой эффективности, а предлагают иные низкодозные и таргетные воздействия, а также сочетание интенсивного воздействия с таргетными препаратами с 1-го курса индукции [7-9].

Следует отметить, что у половины пациентов с ОМЛ определяется нормальный кариотип клеток аспирата костного мозга. Это может служить основанием в ряде случаев для проведения исследования методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) или молекулярно-генетических исследований в целях поиска отдельных химерных генов или нарушений кариотипа, ассоциированных с определенным клинико-гематологическим фенотипом ОМЛ и прогнозом: *RUNX1::RUNX1T1* (t(8;21)), *CBFB::MYH11* (inv16), *PML::RARA* (t(15;17)), *KMT2A::MLLT3* (t(9;11)), *DEK::NUP214*, моносомии 5, 7, инверсии хромосомы 3 и ряда других.

Вместе с тем, необходимым является и поиск у пациентов с ОМЛ с нормальным кариотипом мутаций отдельных генов с установленным прогностическим потенциалом. Молекулярно-генетическая стратификация пациентов с ОМЛ на группы риска представлена в Приложении Г1.

Факторы прогноза, связанные с неадекватной ХТ. В России, к сожалению, существует такой фактор неблагоприятного прогноза, как неадекватное цитостатическое воздействие в период индукции/консолидации (уменьшение расчетных доз цитостатических препаратов и значительное удлинение интервалов между курсами), или неадекватная предлеченность. Еще в начале 1970-х годов, на первых этапах становления ХТ ОМЛ американскими исследователями было доказано, что эффективность программы «5 + 2» статистически значимо хуже, чем программы «7 + 3». Более 20 лет назад в российских исследованиях было продемонстрировано, что уменьшение доз антрациклинов и родственных соединений и цитарабина** в классической программе «7 + 3» приводит к существенному ухудшению показателей общей и безрецидивной выживаемости [1].

В тех ситуациях, когда цитогенетическое и/или молекулярное исследование не выполнено, определить группу риска у пациента не представляется возможным. Однако можно ориентироваться на «синтетические» (объединяющие молекулярно-генетические и клинические признаки ОМЛ) рекомендации европейских экспертов, которые подразделяют пациентов на 2 основные группы: благоприятного и неблагоприятного прогноза. Эти рекомендации с добавлениями от российских экспертов представлены в Приложении Г2 [1, 2, 7, 8]. Тем не менее хотелось бы подчеркнуть, что без молекулярно-генетических исследований, выполненных в дебюте заболевания, современное лечение ОМЛ невозможно.

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

В основном клинические проявления связаны с замещением нормальной гемопоэтической ткани опухолевыми клетками (анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения), инфильтрацией ими различных органов и продукцией различных цитокинов [10]. Дебют ОМЛ может быть острым со значительным повышением температуры тела, резкой слабостью, интоксикацией, кровоточивостью, тяжелыми инфекциями. Однако нередко диагноз устанавливают случайно при профилактическом осмотре или в случае госпитализации по другой причине. У пожилых пациентов нередко на фоне анемизации появляется или усугубляется стенокардия, возникают нарушения ритма, в связи с чем их госпитализируют в кардиологическое отделение.

При объективном обследовании может не наблюдаться никаких симптомов. Но довольно часто выявляется увеличение периферических лимфатических узлов, печени, селезенки (что наиболее характерно для миеломоно- и моноцитарного лейкоза), гиперплазия десен (при миеломоно- и моноцитарных вариантах), инфильтрация кожи (при миеломоно- и моноцитарных вариантах), геморрагический синдром различной степени

тяжести (от петехиальных высыпаний до тяжелых кровотечений), боли в костях, артралгии, неврологическая симптоматика (менингеальные знаки – головная боль, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, парез лицевого, глазодвигательного и других нервов, парезы нижних конечностей и т.д.). В анализах крови могут быть неспецифические изменения: трехростковая цитопения или анемия, или только лейкопения или лейкоцитоз, или тромбоцитопения. Бластные клетки могут не определяться в анализе периферической крови и, наоборот, составлять 90–95% всех лейкоцитов. Количество лейкоцитов также варьирует от менее 1,0 до $200\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$. Примерно в 15% случаев в дебюте заболевания определяется лейкоцитоз $>100 \times 10^9/\text{л}$.

Дифференциальная диагностика ОМЛ проста, поскольку, если есть его морфологическое подтверждение (бластные клетки в пунктате и/или в периферической крови), диагноз очевиден. Трудности возникают на первых этапах – при анализе мазков периферической крови, когда бластных клеток нет. Увеличение числа лейкоцитов со сдвигом формулы влево при различных инфекционных процессах, а также тромбоцитопения, анемия и геморрагический синдром при тяжелых инфекциях и сепсисе могут вызывать сомнения в диагнозе ОЛ, но в таких случаях никогда не обнаруживаются типичные бластные клетки. Нередко требуется дифференциальная диагностика с инфекционным мононуклеозом и некоторыми другими вирусными инфекциями, тем более что клиническая симптоматика (повышение температуры тела, боли в горле, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки) может напоминать таковую при ОЛ. Следует также дифференцировать ОМЛ с бластным кризом хронического миелолейкоза (присутствие филадельфийской хромосомы не всегда помогает, так как этот маркер может обнаруживаться и при впервые диагностированных ОЛ).

Особого внимания заслуживают внекостномозговые проявления ОЛ, особенно нейрорлейкемия, которая может определяться и в момент диагностики ОЛ. Возникновение нейрорлейкемии обусловлено метастазированием лейкозных клеток в паутинную и мягкую мозговые оболочки головного и спинного мозга. В ряде случаев наблюдается лейкозная инфильтрация периферических нервов с разнообразными двигательными и чувствительными нарушениями или обнаруживается очаговое поражение вещества головного мозга. Нейрорлейкемия характеризуется менингеальным и гипертензивным синдромом: отмечается постоянная головная боль, возможна рвота, вялость, выявляется отек дисков зрительных нервов, могут быть нистагм, косоглазие, другие признаки поражения черепно-мозговых нервов, выявляются ригидность затылочных мышц, симптом Кернига. При ОМЛ нейрорлейкемия довольно редка в дебюте болезни, тем не менее встречается ОМЛ с моноцитарной линией дифференцировки (миеломоноцитарном,

моноцитарном/монобластном вариантах), особенно при тех формах лейкозов, когда обнаруживают inv(16) (у 30% таких пациентов при отсутствии профилактики возникает нейрорлейкемия). При ОМЛ к экстрамедуллярным относят поражения кожи (лейкемиды – чаще всего это багрово-синюшные уплотнения, узелки в коже), сетчатки, десен, яичек, яичников. Описаны поражения лимфатических узлов, легких, кишечника, сердечной мышцы, мочеточников. При ОМЛ экстрамедуллярные поражения мягких тканей ранее называли «хлоромой». В настоящее время для обозначения поражения мягких тканей и органов используют термин «миелоидная или гранулоцитарная саркома» [1].

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: *Диагноз ОМЛ устанавливают на основании обнаружения в пунктате костного мозга или в периферической крови не менее 20% бластных клеток либо независимо от процентного содержания бластных клеток при наличии патогномоничных для ОМЛ хромосомных аномалий: $t(8;21)(q22;q22)$ $RUNX1::RUNX1T1$, $t(15;17)(q24;q21)$ $PML::RARA$, $inv(16)$ или $t(16;16)(p12;q23)$ $CBFB::MYH11$.*

2.1. Жалобы и анамнез

Клинические проявления при ОМЛ обычно связаны с изменениями в гемограмме – цитопенией:

- Нейтропения – бактериальные инфекции, проявляющиеся, как правило, лихорадкой.*
- Анемия – слабость, утомляемость. Общая слабость присутствует у большинства пациентов и может наблюдаться за несколько месяцев до установления диагноза.*
- Тромбоцитопения – геморрагический синдром в виде петехий, кровоточивости десен, рецидивирующих носовых кровотечений, мено- и метроррагии.*
- В некоторых случаях могут наблюдаться оссалгии, В-симптомы (лихорадка, снижение массы тела, выраженная потливость).*
- В ряде случаев у пациентов в течение нескольких месяцев до обращения может наблюдаться немотивированная слабость.*

При остром миеломоноцитарном лейкозе и остром моноцитарном лейкозе характерна гиперплазия десен и пациенты могут первоначально обращаться к врачу-стоматологу.

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОМЛ тщательный сбор анамнеза заболевания с уточнением терапии, которая проводилась в связи с этим заболеванием или по поводу других заболеваний ранее, семейного анамнеза, а также подробное описание жалоб пациента для верификации диагноза [1, 11].

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

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОМЛ проводить физикальное обследование, включающее измерение роста и массы тела, термометрию общую; оценку состояния кожных покровов, костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной, нервной системы для верификации диагноза и оценки статуса по шкалам Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)/ВОЗ (см. Приложение Г3) [1, 7, 12–15].

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

Комментарий: при физикальном обследовании у части пациентов (в основном, с острым миеломоноцитарным лейкозом, острым моноцитарным лейкозом, бластным кризом хронического миелолейкоза) выявляют признаки «пролиферативного» синдрома – спленомегалия, увеличение лимфатических узлов, кожные лейкемиды. Лейкемиды выявляют в 13% случаев и имеют вид узлов с измененным цветом кожи над ними [16]. При миелоидной саркоме выявляют экстрамедуллярные опухолевые образования различной локализации [17]. В остальном проявления малоспецифичны и включают симптомы, связанные с анемией и тромбоцитопенией.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении, диагностике ОМЛ, а также в ходе терапии с частотой от ежедневного до ежемесячного выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа тромбоцитов для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента [1, 2, 7, 8, 18].

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

Комментарий: как правило, в дебюте ОМЛ выявляется нормохромная, нормоцитарная анемия различной степени тяжести. Количество ретикулоцитов в пределах нормы или снижено. Примерно у 75% пациентов имеется тромбоцитопения. Средний уровень лейкоцитов на этапе установления диагноза составляет около $15 \times 10^9/\text{л}$; 20 % пациентов имеют лейкоцитоз $> 100 \times 10^9/\text{л}$.

Подсчет лейкоцитарной формулы необходимо выполнять не на автоматическом анализаторе. Рекомендовано исследовать как минимум 200 лейкоцитов в мазке периферической крови.

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОМЛ, а также в ходе терапии с частотой от 1–3 раз неделю до ежемесячного выполнить анализ крови биохимический общетерапевтический расширенный (Исследование уровня общего белка в крови, Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, Исследование уровня мочевины, креатинина, общего билирубина, натрия, калия, общего кальция, глюкозы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови, Исследование уровня общего магния в сыворотке крови) для диагностики сопутствующей патологии (заболеваний) и определения тактики сопроводительной терапии [1, 2, 7, 8, 18].

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

Комментарии: дополнительно при наличии показаний на любом этапе диагностики и лечения ОМЛ могут исследоваться другие показатели крови: исследование уровня/активности изоферментов щелочной фосфатазы в крови, определение активности панкреатической амилазы в крови, соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование уровня железа, трансферрина сыворотки крови, уровня иммуноглобулинов в крови, уровня эритропоэтина крови, уровня парапротеинов в крови, уровня кальцитонина в крови, тропонинов I, T в крови, прокальцитонина в крови, фолиевой кислоты в сыворотке крови, исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга), тесты тубулярной реабсорбции, и другие.

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОМЛ, а также в ходе терапии с частотой от 1–2 раз в неделю до ежемесячного выполнять коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза)

(активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген для диагностики сопутствующей патологии и осложнений, а также определения тактики сопроводительной терапии [1, 7, 19].

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

Комментарии: при выявлении изменений в результатах скрининговых исследований и наличии клинических показаний исследуются другие параметры коагуляции.

Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном ОМЛ, а также в ходе терапии выполнять общий (клинический) анализ мочи с частотой от еженедельного до ежемесячного для диагностики сопутствующей патологии и определения тактики сопроводительной терапии [1, 7, 20].

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

Комментарии: при наличии показаний выполняются дополнительные исследования мочи, например, для исключения инфекции и уточнения типа возбудителя - исследование мочи методом Нечипоренко, исследование мочи методом Зимницкого, различные микробиологические (культуральные) исследования мочи и микроскопическое исследование мочи. Также по показаниям выполняются на любом этапе диагностики и лечения ОМЛ определение гемосидерина в моче, определение концентрации свободного кортизола в моче, активности альфа-амилазы в моче, и другие.

Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном ОМЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3–6 месяцев определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus HIV 2*) в крови для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [1, 7, 21].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОМЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3–6 месяцев выполнять определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови и антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови и, при необходимости, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и гепатита С (Hepatitis C

virus) в целях уточнения риска реактивации вирусного гепатита и, в случае необходимости, ее профилактики [1, 7, 22, 23].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОМЛ по показаниям с целью уточнения риска и в случае необходимости профилактики реактивации вирусного гепатита В выполнение развернутого вирусологического исследования для выявления маркеров вирусов гепатита В, которое должно включать определение [24]:
 - антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови;
 - антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови;
 - антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В в крови;
 - ДНК вируса гепатита В в крови методом полимеразной цепной реакции (качественное исследование).

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

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОМЛ выполнение молекулярно-биологического исследования крови на вирусы простого герпеса (Herpes simplex virus), цитомегаловирус (Cytomegalovirus), Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus) в целях уточнения риска развития герпетической инфекции и, в случае необходимости, ее профилактики [1, 25–29].

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

- **Рекомендуются** всем пациентам при подозрении и при установленном ОМЛ выполнять микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность в целях проведения прецизионной антибиотической терапии в ходе лечения при возникновении фебрильной лихорадки и инфекционных осложнений [1, 2, 30, 31].

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

Комментарии: *может проводиться микробиологическое (культуральное) исследование (дисбактериоз) с применением автоматизированного посева, микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из полости рта, микробиоценоза кишечника культуральными методами, крови на стерильность, мочи на бактериальные патогены.*

- **Рекомендуется** при подозрении и при установленном ОМЛ, в процессе лечения по показаниям, а также в случае развития рецидива и после выполнения алло-ТГСК выполнение необходимых исследований и проб для гемотрансфузии, включающих [1, 32]:
 - всем пациентам:
 - определение основных групп по системе АВ0;
 - определение антигена D системы Резус (резус-фактор);
 - определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy;
 - проба на совместимость перед переливанием компонентов крови;
 - определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, С^w, К, k и определение антиэритроцитарных антител;
 - при необходимости:
 - определение HLA-антигенов;
 - определение содержания мембранных иммуноглобулинов;
 - определение содержания антилейкоцитарных антител;
 - определение содержания антитромбоцитарных антител;
 - определение содержания антител к антигенам эритроцитов в сыворотке крови.

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

Комментарии: назначение необходимых исследований и проб, а также 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 ситуацией 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 эритроцитосодержащих 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 (см. Приложение А3.9).

- **Рекомендуется** всем пациентам получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) при подозрении на ОМЛ, а также пациентам с верифицированным ОМЛ в процессе лечения, после окончания программы индукции, консолидации, в ходе проведения поддерживающей терапии (1 раз в 2 - 3 месяца), перед выполнением ТГСК, после завершения всей запланированной программы лечения, а также при выявлении изменений в гемограмме вне связи с проводимым лечением и/или подозрении на рецидив ОМЛ [1, 7, 18].

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

- **Рекомендуется** при констатации рецидива (независимо от процентного содержания бластных клеток в периферической крови) получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) и цитохимическое исследование микропрепарата костного мозга, или, при невозможности получения аспирата, получение гистологического препарата костного мозга и цитологическое и цитохимическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга для подтверждения рецидива и идентификации клеточной дифференцировки [1, 7, 18].

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

Комментарий: *пункционное исследование (аспирация) костного мозга является обязательной рутинной диагностической процедурой. Мазки костного мозга исследуют с помощью окраски по Мая-Грюнвальду, Паппенгейму или Райту-Гимзе. Выполнение трепанобиопсии не является обязательным, за исключением ситуаций с так называемым «сухим проколом» или очень скудным пунктатом костного мозга. Рекомендовано исследовать как минимум 500 ядродержащих клеток в мазке костного мозга.*

Для установления диагноза ОМЛ в мазке периферической крови или костного мозга необходимо наличие 20% бластных клеток и более. При ОМЛ с $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$ или $t(16;16)$ доля бластных клеток может быть менее 20%. В соответствии с актуальной классификацией ВОЗ (2016) процент бластных клеток подсчитывают вне зависимости от доли красного ростка.

Миелобласты, монобласты и мегакариобласты включают в общее число бластных клеток. В случаях ОМЛ с моноцитарной и миеломоноцитарной дифференцировкой промоноциты (но не атипические/зрелые моноциты) также считают эквивалентами бластных клеток. Эритробласты не включают в общее число бластных клеток.

При оценке степени выраженности дисплазии за мультилинейную дисплазию считают наличие признаков дисплазии в 50% и более клеток в 2-х или 3-х ростках кроветворения. При этом необходимо оценить не менее 25 эритрокариоцитов, 25 гранулоцитов и 6 мегакариоцитов.

Для верификации диагноза истинного эритроидного лейкоза при подсчете пунктата костного мозга клетки эритроидного ряда должны составлять >80% от всех клеток костного мозга, при этом проэритробласты должны быть $\geq 30\%$, без учета миелобластов. В соответствии с номенклатурой ВОЗ проэритробласты – незрелые эритрокариоциты, при этом, в соответствии с терминологией клеток эритропоэза по И.А. Кассирскому и Г.А. Алексееву, – это эритробласты и пронормобласты. При истинном эритробластном лейкозе дисмегакариопоэз встречается часто, в то время как дисгранулоцитопоэз – редко. При разведении пунктата костного мозга периферической кровью и количестве клеток красного ряда менее 80% его оценка может проводиться по трепанобиоптату [33].

Выполнение цитохимического анализа клеток костного мозга необходимо, даже если определяется высокое содержание бластных клеток в периферической крови. Это связано с тем, что в ряде случаев цитохимические реакции могут давать различные результаты в клетках периферической крови и костного мозга, что может повлечь за собой установление ошибочного диагноза. Диагноз основывают на результатах исследования, полученного на клетках костного мозга. Используют реакции на миелопероксидазу (МПО) или судановый черный, неспецифическую эстеразу (альфа-нафтилацетатэстеразу, подавляемую или нет фторидом натрия) и ШИК (шифф-йодную кислоту) или PAS (Periodic Acid Schiff). Обнаружение МПО в 3% бластных клеток и более указывает на миелоидную линию дифференцировки. В то же время ее отсутствие не исключает миелоидную направленность клеток, потому что в ранних миелобластах и монобластах, а также мегакариобластах и эритробластах МПО <3% или не определяется. Окраска судановым черным аналогична МПО, но является менее специфичной. Ее проводят только в тех случаях, когда невозможно выполнить реакцию на миелопероксидазу. Неспецифическая эстераза имеет высокую диффузную или гранулярную цитоплазматическую активность (в зависимости от методики проведения реакции) в монобластах и промоноцитах, которая должна подавляться полностью или значительно

фторидом натрия. ШИК-реакция в миелобластах определяется в диффузном виде, в монобластах и промоноцитах – в диффузно-гранулярном, в эритробластах – в виде гранул или блоков. На основании морфоцитохимического исследования бластных клеток может быть диагностировано около 90% случаев ОМЛ, при отсутствии активности МПО и неспецифической эстеразы необходимо проведение иммунофенотипического (ИФТ) исследования методом проточной цитофлуориметрии.

- **Рекомендуется** всем пациентам при первичной диагностике ОЛ, а также при обследовании по поводу диагностированного рецидива ОМЛ выполнять иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге (ИФТ-исследование) для определения принадлежности бластных клеток к той или иной линии клеточной дифференцировки ОЛ [1, 2, 4, 7, 8, 34].

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

Комментарий: ИФТ-исследование выполняется всегда на клетках костного мозга, даже если определяется высокое содержание бластных клеток в периферической крови. Определение процента бластных клеток методом проточной цитофлуориметрии при первичной диагностике не является заменой морфологического подсчета, так как результаты этих двух исследований могут не совпадать [34].

Для подтверждения миелоидной направленности опухолевых клеток необходимо оценить экспрессию миелоидных антигенов. МРО – линейно-специфический маркер миелоидной линии, лизосомальный фермент гранулоцитов. К менее специфичным миелоидассоциированным антигенам относятся CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD16, CD33, CD64, CD65, CD66b, лизоцим и др. Диагноз ОМЛ может быть установлен и в том случае, если МРО не выявляется, а опухолевые клетки экспрессируют другие, менее специфичные миелоидные маркеры, и исключен лимфобластный вариант ОЛ.

Между морфоцитохимической классификацией французско-американско-британской (FAB) и ИФТ-признаками нет четкой корреляции. Большинство миелоидных маркеров могут быть как положительными, так и отрицательными при разных вариантах ОМЛ по FAB-классификации, за исключением специфических антигенов CD41a и CD61, которые характерны только для мегакариоцитарной/тромбоцитарной линии. Даже гликофорин А (CD235a), маркер эритроидной линии, может быть отрицательным при эритробластном лейкозе, если опухолевые клетки происходят из более ранних предшественников. Таким образом, по данным ИФТ-исследования нельзя определять FAB-вариант ОМЛ.

Бластные клетки считаются положительными по экспрессии мембранного антигена, если он определяется на 20% бластных клеток и более (пороговое значение). Для цитоплазматических маркеров (таких как цитоплазматический CD3, MPO, лизоцим, ядерная TdT и др.) используют более низкий порог – 10%.

В случае невозможности получения аспирата костного мозга выполнят иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга.

ИФТ-исследование проводят с помощью мультипараметрической проточной цитофлуориметрии (обычно как минимум 6-цветной). В случае анализа трепанобиоптата выполняется его иммуногистохимическое исследование. Особенно ИФТ-исследование необходимо для установления диагноза ОМЛ с минимальной дифференцировкой, острого мегакариоцитарного лейкоза и ОЛ с неопределенной дифференцировкой. ОЛ неясной линейности являются редкими типами лейкозов и включают случаи, которые не имеют признаков принадлежности к какой-либо клеточной линии (острый недифференцированный лейкоз) или такие случаи, бластные клетки которых экспрессируют маркеры более чем одной линии дифференцировки. В классификации Европейской группы по иммунологическому описанию лейкозов (EGIL) ОЛСФ подразделяют на острый бифенотипический лейкоз, когда одна опухолевая популяция экспрессирует антигены нескольких линий дифференцировки, и острый билинейный лейкоз, при котором существуют 2 и более популяции бластных клеток разной линейности. В классификации ВОЗ эти варианты объединены в ОЛСФ.

- **Рекомендуется** всем пациентам при первичной диагностике ОЛ, по показаниям – на любом этапе во время/после лечения, а также при обследовании по поводу диагностированного рецидива ОМЛ выполнить цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата костного мозга в целях выявления аномалии кариотипа и стратификации пациентов по группам риска, а также для определения тактики лечения [1, 2, 4, 7, 8].

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

Комментарий: стандартное цитогенетическое исследование является необходимым компонентом диагностических процедур у пациента с подозрением на ОЛ. Хромосомные аномалии выявляются примерно у половины пациентов с ОМЛ. Несколько транслокаций и инверсий (и их варианты) относятся ВОЗ в категорию «ОМЛ с устойчиво выявляемыми хромосомными аномалиями». Более того, обнаружение некоторых генетических аномалий при наличии 20% бластных клеток и более в костном мозге является достаточным для установления диагноза «ОМЛ с признаками миелодисплазии».

Для определения кариотипа достоверным считается исследование как минимум 20 метафаз. Аномалии кариотипа могут устанавливаться и на основании исследования клеток периферической крови. Определение тех или иных цитогенетических аномалий уже на момент диагностики ОМЛ может определить терапевтическую тактику для конкретного пациента, например выявление комплексных изменений кариотипа или моносомного кариотипа свидетельствует о необходимости применения отличного от стандартного цитостатического воздействия и обязательного обсуждения вопроса о возможности предельно раннего включения алло-ТГСК в программу лечения ОМЛ, вплоть до проведения алло-ТГСК в аплазии после I-го индукционного курса.

Рекомендуется всем пациентам при первичной диагностике ОМЛ, а также при обследовании по поводу диагностированного рецидива ОМЛ, которым не выполнено стандартное цитогенетическое исследование (мало материала, не было получено митозов или получено менее 20 митозов) или у которых получен нормальный кариотип, но при этом выявляются яркие клинико-лабораторные симптомы, характерные для определенных вариантов ОМЛ, провести исследование с применением метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) на одну или несколько пар хромосом для детекции реаранжировок генов в аспирате костного мозга [1, 7, 8].

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

Комментарий: при ОМЛ исследуются *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, *PML::RARA*, *KMT2A* и *EVII* или потеря хромосом 5q и 7. FISH зачастую необходим для идентификации слияний *KMT2A* при транслокациях региона 11q23. Возможно также проведение FISH на морфологических и гистологических препаратах костного мозга.

Рекомендуется всем пациентам при первичной диагностике ОЛ, а также при обследовании по поводу диагностированного рецидива ОМЛ, в случае выявления при стандартном цитогенетическом исследовании (кариотипе) костного мозга или молекулярно-генетическом исследовании транслокации t(8;21) в биопсийном (операционном) материале методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) транслокации t(8;21) или инверсии хромосомы 16 при определении инверсии inv(16) в биопсийном (операционном) материале методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), выполнить молекулярно-генетические исследования на наличие химерных транскриптов *RUNX1::RUNX1T1* или *CBFB::MYH11* методом ПЦР в реальном времени для дальнейшего мониторинга МОБ [7-9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подтвержденным диагнозом ОМЛ для определения прогноза заболевания в ряде случаев тактики терапии рекомендуется молекулярно-генетическое исследование крови или КМ для выявления мутаций генов *NPM1*, *CEBPa*, *FLT3*, *TP53*, *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2* [9]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам в момент рецидива ОМЛ или констатации рефрактерного течения заболевания рекомендовано повторное молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD с целью определения необходимости назначения ингибиторов тирозинкиназ. [1, 7, 8].

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

Комментарий: Перечисленные исследования выполняются на аспирате костного мозга для стратификации пациентов по группам риска и определения тактики лечения, а также в целях выявления маркера для мониторинга динамики опухолевого клона на фоне терапии. В случае невозможности забора образца костного мозга допускается определение мутаций в генах на материале периферической крови пациента.

Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *FLT3* является обязательным, поскольку современные подходы к лечению ОМЛ предусматривают использование ингибиторов протеинкиназы у больных с *FLT3*-позитивным вариантом заболевания. ОМЛ с мутациями в генах *NPM1* или *CEBPA* определены ВОЗ как отдельные категории. Мутация *NPM1* является маркером для оценки МОБ. Экспрессия генов *ERG*, *MN1*, *EVII*, *BAALC*, мутации генов *WT1*, *KIT*, *RAS*, *TET2*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2B* могут быть изучены в рамках клинических исследований и в редких случаях при констатации рефрактерности или рецидива с целью поиска новых терапевтических подходов. В современной молекулярной диагностике ОМЛ широко применяется и метод секвенирования нового поколения, созданы так называемые диагностические панели из нескольких десятков генов, вовлеченных в патогенез ОМЛ, которые позволяют четко отнести исследуемый ОМЛ к той или иной категории риска

Рекомендуется всем пациентам при первичной диагностике ОМЛ, а также при обследовании по поводу диагностированного рецидива ОМЛ, которым не выполнено

стандартное цитогенетическое исследование (мало материала, не было получено митозов или получено менее 20 митозов) или у которых получен нормальный кариотип, но при этом выявляются яркие клинико-лабораторные симптомы, характерные для определенных вариантов ОМЛ, провести патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей костного мозга с применением метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) на одну пару хромосом для детекции реаранжировок генов в аспирате костного мозга [1, 7, 8].

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

Комментарий: при ОМЛ исследуются *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, *PML::RARA*, *KMT2A* и *EVII* или потеря хромосом 5q и 7. FISH зачастую необходим для идентификации слияний *KMT2A* при транслокациях региона 11q23. Возможно также проведение FISH на морфологических и гистологических препаратах костного мозга.

- **Рекомендуется** всем пациентам, у которых имеется информация о наличии молекулярного маркера или известен аберрантный иммунофенотип (выявленные на момент диагностики ОМЛ), ИФТ-исследование биологического материала для выявления маркеров МОБ при гемобластозах или молекулярно-генетическое исследование МОБ при лейкозах для контроля за лечением и определения тактики постиндукционной терапии [1, 2, 7, 8, 35].

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

Комментарий: для подтверждения полноты достигнутого ответа на терапию и его сохранение, в соответствии с современными международными рекомендациями, необходимо выполнять в контрольные точки оценку МОБ методом проточной цитофлуориметрии (аберрантный иммунофенотип), а для СВФ-ОМЛ – только молекулярное исследование МОБ методом ПЦР (количественная оценка экспрессии *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, мутации *NPM1*). МОБ методом проточной цитофлуориметрии должна быть оценена в специализированной лаборатории (не менее чем на 8-цветном цитометре) с использованием всех необходимых моноклональных антител для достижения высокой чувствительности и специфичности с сочетанием двух подходов: 1. определение лейкоз-ассоциированного иммунофенотипа в период диагностики заболевания; 2. метод «пустых мест», заключающийся в поиске клеток, отличных от нормальных прототипов [35, 36].

Определение МОБ-статуса в процессе лечения может изменить прогноз больного и во время определить целесообразность выполнения пациентам алло-ТГСК [37].

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить спинномозговую пункцию с выполнением цитологического исследования клеток спинномозговой жидкости, микроскопического исследования спинномозговой жидкости, подсчета клеток в счетной камере (определение цитоза) и общего (клинического) анализа спинномозговой жидкости в целях диагностики нейрорлейкемии и нейропрофилактики. [1, 2, 7, 8, 38].

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

Комментарий: микроскопическое исследование спинномозговой жидкости необходимо выполнять всем пациентам при цитозе $\geq 5/\text{мкл}$. Рекомендуется с целью повышения точности анализа использовать для приготовления цитологических препаратов спинномозговой жидкости цитологическую центрифугу.

При ОМЛ, в целом, вовлечение центральной нервной системы встречается менее чем у 5% пациентов, однако при ряде вариантов ОМЛ, особенно с моноцитарной дифференцировкой, вероятность вовлечения в процесс оболочек головного мозга выше.

Желательно поддерживать число тромбоцитов перед выполнением спинномозговой пункции $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Если уровень тромбоцитов не удастся повысить до $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше, при отсутствии клинических признаков поражения центральной нервной системы от пункции можно воздержаться до повышения тромбоцитов в гемограмме выше $30 \times 10^9/\text{л}$.

Если у пациента определяется лейкоцитоз выше $100 \times 10^9/\text{л}$, первую спинномозговую пункцию следует отложить до редукции числа лейкоцитов менее $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$.

Нейрорлейкемию диагностируют при обнаружении в спинномозговой жидкости, полученной при первой диагностической спинномозговой пункции, любого количества бластных клеток при любом цитозе или цитоза $15/3$ и более (т.е. более 5 клеток в 1 мкл).

- **Рекомендуется** всем пациентам выделять первичную ДНК и РНК из клеток костного мозга и сохранять ее в биобанке либо направлять материал на хранение в лаборатории Федеральных центров для возможности последующего выполнения молекулярных исследований [1, 2, 7].

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

Комментарий: *сохранение первичного биологического материала осуществляется в виде ДНК и/или РНК, выделенных из костномозговых клеток или замороженных клеток. Материал может в последующем понадобиться для проведения молекулярных исследований, позволяющих определить группы риска, а также в рамках клинических исследований.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОМЛ при проведении биопсии любого органа и ткани для дифференциальной диагностики специфического лейкозного и иного типа поражения [1, 2, 7]:
 - Цитологическое исследование препарата
 - При выявлении бластных клеток выполнение цитохимического исследования бластных клеток для определения линии дифференцировки (включая по показаниям цитохимическое исследование препарата крови)
 - Иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров гемобластозов
 - Исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии

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

Комментарий: *наиболее часто выполняется пункция плевральной полости с цитологическим исследованием плевральной жидкости, бронхо-альвеолярный лаваж с цитологическим исследованием лаважной жидкости, спинномозговая пункция с цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости, однако по показаниям может выполняться биопсия любого доступного органа и ткани с последующим цитологическим исследованием, в том числе – микропрепарата тканей полости рта, перитонеальной жидкости, микропрепарата кожи, препарата тканей лимфоузла, биоптатов опухолей, опухолеподобных образований костей, тканей печени, тканей толстой кишки, аспирата из полости матки, тканей влагалища, тканей матки, тканей предстательной железы, тканей яичка, почки, мочевого пузыря, пунктатов и отпечатков биоптатов опухолей забрюшинного пространства.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОМЛ при проведении пункции с получением экссудата (жидкого биологического материала) выполнение дополнительных исследований для дифференциальной диагностики специфического лейкозного, инфекционного и иного типа поражения [1, 2, 7]:
 - При исследовании спинномозговой жидкости (ликвора):

- Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)
- Определение крови в спинномозговой жидкости
- Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости
- Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости
- Тесты на аномальный белок в спинномозговой жидкости
- Определение концентрации водородных ионов (pH) в спинномозговой жидкости
- Исследование уровня хлоридов в спинномозговой жидкости
- Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы
- Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на неспорообразующие анаэробные микроорганизмы
- Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2)
- Определение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в спинномозговой жидкости методом ПЦР
- При цитозе ≥ 5 /мкл выполнять цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости. Рекомендуется с целью повышения точности анализа использовать для приготовления цитологических препаратов ликвора цитологическую центрифугу
- При исследовании плевральной жидкости
 - Микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата плевральной жидкости
 - Исследование уровня белка в плевральной жидкости
 - Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы
- При исследовании лаважной или асцитической жидкости
 - Цитологическое исследование лаважной жидкости
 - Микроскопическое исследование лаважной жидкости
 - Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы
 - Микроскопическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные)

- Молекулярно-биологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
- Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР
- Определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование

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

***Комментарии:** наиболее часто выполняется биопсия очага поражения кожи, костного мозга (трепанобиопсия), лимфоузла. Однако по показаниям может выполняться биопсия любого органа и ткани, в том числе, слизистой полости рта, слизистой оболочки полости носа, тканей легкого, опухоли средостения, селезенки, печени, пищевода, желудка, толстой кишки, молочной железы, кости, женских половых органов, предстательной железы, мужских половых органов, мочевого пузыря, почки, тканей забрюшинного пространства.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОМЛ на любом этапе диагностики и лечения по показаниям выполнять исследование кала на скрытую кровь для исключения кишечного кровотечения как осложнения цитопении при ОМЛ [1, 2, 7].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам, которые потенциально могут рассматриваться как кандидаты на выполнение алло-ТГСК, после достижения 1-й ремиссии ОМЛ, а также их сиблингам определение HLA-антигенов в целях поиска потенциального донора с консультацией в трансплантационном центре для определения целесообразности и возможности выполнения алло-ТГСК [1, 2, 7, 8].

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

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОМЛ до начала специфической терапии и в ходе лечения с частотой от 1 раза в неделю до ежемесячного (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в

любой момент в течение всего периода лечения регистрация, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных для выявления и/или мониторинга нарушений проводимости импульсов в сердечной мышце [1, 7, 39].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОМЛ до начала специфической терапии и в ходе лечения с частотой от 1 раза в неделю до ежемесячного (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение эхокардиографии для оценки функционального состояния сердечной мышцы [1, 39].

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

Комментарии: рутинно применяется регистрация электрокардиограммы, при наличии клинических показаний также проводятся регистрация электрической активности проводящей системы сердца, холтеровское мониторирование сердечного ритма, мониторирование электрокардиографических данных, кардиотокография плода.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОМЛ до начала специфической терапии и в ходе лечения с частотой от 1 раза в 2–3 недели до 1 раза в 2–3 месяца (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение компьютерной томографии (КТ) головного мозга без контраста для выявления и/или мониторинга изменений в структурах головного мозга [1, 2, 8, 40–42].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОМЛ до начала специфической терапии и в ходе лечения с частотой от 1 раза в 2–3 недели до 1 раза в 2–3 месяца (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение рентгенографии и/или КТ органов грудной клетки для выявления изменений легочной ткани и органов средостения [1, 2, 7, 8, 17, 40–42].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОМЛ на любом этапе ведения с подозрением на наличие экстрамедуллярных очагов выполнение КТ и/или магнитно-резонансной томографии с контрастированием, вовлеченных в опухолевый процесс регионов для уточнения распространенности заболевания или диагностики экстрамедуллярного рецидива [1, 2, 8, 40–42].

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

Комментарии: наиболее часто проводятся МРТ-исследования костной ткани, головного мозга с контрастированием, спинного мозга с контрастированием, органов малого таза, позвоночника с контрастированием; и КТ-исследования лицевого отдела черепа, позвоночника, придаточных пазух носа, гортани, верхних дыхательных путей и шеи, КТ- ангиография одной анатомической области, органов малого таза у женщин, органов таза у мужчин, головного мозга, органов брюшной полости, органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, забрюшинного пространства

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОМЛ до начала специфической терапии и в ходе лечения с частотой от 1 раза в 2–3 недели до 1 раза в 2–3 месяца (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения для определения объема опухолевой массы, диагностики и мониторинга сопутствующей патологии выполнение ультразвукового исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексного) с определением размеров печени, селезенки и внутрибрюшных лимфатических узлов, а также оценка состояния органов брюшной полости и выполнение УЗИ органов малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин [1, 2, 40].

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

Комментарии: также при наличии клинических показаний на любом этапе диагностики и лечения ОМЛ выполняется УЗИ иных анатомических областей (наиболее часто – УЗИ мягких тканей, сустава, лимфатических узлов, плевральной полости, средостения, доплерография сосудов (артерий и вен) верхних конечностей, сосудов (артерий и вен) нижних конечностей, толстой кишки, матки и придатков трансабдоминальное, исследование матки и придатков трансвагинальное, молочных желез, щитовидной железы и паращитовидных желез, паращитовидных желез, почек и надпочечников, мочевыводящих путей, забрюшинного пространства)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОМЛ на любом этапе диагностики и лечения при наличии клинических показаний проведение необходимых инструментальных исследований (ларингоскопия, бронхоскопия, трахеоскопия, торакоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, цистоскопия и других) для уточнения типа поражения и контроля лечения [1, 2, 7].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** беременным женщинам выполнять полный объем инструментальных диагностических исследований при ОМЛ, как и у не беременных (см. клинические руководства по ведению беременных пациенток) [1, 43].

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

Комментарий: В диагностических целях при беременности целесообразно применение магнитно-резонансных методов исследования, а также УЗИ, в том числе легочной ткани. Нежелательно выполнение стандартных рентгенологических методов обследования при беременности в связи с возможностью отрицательного воздействия рентгеновских лучей на плод [44].

- **Рекомендуется** беременным женщинам в ходе ХТ регулярно выполнять ультразвуковое исследование матки и плода и фетальную кардиотокографию плода [1, 42].

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

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** женщинам репродуктивного возраста выполнение теста на беременность в целях выявления возможной беременности и принятия решения о необходимости модификации диагностического алгоритма и терапии [1, 7, 43].

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

- **Рекомендуются** всем пациентам с ОМЛ при наличии показаний и определении сопутствующей патологии (с коморбидностью, которая может повлиять на выбор программы противоопухолевой терапии), на любом этапе диагностики и лечения прием (осмотр, консультация) соответствующего врача-специалиста (врача-хирурга,

врача-сердечно-сосудистого хирурга, врача-кардиолога, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-уролога, врача-нефролога, врача-колопроктолога, врача-эндокринолога, врача-пульмонолога, врача-фтизиатра, врача-гастроэнтеролога, врача-дерматовенеролога, врача-стоматолога-терапевта, врача-стоматолога-хирурга, врача-травматолога-ортопеда, врача-психиатра и др. - первичный и повторный), всем женщинам – прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный [1].

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

- Всем пациентам с ОМЛ с учетом возможной интенсивной трансфузионной / гемотрансфузионной терапии перед началом и в процессе лечения **рекомендуется** осмотр (консультация) врачом-анестезиолога-реаниматологом первичный для оценки сосудистого доступа и при показаниях установления центрального венозного катетера [1].

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

- Всем пациентам с ОМЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, при подозрении на развитие инфекционного осложнения **рекомендуется** выполнение диагностических исследований для уточнения локализации инфекции, типа возбудителя инфекции, динамического контроля в процессе лечения (см. разделы 7.8-7.10) [45-47].

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

Комментарии: инфекции являются одними из ведущих осложнений при лечении ОМЛ, особенно на этапах индукции и консолидации ремиссии, в период нейтропении. Инфекционные осложнения учащаются при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима.

Инфекционные осложнения у пациентов с гематологическими заболеваниями характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса, и требует применения комплекса лабораторных исследований для диагностики инфекционных осложнений и особых подходов к их терапии, которые отличаются от тактики лечения инфекционных проявлений у пациентов без онкогематологического заболевания. Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений, является нейтропения (нейтрофилы $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1,000 \times 10^9/\text{л}$),

а также темп снижения количества нейтрофилов и длительность нейтропении. Риск развития инфекций возрастает при повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III-IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК).

При ОМЛ могут развиваться различные вирусные, бактериальные, грибковые инфекционные осложнения, в том числе, оппортунистические инфекции, своевременная диагностика и лечение которых является важнейшим компонентом успешного лечения пациентов. Диагностические исследования включают необходимые исследования лучевой диагностики (КТ и магнитно-резонансная томография вовлеченных областей, в том числе, по показаниям - компьютерная томография головного мозга); эндоскопические, пункционные и биопсийные исследования (в том числе, по показаниям - бронхоальвеолярный лаваж, пункция плевральной полости, спинномозговая пункция); лабораторные исследования (в том числе, по показаниям - исследование кислотно-основного состояния и газов крови, исследование уровня прокальцитонина в крови), посевы и другие микробиологические (культуральные), молекулярно-биологические, микроскопические и иные бактериологические исследования на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (в том числе, аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы), пневмоцисты, микоплазму, легионеллу, микобактерии туберкулеза, грибы (дрожжевые и мицелильные), клостридии, и другие.

- Всем пациентам с ОМЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, по показаниям для исключения очага поражения головного мозга с патологической электрической активностью **рекомендуется** выполнение электроэнцефалографии [1].

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

- Всем пациентам с ОМЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, по показаниям для исключения очага поражения или развития осложнения **рекомендуется** выполнение рентгенографии пораженной области [1].

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

Комментарии: *наиболее часто применяется рентгенография всего черепа, в одной или более проекциях, придаточных пазух носа (в том числе, придаточных пазух носа с контрастированием), позвоночника, таза, бедренной кости, перикарда, средостения, почек и мочевыводящих путей, обзорный снимок брюшной полости и органов малого таза, а также рентгеноскопия легких.*

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

Основной принцип лечения больных ОМЛ – максимум эффективности (за счет специфичности и адекватности воздействия) при минимуме токсичности (за счет грамотной сопроводительной терапии). Долгосрочные результаты лечения ОМЛ взрослых в течение последних 20 лет, несмотря на совершенствование терапии выхаживания и использования ряда новых препаратов, принципиально не изменились. В среднем 5-летняя общая выживаемость пациентов в возрасте до 60 лет, по данным больших кооперативных исследовательских групп, составляет 35–50%, варьируя от 10 до 90%, в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухолевого клона. Доля летальных исходов, связанных с лечением, у этих пациентов составляет 3–18%. В лечении пожилых пациентов долгосрочные результаты не претерпели практически никаких изменений в течение 3 последних десятилетий, и 5-летняя выживаемость не превышает 10–12%. ОМЛ является той областью клинической гематологии, в которой продолжаются интенсивные исследования, направленные на поиск новых терапевтических возможностей [1, 2, 7, 8].

В 2017 и 2022 гг. были опубликованы Рекомендации европейских экспертов по диагностике и лечению ОМЛ [7, 9]. В течение десятка лет в США разрабатываются и постоянно обновляются рекомендации так называемой Национальной общественной противораковой сети (NCCN) [8]. В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических и эпигенетических основ развития ОМЛ, что позволило определить новые диагностические и прогностические маркеры заболевания. В классификации ВОЗ (2017, 2022) учтены генетические и молекулярные варианты ОМЛ [9]. Изданы Европейские рекомендации по оптимальной интеграции аллогенной ТКМ (алло-ТКМ) в программную терапию ОМЛ [48].

*При всех ОЛ существует несколько основных этапов терапии – индукция ремиссии, консолидация, поддерживающая терапия (см. Приложение А3.1) и профилактика нейтролейкемии для некоторых вариантов ОЛ [1,2]. Период начального лечения, целью которого являются максимально быстрое и существенное уменьшение опухолевой массы и достижение ПР, называется периодом **индукции ремиссии** (обычно 1–2 курса). Если ПР после 2 курсов индукции не достигнута, констатируется первичная резистентность (рефрактерность), и пациентам проводят терапию по программам лечения рефрактерных форм лейкемии. Сразу же необходимо подчеркнуть, что недостижение ПР после 1-го индукционного курса является достоверным фактором плохого долгосрочного прогноза ОМЛ, поэтому уже сразу после 1-го курса (при условии адекватности доз и*

длительности цитостатического воздействия) пациенты должны рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов для выполнения алло-ТКМ [1, 2, 47].

Вторым этапом терапии ОЛ является **консолидация** ремиссии (закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта). В настоящее время в большинстве случаев консолидация – наиболее агрессивный и высокодозный этап при лечении ОЛ. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток. После консолидации (обычно 1–2 курса) следует период **противорецидивного** или **поддерживающего** лечения. При разных вариантах ОЛ длительность, интенсивность и состав поддерживающей терапии различны.

Принципиальным этапом при лечении некоторых вариантов ОМЛ (промиелоцитарных с лейкоцитозом $>10 \times 10^9/\text{л}$, миеломоно- и монобластных, ОМЛ с экстрамедуллярными поражениями, ОМЛ с инициальным лейкоцитозом $30 \times 10^9/\text{л}$ и более) является **профилактика** или, при необходимости, **лечение нейролейкемии**.

Для многих пациентов с ОМЛ ключевым этапом лечения является **алло-ТГСК**. Под этим термином объединена ТГСК костного мозга, периферической крови, пуповинной (плацентарной) крови. Этот этап обладает наиболее высокой эффективностью при выполнении в период 1-й (реже 2-й) ПР ОМЛ. Результаты алло-ТГСК вне ПР крайне неудовлетворительны. Группа российских экспертов полагает, что алло-ТГСК показана всем пациентам с ОМЛ в 1-й ПР в возрасте моложе 60 лет, которым не выполнены молекулярно-генетические исследования, естественно, с учетом трансплантационных рисков и коморбидностей. Если цитогенетические и молекулярные исследования были выполнены, показания к выполнению алло-ТГСК в 1-й ПР ОМЛ рассматриваются в рамках международных критериев. Представленная в Приложении Г4 информация может служить руководством в принятии решения о выполнении ТГСК у пациента с ОМЛ в 1-й ПР. Если риск развития рецидива превышает на ХТ интегрированные риски после алло-ТГСК, решение принимается в пользу ТГСК [47].

Принципы лечения ОМЛ и протоколы определяются возрастом пациента.

3.1. Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом в возрасте 18–60 лет

- **Рекомендуется** индукционную терапию ОМЛ начинать сразу после того, как будут завершены все диагностические мероприятия. Допустимо отложить начало ХТ до получения результатов всех лабораторных исследований, что позволит более детально характеризовать заболевание и определить правильную тактику терапии [49, 50].

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

Комментарий: *отсрочка начала терапии на короткий период (5–7 дней) от начала диагностики заболевания не влияет на эффективность терапии, показатели ранней летальности, а также отдаленные результаты терапии ОМЛ.*

- **Не рекомендуется** пациентам с ОМЛ начинать немедленно проведение цитостатической терапии, если у пациента имеется:
 - тяжелая застойная сердечная недостаточность (фракция выброса менее 50%), нестабильная стенокардия, грубые нарушения ритма и проводимости с нестабильностью гемодинамики, острый инфаркт миокарда (анамнез менее 1 месяца);
 - почечная недостаточность (показатель сывороточного креатинина $>0,2$ ммоль/л (или >200 мг/мкл), за исключением случаев, обусловленных лейкоемической инфильтрацией почек);
 - печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лейкоемической инфильтрацией органа), острый вирусный гепатит В или С;
 - тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность – одышка >30 дыхательных движений в минуту, артериальная гипоксемия <80 мм рт. ст., при этом следует иметь в виду, что, если в течение 2–3 дней не удастся стабилизировать состояние пациента, курс ХТ должен быть начат, поскольку нередко диагностируется исходное поражение легочной ткани лейкоемическими клетками, и без специфической терапии шансы на излечение пневмонии чрезвычайно малы);
 - сепсис (при нестабильности гемодинамики); только высокая лихорадка без характерных признаков сепсиса не может служить поводом к отсрочке ХТ;
 - угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечный тракт, профузное маточное, кровоизлияние в головной мозг);
 - тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром и другие проявления продуктивной симптоматики);
 - физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (показатель общего белка <35 г/л);
 - декомпенсированный сахарный диабет (уровень глюкозы крови >15 ммоль/л);
 - неконтролируемое течение сопутствующего онкологического заболевания [1].

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

Комментарий: если на момент поступления у пациента было одно из вышеуказанных состояний, но его в результате интенсивного симптоматического лечения удастся купировать или контролировать, то пациенту по истечении 3–7 дней может быть начата цитостатическая ХТ. Если в ходе симптоматического лечения сопутствующей патологии отмечается прогрессирование ОМЛ в виде увеличения числа лейкоцитов, процентного содержания бластных клеток в периферической крови или исходно уровень лейкоцитов составляет $100 \times 10^9/\text{л}$ и более, целесообразно к терапии осложнений добавить #гидроксикарбамид** в дозе 100 мг/кг в день [50, 51] и/или лейкоцитаферезы и, в случае необходимости, для профилактики тумор-лизис-синдрома выполнить плазмаферез. Если состояние пациента вследствие крайне тяжелых осложнений, связанных с заболеванием, или вследствие тяжелой сопутствующей патологии не удастся стабилизировать в течение максимум 7 дней, допускается рассмотреть вопрос о паллиативном цитостатическом воздействии (например, цитарабин** в малых дозах).

- **Рекомендуется** всем пациентам, которым возможно проведение интенсивной ХТ, выполнение 1-го курса индукции по схеме «7 + 3» [52, 53]. Пациентам с экспрессией CD33 из группы благоприятного и промежуточного молекулярно-генетического риска при отсутствии мутации FLT3 возможно включение в схему «7+3» гемтузумаба озогамидина (Приложение А3.1) [54-56]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: Включение в программы химиотерапии гемтузумаба озогамидина наиболее оправдано при CBF-ОМЛ и ОМЛ с мутированным NPM1, то есть благоприятных вариантах ОМЛ. 7-дневное введение цитарабина** может быть выполнено в дозе 100–200 мг/м² либо 2 раза в сутки (по 100 мг/м²) как короткая инфузия, либо в виде непрерывной внутривенной (в/в) инфузии (200 мг/м²) в сочетании с 3-дневным введением антрациклинов и родственных соединений в виде короткой инфузии (даунорубицин** в дозе как минимум 60 мг/м² или идарубицин** в дозе 12 мг/м², или #митоксантрон** в дозе 10 мг/м²). Выбор конкретного препарата (даунорубицин**, идарубицин** или митоксантрон**) существенно не влияет на конечные результаты. Доксорубицин** не применяется при проведении курса «7+3» в индукции ремиссии ОМЛ. Гемтузумаб озогамидин в сочетании с «7+3» вводится внутривенно один раз в день в 1, 4, 7 дни курса в дозе 3 мг/м² (максимум

один флакон 5 мг). Возможен альтернативный режим введения гемтузумаба озогамидина: в дозе 3 мг/м² (максимум один флакон 5 мг) внутривенно однократно в один из первых 4-х дней курса «7+3» (день 1, или день 2, или день 3, или день 4 (Приложение А3.1) [54-57, 58-60].

- **Не рекомендуется** использовать цитарабин** в высоких дозах в индукционных курсах при ОМЛ [55, 61].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: с учетом отсутствия данных о повышении частоты достижения ремиссии при достоверно более высокой токсичности лечения. Это возможно только в рамках клинических исследований.

Рекомендуется всем пациентам, которым возможно провести интенсивную ХТ, и которым выполнено 1 или 2 курса ХТ индукции ремиссии (в зависимости от того, после какого курса – 1-го или 2-го – достигается ПР), проведение 2–3 курсов консолидации высокими/средними дозами цитарабина** в качестве монотерапии или в сочетании с антрациклинами и родственными соединениями и/или #флударабином** [53].

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

- Рекомендуется включение Гемтузумаба озогамидина в схему консолидации высокими/средними дозами цитарабина**. Применение Гемтузумаба озогамидина во второй индукции (т.е. в случае недостижения ремиссии после первого курса «7+3» с Гемтузумабом озогамидином) не рекомендуется (см. Приложение А3.1) [54-56].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: возможные варианты дозирования #цитарабина** при проведении курсов консолидации ремиссии – 1 г/м², или 1,5 г/м², или 3 г/м² 2 раза в день в 1, 3, 5-й дни (дозировки 1,5 и 1 г/м² – вне зарегистрированных показаний). В настоящее время существуют некоторые разногласия в рекомендациях дозирования цитарабина** европейскими и американскими исследователями. Европейские исследователи пришли к единому мнению о том, что оптимальной дозой #цитарабина** в курсах консолидации является 1–1,5 г/м² [7], а американские исследователи в рекомендациях NCCN оставляют дозу 1,5–3 г/м² [8]. Гемтузумаб озогамидин в сочетании с высокими/средними дозами цитарабина** вводится в дозе 3 мг/м² (максимум один флакон 5 мг) однократно в первый

день цикла [54-56]. Если нет возможности выполнить высокодозную консолидацию, как дополнительный вариант может рассматриваться выполнение еще 2 курсов консолидации «7+3» с идарубицином** или #митоксантроном** в индукционных дозах без Гемтузумаба озогамидна из-за возможной сочетанной токсичности с антрациклинами и родственными соединениями (см. Приложение А3.1).

Рекомендуется всем пациентам с миеломонобластным (М4) и монобластным (М5) вариантами ОМЛ, при всех формах ОМЛ с лейкоцитозом в дебюте заболевания выше $30 \times 10^9/\text{л}$ и/или наличием экстрамедуллярных образований, а также при миелоидной саркоме выполнять профилактику нейрорлейкемии – спинномозговые пункции с интратекальным введением стандартного набора препаратов (#метотрексат** вводится в дозе $12,5 \text{ мг/м}^2$, максимальная доза — 15 мг, концентрация его в растворе должна быть 1,5 мг/мл, то есть объем раствора должен составлять 10 мл; цитарабин** 20 мг/м^2 , объем раствора должен составлять 3 мл; #дексаметазон** 4 мг, объем раствора должен составлять 3 мл) (см. Приложение А3.6) [1, 2, 62].

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

Комментарий: Основной этап профилактики – 5 спинномозговых пункций в период индукции/консолидации ремиссии и далее еще 3 пункции каждые 3 мес. в ходе поддерживающей терапии – итого всего 8 спинномозговых пункций с интратекальным введением 3 препаратов. Зарубежные исследователи не рекомендуют выполнять профилактику нейрорлейкемии у пациентов без неврологической симптоматики, однако российские исследователи считают профилактику нейрорлейкемии обязательным этапом лечения ОМЛ в вышеописанных ситуациях.

Рекомендуется всем пациентам при диагностике нейрорлейкемии проведение терапии нейрорлейкемии – выполнение спинномозговых пункций с интратекальным введением стандартного набора препаратов (#метотрексат** вводится в дозе $12,5 \text{ мг/м}^2$, максимальная доза — 15 мг, концентрация его в растворе должна быть 1,5 мг/мл, то есть объем раствора должен составлять 10 мл; цитарабин** 20 мг/м^2 , объем раствора должен составлять 3 мл; #дексаметазон** 4 мг, объем раствора должен составлять 3 мл) с интервалом каждые 3 дня. После нормализации показателей ликвора должно быть сделано минимум 3 пункции с таким же интервалом между введениями, в дальнейшем пункции выполняют перед каждым курсом запланированного протокола [1, 2, 62].

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

- **Рекомендуется** при развитии у пациента после 1-го индукционного курса жизнеугрожающих осложнений, потребовавших реанимационных мероприятий (септический шок, инфаркт миокарда, миокардит и др.), или тяжелого инвазивного микоза временно (до реабилитации пациента) заменить курсы (1–2) интенсивной индукции/консолидации курсами #цитарабином** в малых дозах, или сочетанием малых доз цитарабина** с идарубицином** и #децитабином либо #азацитидином**, или венетоклаксом** -содержащие комбинации (см. Приложение А3.1) [8, 61, 63, 64, 65-67, 68].

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

Комментарий: после выполнения 1–2 курсов цитарабином** в малых дозах и купирования всех осложнений целесообразно вернуться к высокодозной консолидации в объеме минимум 2 курсов. Цитарабин** в малых дозах может остаться основной терапией в течение 3 лет только у пациентов с острым эритроидным лейкозом и мегакариобластным лейкозом.

- **Рекомендуется** пациентам с ОМЛ в возрасте 18–60 лет, которым невозможно проведение интенсивной ХТ в связи с наличием сопутствующих заболеваний или при выявлении неблагоприятных цитогенетических аномалий (комплексный или моносомный кариотип, вовлечение гена *MECOM*, del(5q) или потеря (5q) из-за несбалансированной транслокации, -7 или del(7q) или потеря (7q) из-за несбалансированной транслокации, del(11q), del(12p) или потеря (12p) из-за несбалансированной транслокации, -13 или del(13q), del(17p) или потеря (17p) из-за несбалансированной транслокации, idic(X)(q13)), либо установленном диагнозе ОМЛ, связанный с миелодисплазией по данным анамнеза (то есть с предшествующим анамнезом МДС или цитопенией, длительностью более 3 месяцев), а также при ОМЛ, развившимся после проведения химио-, лучевой терапии по поводу другой опухоли в качестве терапии выбора проведение терапии венетоклаксом** в сочетании с азацитидином**, децитабином или малыми дозами цитарабина** (см. Приложение А3.1) [8, 69, 70, 67, 68, 71].

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

Комментарий: терапию венетоклаксом** в дозе 400–600 мг проводят в сочетании с азацитидином** 75 мг/м² в течение 7 дней, децитабином 20 мг/м² 5 дней или малыми дозами #цитарабина** 20 мг/м²/сутки 10 дней (см. Приложение А3.1). Необходима

коррекция дозы венетоклакса** при сочетанном применении препаратов-ингибиторов СУР3А (в соответствии с инструкцией к препарату). В целях профилактики массивного цитолиза опухоли предусмотрено ступенчатое повышение дозы венетоклакса** в начале его приема с приостановкой терапии до разрешения симптоматики при появлении клинически значимых лабораторных/клинических признаков синдрома лизиса опухоли.

- **Рекомендуется** у пациентов с ОМЛ с мутациями *FLT3* добавление к программе лечения, начиная с индукции, препаратов *FLT3*-ингибиторов (ингибиторов протеинкиназы) – мидостаурина** или #сорафениба** [8, 72].

#Сорафениб Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) и мидостаурин** С (уровень достоверности доказательств – 5), соответственно.**

Комментарий: режим дозирования мидостаурина: 50 мг 2 раза в день внутрь 8–21-й дни курса одновременно с индукционной терапией «7 + 3» и 4 консолидирующими курсами цитарабином** в высоких дозах с последующей поддерживающей терапией мидостаурином** 50 мг 2 раза в день в течение как минимум 1 года. Поддерживающая терапия мидостаурином** предусматривается и после выполнения алло-ТГСК. Длительность поддерживающей терапии мидостаурином** может быть увеличена до 2х лет, независимо от того выполнена ли или нет алло-ТГСК.

Режим дозирования #сорафениба** у молодых пациентов: 400 мг 2 раза в день внутрь 10–19-й дни каждого индукционного курса; далее – 400 мг 2 раза в день, начиная с 8-го дня каждого курса консолидации, далее – поддерживающая терапия #сорафенибом** 400 мг 2 раза в день в течение как минимум 1 года (независимо от того выполнена алло-ТГСК или нет).

Режим дозирования #сорафениба** у пожилых пациентов: 400 мг 2 раза в день внутрь 1–7-й дни каждого индукционного курса; далее – 400 мг 2 раза в день внутрь 1–28-й дни два 28-дневных курса одновременно с 2 курсами консолидации средними дозами цитарабина** (2 г/м²/сутки, 1-й и 5-й дни 28-дневного курса), далее – поддерживающая терапия #сорафенибом** 400 мг 2 раза в день внутрь в течение года.

- **Рекомендуется** пациентам с ОМЛ, достигшим ПР после индукционной терапии, которые не являются кандидатами на выполнение алло-ТГСК, проведение поддерживающей терапии (см. Приложение А3.1) [73, 74].

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

Комментарий: поддерживающая цитостатическая, гипометилирующая или таргетная терапия (в зависимости от того, по какой программе пациенту была проведена индукция и консолидация ремиссии ОМЛ) должна выполняться в течение как минимум 1 года от начала лечения (4 курса индукции/консолидации и 6 курсов поддерживающей терапии) или в течение 2 лет от начала терапии (4 курса индукции/консолидации и 9–12 курсов поддерживающей терапии) (см. Приложение А3.1).

- **Не рекомендуется** у пациентов с ОМЛ выполнение аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК)/аутологичной ТКМ [1].

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

Комментарий: рядом зарубежных исследователей ауто-ТГСК рассматривается в качестве опции постиндукционной терапии у пациентов группы промежуточного риска в случае достижения МОБ-негативной ремиссии ОМЛ [73]. Однако российской группой экспертов выполнение ауто-ТГСК не рассматривается в качестве варианта постремиссионного лечения пациентов с ОМЛ в связи с тем, что ауто-ТГСК может стать этапом терапии только при условии абсолютно адекватно выполненного индукционного и консолидирующего лечения и обязательного отслеживания МОБ. Ее можно рекомендовать только в рамках клинических исследований.

- **Рекомендуется** пациентам, достигшим ПР после индукционного этапа лечения, консультация в трансплантационном центре в течение 3 месяцев от момента достижения ПР для решения вопроса о возможности и целесообразности выполнения алло-ТКМ/алло-ТГСК [1, 2].

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

- **Рекомендуется** выполнение алло-ТКМ/алло-ТГСК в 1-й ПР ОМЛ как этапа постремиссионной терапии пациентам групп высокого и промежуточного риска с нормальным кариотипом и неблагоприятными молекулярными маркерами либо пациентам, которым при установлении диагноза не выполнены цитогенетические и молекулярно-генетические исследования, а также пациентам группы благоприятного риска, у которых ПР была получена не после 1-го курса индукции, либо в случаях персистенции МОБ [75].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Для пациентов из группы высокого риска, в том числе с FLT3-ITD, алло-ТГСК следует рассматривать как обязательный этап лечения. Именно для этой группы пациентов крайне важно выполнение HLA-типирования пациента до начала 1-го индукционного курса, а после достижения 1-й ПР – начало поиска потенциальных доноров. Однако эту рекомендацию ограничивает несколько факторов: возраст, соматический статус пациента, наличие донора и организационная возможность выполнить процедуру алло-ТГСК. Если риск развития рецидива превышает на ХТ интегрированные риски после алло-ТГСК, то решение принимается в пользу ТГСК.

Интегрированные риски, связанные с трансплантационной летальностью, приведены в Приложении Г4. Для окончательного решения этого вопроса необходимо направить пациента на консультацию в трансплантационный центр.

- **Не рекомендуется** выполнение алло-ТКМ/алло-ТГСК в период 1-й ПР ОМЛ пациентам из группы благоприятного цитогенетического риска [73].

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

Комментарий: за исключением случаев ОМЛ с $t(8;21)$ и с $inv16$ с персистенцией МОБ на высоком уровне, для которых алло-ТГСК является оптимальным вариантом. Алло-ТГСК рекомендуется также пациентам с ОМЛ с нормальным кариотипом и благоприятным молекулярным профилем, но с гиперлейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и/или наличием лейкемидов и при диагностике ОМЛ на фоне беременности.

- **Рекомендуется** у пациентов с вторичным ОМЛ придерживаться алгоритма выбора терапевтической тактики как при впервые диагностированном ОМЛ [76].

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

Комментарий: выбор тактики лечения вторичного ОМЛ должен проводиться с учетом цитогенетического варианта лейкоза, типа предшествующей терапии, возраста и соматического статуса пациента и наличия осложнений. В случае доступности HLA-совместимого донора пациент должен быть ориентирован на проведение алло-ТГСК.

- **Рекомендуется** пациентам из группы неблагоприятного прогноза ОМЛ (по данным цитогенетического исследования или с ОМЛ, связанным с миелодисплазией, либо при вторичном ОМЛ – см. Приложения Г1, Г2) в качестве 1-го курса или, особенно при неэффективности стандартной индукционной ХТ, вне зависимости от возраста выполнение комбинированной низкодозной ХТ с использованием азациитидина**

либо децитабина, или венетоклакса** в сочетании с азацитидином** (см. Приложение А3.1) [8, 66-68, 71, 77-79].

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

Комментарий: при достижении ПР в случае доступности HLA-совместимого донора пациент должен быть ориентирован на проведение алло-ТГСК в максимально короткие сроки от момента достижения ремиссии.

- **Рекомендуется** у пациентов с ОМЛ после алло-ТГСК в случае развития гипофункции трансплантата рассмотреть возможность проведения терапии гипофункции трансплантата с использованием селектированных донорских CD34+-клеток (КА 2019-47-13) [80].

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

3.2. Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы (>60 лет)

Выделяют 3 основных «технологии» лечения ОМЛ у пациентов старше 60 лет. Первый подход – интенсивная ХТ, подобная таковой у молодых, представляющая собой в большинстве случаев сочетание цитарабина** с антрациклинами и родственными соединениями и направленная на достижение ПР. Алло-ТГСК является оптимальной постремиссионной опцией в рамках этой концепции. Второй подход – низкоинтенсивная терапия, в частности применение низкодозного цитарабина**, эффективность которого, по крайней мере, у пациентов в возрасте 70 лет и старше, можно повысить с помощью пролонгированного использования в течение 28 дней, и аналоги пириимидина (азацитидин**, децитабин), том числе в сочетании с венетоклаксом**. Третий выбор – симптоматическая (сопроводительная) терапия, направленная на уменьшение клинической симптоматики и улучшение качества жизни [1, 2, 7, 8]. Оценка возможности проведения того или иного варианта терапии ОМЛ у пациента старше 60 лет должна строиться на основании учета возраста пациента, объективного определения тяжести состояния, цитогенетического и молекулярно-генетического вариантов заболевания и анализа сопутствующей патологии.

- **Рекомендуется** пациентов с ОМЛ в возрасте старше 60 лет рассматривать в качестве кандидатов на выполнение стандартных программ интенсивного лечения («7+3»), если это позволяет тяжесть их состояния (см. Приложение А3.1) [1, 2].

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

Комментарий: выбор конкретного препарата из группы антрациклинов и родственных соединений (даунорубицин**, идарубицин** или митоксантрон**) существенно не влияет на конечные результаты [81]. Стандартной считается доза даунорубицина** 60 мг/м² [82].

- **Рекомендуется** для пациентов с ОМЛ старше 65 лет проведение низкоинтенсивной терапии: малые дозы #цитарабина** 10 мг/м²/сутки 28 дней с интервалом 28–30 дней либо монотерапия азациитидином**, или комбинированная терапия цитарабином** в малых дозах в сочетании с идарубицином** и азациитидином** либо децитабином (см. Приложение А3.1), или азациитидином** либо децитабином в сочетании с #венетоклаксом** [8, 63, 65-69, 71, 83, 84].

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

Комментарий: кандидатами для низкоинтенсивной терапии также являются пациенты в возрасте от 60 лет и старше с плохим соматическим статусом, наличием коморбидностей или дисфункцией органов.

- **Не рекомендуется** проведение курса цитарабина** в малых дозах пациентам с ОМЛ старше 60 лет из группы неблагоприятного прогноза (комплексный кариотип, -7, inv3 и т.д.; см. приложения Г1, Г2) [85, 86].

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

Комментарий: для этой группы пациентов в качестве низкодозного цитостатического воздействия предпочтительной является гипометилирующая терапия в сочетании с венетоклаксом** [69] или же применение комбинированной терапии цитарабином** в малых дозах в сочетании с азациитидином** и идарубицином** (см. Приложение А3.1).

- Для пациентов с ОМЛ старше 60 лет **можно рекомендовать** в качестве терапии выбора проведение терапии азациитидином** в сочетании с венетоклаксом**, в некоторых случаях - монотерапию азациитидином** (см. Приложение А3.1) [67, 69, 87].

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

- Для пациентов с ОМЛ старше 65 лет можно **рекомендовать** в качестве терапии выбора проведение монотерапии децитабином (см. Приложение А3.1) [84].

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

Комментарий: терапия децитабином в дозе 20 мг/м² 5 дней в/в с интервалом 28 день.

- Для пациентов с ОМЛ старше 60 лет можно **рекомендовать** проведение терапии венетоклаксом** в сочетании с азациитидином** или децитабином, или цитарабином** в малых дозах [8, 64, 67, 69, 71].

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

Комментарий: терапия азациитидином** в дозе 75 мг/м² 7 дней п/к, децитабином 20 мг/м² 5 дней в/в или малыми дозами цитарабина** 20 мг/м²/сутки 10 дней п/к с венетоклаксом** 400–600 мг до развития непереносимости или прогрессирования заболевания (см. Приложение А3.1).

- **Рекомендуется** выполнение алло-ТКМ/алло-ТГСК в 1-й ПР ОМЛ как этапа постремиссионной терапии всем пациентам старше 60 лет [8].

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

3.3. Терапия рецидивов и резистентных форм острого миелоидного лейкоза

К сожалению, у большинства пациентов (60–70%), у которых достигнута ПР ОМЛ, в течение 3 лет развивается рецидив заболевания. В целом прогноз у пациентов при развитии рецидива неблагоприятен и терапевтических подходов крайне мало. Долгосрочная выживаемость зависит от возможности достижения повторной ремиссии и выполнения ТГСК в качестве консолидации. Пациенты с очень ранним рецидивом (длительностью ремиссии менее полугода), неблагоприятными цитогенетическими аномалиями и старшего возраста имеют плохой прогноз [1, 7]. Из-за неблагоприятного прогноза пациентов в рецидиве необходимо оценивать, насколько терапия может быть выполнена у конкретного пациента. Оценка перспективы долгосрочной выживаемости может быть сделана на основе прогностического индекса рецидива [88] (Приложение Г5). Прогностический индекс можно использовать при определении лечебной тактики у конкретного пациента: 1) проведение терапии, направленной на «излечение» с

использованием ТГСК; 2) включение в клиническое исследование по применению новых лекарственных препаратов; 3) паллиативная терапия.

В рекомендациях NCCN, которых придерживаются и российские эксперты, используется более простой принцип определения прогноза ОМЛ после развития рецидива: если рецидив ранний (продолжительность ПР менее 12 месяцев) – прогноз неблагоприятный, поздний (продолжительность ПР 12 месяцев и более) – прогноз более благоприятный [8]. Оба подхода (прогностический индекс и деление рецидивов на ранние и поздние) к классификации рецидива ОМЛ используются в российских исследовательских центрах.

- **Рекомендуется** пациентам при констатации первичной резистентности ОМЛ проведение терапии по программам лечения рефрактерных форм и рецидивов ОМЛ (см. Приложение А3.1) [89].

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

Комментарий: терапия цитарабином** в высоких дозах (если его не применяли в 1-й линии индукции) в сочетании с антрациклинами и родственными соединениями может рассматриваться в качестве индукции ремиссии перед алло-ТГСК. Для улучшения результатов ТГСК у пациентов с рефрактерными ОМЛ используют режимы кондиционирования – последовательное применение интенсивной ХТ и через 3 дня – режим кондиционирования пониженной интенсивности с последующей алло-ТГСК (так называемый протокол FLAMSA-RIC) и в дальнейшем – профилактическое использование трансфузий донорских лимфоцитов и/или терапия азациитидином**.

- **Рекомендуется** пациентам при недостижении ПР после 1-го индукционного курса руководствоваться в выборе 2-го индукционного курса клинической ситуацией. Возможны 3 варианта: 1) повторение курса, аналогичного 1-му; 2) изменение интенсивности ХТ-воздействия – выполнение высокодозного курса ХТ (FLAG-Ida, НАМ, МЕС и др.); 3) или низкодозного курса ХТ: а) #цитарабином** в малых дозах (10 мг/м^2 2 раза в день п/к 28 дней) в сочетании с азациитидином** и идарубицином** или без них, б) венетоклаксом** в сочетании с азациитидином** или децитабином (см. Приложение А3.1) [1, 7, 8, 63, 65-68, 71, 90-94].

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

Комментарий: повторение индукционного курса ХТ целесообразно при снижении на 25%, в сравнении с исходными показателями, числа бластных клеток в миелограмме. В

случае прогрессирования заболевания (сохранение прежнего или увеличение процента бластных клеток, появление ранее не выявляемых экстрамедуллярных очагов) в качестве 2-го индукционного курса целесообразно выполнение курса ХТ цитарабином** в высоких дозах в сочетании с новыми антрациклинами и родственными соединениями (см. Приложение А3.1).

В ряде случаев как 2-я линия терапии ОМЛ при первичной резистентности может быть использована неинтенсивная терапия #цитарабином** в малых дозах (10 мг/м^2 2 раза п/к) либо в качестве монотерапии (28 дней) или в сочетании с малыми дозами антрациклинов и родственных соединений (в частности, идарубицина**) с гипометилирующей предфазой (Dec-Ida-Ara-c) либо терапия венетоклаксом** в сочетании с аналогами пиримидина (см. Приложение А3.1): 1) у тех пациентов, у которых в связи с коморбидностью или возрастом невозможно использовать высокодозный подход; 2) у пациентов с острым эритробластным и мегакариобластным лейкозами при недостижении ПР на стандартных курсах; 3) у пациентов из группы неблагоприятного молекулярно-генетического прогноза.

- **Не рекомендуется** выполнение ТГСК пациентам, у которых не достигнута ремиссия после нескольких линий индукционной терапии [95].

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

Комментарий: эти пациенты являются кандидатами на включение в клинические исследования по изучению новых лекарственных препаратов.

- **Рекомендуется** у пациентов при констатации позднего рецидива ОМЛ (продолжительность 1-й ПР более 1 года) в выборе терапевтической тактики руководствоваться информацией о ранее проведенной ХТ, на которой была получена 1-я ПР [1, 7, 8].

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

Комментарий: классическим выбором является повторение 1-й индукционной программы (см. Приложение А3.1). Также может быть использовано сочетание цитарабина** в стандартных дозах (100 мг/м^2 каждые 12 ч 7 дней подряд или 200 мг/м^2 в день непрерывно в 1–7-й дни) и идарубицина** (12 мг/м^2 1 раз в день в 1–3-й дни). Шансы достижения 2-й ПР достаточно высокие (~70%).

- **Рекомендуется** пациентам при развитии раннего рецидива ОМЛ (продолжительность 1-й ПР менее 1 года) в качестве 2-й линии терапии использовать #цитарабин** в средней (1 г/м²) [60, 96-98] или высокой (3 г/м²) дозе в сочетании с антрациклинами и родственными соединениями [89, 99, 100], либо применение #цитарабина** в малых дозах в сочетании с азацитидином** и идарубицином** или без них, а также венетоклакса** в сочетании с азацитидином** или децитабином (см. Приложение А3.1) [1, 7, 8].

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

Комментарий: для пациентов с ожидаемой избыточной токсичностью ХТ возможной опцией являются низкоинтенсивные программы лечения (см. Приложение А3.1).

- **Рекомендуется** пациентам при достижении очередной ремиссии ОМЛ в качестве консолидирующей терапии выполнение алло-ТГСК [101].

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

Комментарий: если выполнение алло-ТГСК невозможно (например, из-за отсутствия подходящего донора), ауто-ТГСК может рассматриваться в качестве 2-й линии терапии, но ее эффективность четко не определена.

- **Рекомендуется** у пациентов с тяжелым соматическим статусом, особенно в возрасте старше 45–50 лет, длительными периодами цитопении на индукционных курсах, а также при наличии неблагоприятных хромосомных аномалий проведение программы низкодозного воздействия с гипометилирующим праймингом (децитабин/азацитидин**, идарубицин**, цитарабин**), либо венетоклакс**-содержащие комбинации (см. Приложение А3.1) [102].

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

Комментарий: выполняют 2 индукционных курса и, если получена ПР, еще 2 консолидирующих. В дальнейшем осуществляют постоянную поддерживающую терапию в течение 3 лет аналогичными курсами без идарубицина**.

- **Рекомендуется** для терапии рефрактерных форм и рецидивов у пациентов с мутациями гена *FLT3* использовать ингибитор протеинкиназ гилтеритиниб (120 мг в сутки в 1 прием) либо в монотерапии, либо в комбинации с цитостатическим воздействием, или аналогами пиримидина (азацитидин** либо децитабин) и/или

венетоклаксом** до развития непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания [8, 67, 71].

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

Комментарий: Ответ на монотерапию гилтеритинибом может иметь отсроченный характер, то есть при использовании препарата в назначенной дозе до получения клинического ответа может пройти до 6 месяцев. При отсутствии ответа на лечение через 4 недели терапии доза может быть увеличена до 200 мг в сутки в один прием. При достижении второй ремиссии и невозможности проведения ТКМ терапия должна быть продолжена на протяжении 2-х лет. У пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, лечение гилтеритинибом может быть возобновлено после восстановления донорского кроветворения. Прием гилтеритиниба рекомендуется продолжать в течение 2-х лет. В случае развития осложнений суточная доза гилтеритиниба может быть снижена с 120 мг до 80 мг или с 200 мг до 120 мг. Прервать лечение гилтеритинибом следует при появлении связанных с его использованием симптомов токсичности 3 или более степени. При разрешении токсических явлений или улучшении их до степени тяжести 1 возобновить использование препарата в меньшей дозе.

Рекомендуется у пациентов с ОМЛ с мутациями гена *FLT3* или с высокой экспрессией немутированного *FLT3* (CD135) использовать ингибитор протеинкиназы #сорафениб** (800 мг/сутки в 2 приема) в комбинации с цитостатическим воздействием и с полностью трансретиноевой кислотой (#третиноин** 45 мг/м²/сутки) в качестве постоянного воздействия до прогрессирования или неприемлемой токсичности [72, 103-105].

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

Комментарий: в случае развития осложнений препараты временно отменяются и через 2–3 недели прием возобновляют в сниженной дозировке с последующим постепенным возвращением к лечебной дозе.

- **Рекомендуется** у пациентов с ОМЛ с мутациями гена *c-kit* или высокой экспрессией на бластных клетках CD117 рассмотреть возможность назначения ингибитора протеинкиназ #дазатиниба** (140 мг/сутки постоянно) к различным схемам химиотерапии (см. Приложение А3.1) [106].

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

- **Рекомендуется** у пациентов с ОМЛ из группы благоприятного цитогенетического прогноза рассмотреть возможность назначения #дазатиниба** (140 мг/сутки 14 дней с момента окончания курса ХТ) [106].

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

- **Рекомендуется** у пациентов с ОМЛ из группы высокого риска развития рецидива после алло-ТГСК рассмотреть возможность проведения курсов трансфузий лимфоцитов донора в комбинации с #азацитидином** (32 мг/сутки 1-4 дни курса каждые 28 дней) (КА 2019-47-8) [107].

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

- **Рекомендуется** пациентам при развитии рецидива ОМЛ после алло-ТГСК прекращение иммуносупрессивной терапии и проведение реиндукционного курса «7 + 3» с выполнением в период аплазии на 7-й день после курса трансфузий лимфоцитов донора [108].

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

Комментарий: *пациентам с поздним рецидивом (более 1 года после алло-ТГСК) может быть выполнена 2-я алло-ТГСК после достижения повторной ремиссии.*

3.4. Ведение пациентов с особыми ситуациями

3.4.1. Острый миелоидный лейкоз с гиперлейкоцитозом

- **Рекомендуется** при диагностике ОМЛ с гиперлейкоцитозом назначение #гидроксикарбамида** в дозе от 50 до 100 мг/кг в день (не более 3 дней) и при снижении лейкоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ начинать курс ХТ. Если число лейкоцитов в крови не уменьшается в течение 2 дней, рекомендуется начать ХТ без дальнейшего приема #гидроксикарбамида** [50, 109].

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

Комментарий: *гиперлейкоцитозом обычно считают число лейкоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$, и это состояние закономерно связано с увеличением показателя смертности в индукции*

из-за геморрагических осложнений, синдрома лизиса опухоли и инфекционных осложнений [1].

Если на фоне гиперлейкоцитоза ($>100 \times 10^9/\text{л}$) имеются очевидные признаки «лейкоцитарных стазов», наряду с назначением #гидроксикарбамида** целесообразно проведение 2–3 сеансов лейкоцитафереза. При появлении признаков тумор-лизис-синдрома на фоне цитолитического синдрома рекомендуется выполнение плазмафереза в небольшом объеме (1–1,2 л) с замещением альбумином человека** и плазмой в целях профилактики легочного дистресс-синдрома и острой почечной недостаточности. Для того чтобы избежать «обвального» цитолиза в указанной ситуации, можно сначала ввести только цитарабин** и затем выполнить плазмаферез, а введение даунорубицина** отложить на 5–7-й дни курса, а в первые дни курса выполнять плазмаферезы через 2–3 ч после введения цитарабина** или прерывая на время проведения процедуры постоянную инфузию цитарабина**. Если в схему лечения включен гемтузумаб озогамин, то введение препарата переносят на 3, 6, 9 дни курса. Если предусмотрено однократное введение Гемтузумаба озогамин, его переносят на последний день курса «7+3». Подробный терапевтический алгоритм индукции ремиссии у больных ОМЛ с инициальным гиперлейкоцитозом приведен в Приложении А3.2.

3.4.2. Миелоидная саркома

- **Рекомендуется** пациентам с верифицированной миелоидной саркомой использовать те же терапевтические подходы, что и у пациентов с ОМЛ [110].

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

Комментарий: при миелоидной саркоме показано проведение программы нейропрофилактики. Миелоидная саркома (синоним: экстрамедуллярная миелоидная опухоль, гранулоцитарная саркома, хлорома) – опухоль, состоящая из миелоидных клеток-предшественниц, возникающая в любом месте, отличном от костного мозга (наиболее часто в коже, лимфатических узлах, желудочно-кишечном тракте, костях, мягких тканях и яичках). Миелоидная саркома может развиваться *de novo*, предшествуя ОМЛ, возникать параллельно развитию ОМЛ или презентировать в качестве бластной трансформации МДС, МПЗ или МДС/МПЗ. Диагноз устанавливают на основании биопсии опухолевого образования и использования в дальнейшем цитохимических (отпечатки) и иммуногистохимических (биоптат) методов [1].

3.4.3. Лечение острого миелоидного лейкоза на фоне беременности

Лечение ОМЛ на фоне беременности проводится в стационаре мультидисциплинарной командой врачей, включающей врача-гематолога, врача-акушера-гинеколога, врача-анестезиолога-реаниматолога и имеющей возможности оказания акушерской помощи родоразрешения в экстренных ситуациях [111].

- **Не рекомендуется** пациенткам длительная отсрочка (>7 дней) начала лечения ОМЛ при установлении диагноза во время беременности в связи с возможным отрицательным влиянием задержки в начале лечения на течение ОМЛ со снижением эффективности терапии данного заболевания [111].

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

- **Рекомендуется** пациенткам при диагностике ОМЛ в течение I триместра беременности выполнить искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям в связи с повышенным риском смерти плода или спонтанных абортов у женщин, получающих химиотерапию, в первом триместре по сравнению со вторым и третьим триместрами [111].

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

Комментарий: *если женщина и ее семья настаивают на пролонгировании беременности, лечение может быть начато и в I триместре беременности.*

- **Рекомендуется** пациенткам при диагностике ОМЛ на сроке беременности 13–34 недели (после завершения I триместра беременности) проведение ХТ по программе «7 + 3» (см Приложение А3.1) на фоне беременности при условии адекватного мониторинга плода и акушерской помощи [111].

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

- **Рекомендуется** пациенткам при диагностике ОМЛ после 36-й недели выполнить родоразрешение до начала ХТ [111, 112].

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

Комментарий: *при наличии гиперлейкоцитоза родоразрешение выполняется в ходе циторедуктивной терапии.*

- **Рекомендуется** пациенткам в выборе лекарственных веществ во время беременности, в том числе противоопухолевых препаратов и антибактериальных препаратов системного действия, руководствоваться соотношением риска–пользы для матери и плода [111].

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

Комментарий: *противоопухолевые препараты рассчитываются в соответствии с выбранной программой лечения (без редукции доз) на поверхность тела пациентки до беременности с корректировкой по массе тела во время лечения. При жизнеугрожающих осложнениях у матери возможно назначение антибактериальных препаратов системного действия без учета их возможного тератогенного воздействия на плод.*

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

- **Рекомендуется** планировать срок родоразрешения с учетом дней введения противоопухолевых препаратов – не ранее чем через 2–3 недели после введения противоопухолевых препаратов – в целях уменьшения вероятности миелосупрессии у плода [112].

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

- **Рекомендуется** беременным пациенткам выполнять родоразрешение методом кесарева сечения [112].

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

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

- **Не рекомендуется** пациенткам с учетом возможности развития геморрагических и инфекционных осложнений выполнять при родоразрешении эпидуральную анестезию при тромбоцитопении $<100 \times 10^9/\text{л}$ [113].

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

- **Рекомендуется** при плановом преждевременном родоразрешении на сроке 24–35 недели проводить профилактику синдрома острого респираторного дистресса у новорожденного – в/в введение #дексаметазона** 12 мг в сутки в течение 2 дней перед родами [114].

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

3.5. Сопроводительная терапия

- **Рекомендуется** всем пациентам при проведении ХТ профилактика и лечение тошноты и рвоты в зависимости от эметогенного потенциала проводимого лечения согласно существующим профильным рекомендациям [115].

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

- **Рекомендуется** пациентам с ОМЛ после проведения курсов интенсивной полихимиотерапии, у которых ожидается длительный период нейтропении и в связи с этим высокая вероятность тяжелых инфекционных осложнений, для уменьшения длительности периода нейтропении использование колониестимулирующих факторов [116].

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

- **Не рекомендуется** всем пациентам с учетом высокой вероятности формирования резистентной микрофлоры, а также высокой частоты инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра, проведение первичной профилактики бактериальных инфекций при ОМЛ антибактериальными препаратами системного действия (селективная деконтаминация кишечника) [29, 30].

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

- **Рекомендуется** пациентам в ходе проведения интенсивной индукционной ХТ выполнение профилактики инвазивных микозов позаконазолом** в клиниках, в которых частота возникновения инвазивного аспергиллеза превышает 10% [29, 30].

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

Комментарий: *пациентам, у которых на предшествующих курсах ХТ был диагностирован инвазивный аспергиллез, проводится вторичная противогрибковая профилактика и используют тот препарат, при назначении которого было достигнуто излечение от инвазивного аспергиллеза. В большинстве случаев с этой целью применяют вориконазол**.*

- **Рекомендуется** в качестве антибиотиков 1-го этапа при фебрильной нейтропении использовать антибактериальные препараты в режиме дозирования в соответствии с зарегистрированными показаниями [30].

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

Комментарий: *модификацию антимикробной терапии проводят в соответствии с данными проведенного обследования (КТ, микробиологические исследования и т. д.). Назначение карбапенемов в качестве препаратов 1-го этапа при фебрильной нейтропении обосновано у пациентов с септическим шоком, а также в клиниках, где в этиологии инфекций преобладают энтеробактерии с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра.*

- **Рекомендуется** при наличии гуморального иммунодефицита и тяжелых инфекционных осложнений (сепсис), в том числе вирусных (цитомегаловирусная) инфекций, трансфузии препаратов в/в иммуноглобулина человека нормального** [117, 118].

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

- **Рекомендуется** выполнение трансфузии тромбоконцентратов при количестве тромбоцитов в периферической крови $<20 \times 10^9/\text{л}$ [119].

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

Комментарий: *любое проявление геморрагического синдрома (петехиальные высыпания, особенно на слизистой оболочке полости рта, лице и передней поверхности грудной клетки, любые кровотечения) и/или повышение температуры тела выше $37,5^\circ\text{C}$ даже в отсутствие явного очага инфекции требуют выполнения трансфузии тромбоконцентратов даже при количестве тромбоцитов в периферической крови $>20 \times 10^9/\text{л}$. Аналогичные показания для трансфузии тромбоконцентратов при подготовке пациента перед выполнением инвазивных процедур.*

- **Рекомендуется** пациентам при выявлении признаков аллосенсибилизации переливать концентраты тромбоцитов по подбору. В целях преодоления аллосенсибилизации можно рекомендовать и выполнение серии (не менее 4–5) плазмаферезов (0,5 объема циркулирующей плазмы за сеанс с замещением альбумином человека**) и выполнение трансфузий бóльших (12–16), чем средние (6–8) дозы тромбоконцентратов [120].

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

- **Рекомендуется** у пациентов с ОМЛ поддерживать целевые показатели гемоглобина трансфузиями эритроцитсодержащих сред на уровне не ниже 80 г/л (гематокрит не менее 20 %) [121].

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

- **Рекомендуется** при наличии нарушений плазменного гемостаза (гипо- и гиперкоагуляция) выполнение трансфузии препаратов и компонентов крови (свежезамороженная плазма и др.) [122].

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

Комментарий: *показания и объем трансфузионной поддержки определяются показателями коагулограммы и клинической ситуацией.*

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 ОМЛ не существует.

- **Рекомендуется** проведение реабилитации пациентам при возникновении осложнений после завершения программы терапии ОМЛ в рамках соответствующих нозологий [123].

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

Комментарий: *при проведении полихимиотерапии возможна кардио-, гепато-, нейро-, нефро- и другая токсичность, последствия которой могут проявляться и после ее окончания. После окончания лечения вести здоровый образ жизни, исключить инсоляцию и физиотерапевтические процедуры.*

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

Специфической профилактики возникновения ОМЛ не существует.

- **Рекомендуется** пациентам в рамках диспансерного наблюдения после окончания программы терапии ОМЛ выполнять исследование общего (клинического) анализа крови каждый месяц в течение первых 2 лет и затем – 1 раз в 2–3 месяца до 5 лет от начала лечения; выполнять пункции костного мозга в течение 1-го года 1 раз в 3 месяца, далее – 1 раз в 6 месяцев в течение 2-го года, далее – 1 раз в год до 5 лет наблюдения для контроля эффективности лечения и своевременного выявления рецидива [1].

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

Комментарий: внеплановое исследование гемограммы показано при любых изменениях в состоянии пациента. Внеплановое исследование костного мозга показано при выявлении любых изменений гемограммы. Большинство рецидивов происходят в течение 1–3 лет после окончания терапии. Стандартизованные временные точки взятия костного мозга необходимы при мониторинге МОБ.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 08.08.2024) «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 ОМЛ 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 ОМЛ 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 ОМЛ, 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 ОМЛ, 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 для плановой госпитализации:

- подозрение/установление диагноза ОЛ;
- диагностика рецидива ОМЛ;
- проведение очередного курса ХТ в условиях круглосуточного либо дневного стационара;
- проведение запланированной ТГСК;
- выполнение плановых хирургических вмешательств;
- выполнение плановых экстракорпоральных методов очищения крови и заместительной почечной терапии;
- проведение заместительной гемокомпонентной терапии.

Показания для экстренной госпитализации:

- неотложные состояния у пациентов с ОМЛ и при подозрении на ОЛ:
 - лейкоцитоз $>100 \times 10^9/\text{л}$;
 - фебрильная лихорадка и инфекционные осложнения на фоне нейтропении

после курса ХТ;

- геморрагический синдром;
- тромботические осложнения;
- необходимость проведения экстренной заместительной гемокомпонентной терапии;
- другие системные нарушения, обусловленные течением основного заболевания или развившиеся вследствие проведенного лечения.

Показания к выписке пациента из стационара:

- восстановление показателей периферической крови (уровень лейкоцитов $>1 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина $>80 \text{ г/л}$) после очередного курса ХТ;
- нормотермия в течение 3–5 суток и отсутствие неконтролируемых инфекционных осложнений в послекурсовом периоде;
- купирование геморрагических осложнений;
- купирование тромботических осложнений;
- купирование системных нарушений, обусловленных течением основного заболевания или развившихся вследствие проведенного лечения.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется 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 Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений у пациентов с лейкозом

Геморрагические проявления у пациентов с ОМЛ отличаются многообразием и могут быть обусловлены как самим заболеванием, так и его осложнениями, в том числе вследствие проведения специфической терапии, а также появиться в результате проводимой антитромботической терапии. Геморрагические проявления могут встречаться на любом этапе диагностики и лечения заболевания ОМЛ. Для предотвращения геморрагических нарушений требуется динамический лабораторный контроль за показателями периферической крови и коагулограммы, своевременное выполнение соответствующих инструментальных исследований [124, 125-127].

Особенности диагностики и лечения геморрагического синдрома у больных ОМЛ приведены в разделе «Профилактика, диагностика и лечение геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями» руководства «Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови» [128].

7.2 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений

При лейкозах, как первично, так и в процессе их химиотерапевтического и иного лечения часто возникают тромботические осложнения, требующие профилактики и терапии. Частота тромботических нарушений при опухолях системы крови различна, проведение химиотерапии увеличивает частоту тромботических осложнений практически в 2 раза с 2.21% до 4.24% относительно исходного уровня [124, 129-134].

Особенности диагностики и лечения геморрагического синдрома у больных ОМЛ приведены в разделе «Профилактика, диагностика и лечение геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями» руководства «Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови» [128].

7.3 Профилактика и лечение кардиологических осложнений у пациентов с лейкозом

Опыт длительного наблюдения и лечения пациентов с лейкозами показывает, что кардиологические проблемы не только влияют на выбор гематологической терапии и возможность ее продолжения, но и существенно влияют на качество и продолжительность жизни, поэтому вопросы сопроводительного кардиологического ведения в гематологической практике крайне актуальны и важны [129-138].

Особенности диагностики и лечения кардиальной патологии у больных ОМЛ приведены в разделе «Сопроводительная терапия у пациентов с гематологическими заболеваниями» руководства «Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови» [139].

7.4 Диагностика и лечение неврологических проявлений при лейкозе

Неврологические проявления вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы могут быть как проявлением специфического поражения нервной системы (опухолевое поражение ЦНС), так и проявлением осложнений лейкоза и его лечения (геморрагические, тромботические, токсические поражения нервной системы). Для диагностики и лечения неврологических проявлений и осложнений при лейкозе применяется комплекс неврологических исследований и терапия сообразно виду нарушения, с учетом характера основного гематологического заболевания [140-146].

Особенности диагностики и лечения неврологической патологии у больных ОМЛ приведены в разделе «Сопроводительная терапия у пациентов с гематологическими заболеваниями» руководства «Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови» [147].

7.5 Диагностика и лечение инфекционных осложнений

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении заболеваний системы крови. Наиболее высокая частота определяется у пациентов с острыми лейкозами и у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК), варьирует от 30 до 90%. Так, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами инфекционные осложнения составляют 80-90% на этапах индукции и консолидации ремиссии; у реципиентов аллогенных ТГСК – в период гранулоцитопении на этапе приживления гемопоэтических клеток (40-70%) и при развитии реакции “трансплантат против хозяина” (10-70%). Частота инфекционных осложнений выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима.

Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений у гематологических пациентов, является нейтропения (нейтрофилы $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1\,000 \times 10^9/\text{л}$), а также длительность нейтропении – частота инфекций существенно возрастает при длительности нейтропении более 10 дней. Помимо бактериальных инфекций нередко развиваются также и вирусные инфекции [29, 45, 148-155]. Кроме того, особенности иммунодефицита у пациентов с лейкозами ассоциированы с

увеличением частоты оппортунистических инфекций и прежде всего инфекционных осложнений, вызванных грибами [150, 151, 156-163].

Особенности диагностики, профилактики и лечения инфекционных осложнений у больных ОМЛ приведены в разделе «Профилактика, диагностика и лечение инфекционных

7.6 Диагностика и лечение болевого синдрома у пациентов с ОМЛ

Международная организация по изучению боли IASP определяет боль как неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах такого повреждения [122, 164–168]. Боль зачастую вызывает серьезные страдания, оказывает значительное влияние на качество жизни пациента и его семьи. Боль у гематологических пациентов достаточно распространена: может являться как проявлением самого тяжелого недуга, так и осложнением лечения. Для эффективной терапии боли необходимо определение ее причины, интенсивности, вида.

Особенности диагностики и лечения болевого синдрома у больных ОМЛ приведены в разделе «Сопроводительная терапия у пациентов с гематологическими заболеваниями» руководства «Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови» [169].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	У пациента с подозрением на ОМЛ или при первичном приеме пациента с ОМЛ выполнены сбор жалоб, анамнеза и оценка объективного статуса	Да/Нет
2	У пациента с подозрением на ОМЛ или при первичном приеме пациента с ОМЛ выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов	Да/Нет
3	У пациента с подозрением на ОМЛ получен цитологический препарат костного мозга путем пункции и выполнено цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), или, при невозможности получения аспирата, получены гистологический препарат костного мозга и выполнено цитологическое и иммуноцитохимическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга	Да/Нет
4	У пациента с подозрением на ОМЛ выполнено цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата костного мозга	Да/Нет
5	У пациента с подозрением на ОМЛ или при первичном приеме пациента с ОМЛ выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический расширенный (исследование уровня общего белка в крови, определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование уровня мочевины, креатинина, общего билирубина, натрия, калия, общего кальция, глюкозы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови)	Да/Нет
6.	У пациента с подозрением на ОМЛ выполнена спинномозговая пункция с выполнением цитологического исследования клеток спинномозговой жидкости, микроскопического исследования спинномозговой жидкости, подсчета клеток в счетной камере (определение цитоза) и общего (клинического) анализа спинномозговой жидкости	Да/Нет
7	У пациента с ОМЛ до начала специфической терапии выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или КТ органов грудной клетки и/или головного мозга	Да/Нет
8	У пациента с впервые диагностированным ОМЛ после завершения всех диагностических мероприятий проведена индукционная терапия	Да/Нет
9	У пациента с верифицированным ОМЛ, достигшего ПР после индукционного этапа терапии, выполнена программа консолидации ремиссии	Да/Нет
10	У пациента с верифицированным ОМЛ, достигшего ПР после индукционного этапа терапии, проведена консультация в трансплантационном центре в течение 3 месяцев от момента	Да/Нет

	достижения ПР для решения вопроса о возможности и целесообразности выполнения алло-ТКМ/алло-ТГСК	
11	У пациента, получающего терапию по поводу верифицированного ОМЛ, после окончания консолидации ремиссии проведено цитологическое исследование аспирата костного мозга	Да/Нет
12	У пациента, получающего терапию по поводу верифицированного ОМЛ, после завершения всей программы терапии проведено цитологическое исследование аспирата костного мозга	Да/Нет
13	У пациента с констатированным резистентным течением ОМЛ выполнена смена терапии на программу лечения резистентных форм ОМЛ	Да/Нет
14	У пациента с констатированным рецидивом проведена терапия по программе лечения рецидива ОМЛ	Да/Нет

Список литературы

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. Р. 409–502.
2. Паровичникова Е.Н. et al. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых // Программное лечение заболеваний крови, под ред. Савченко В.Г. М.: Практика, 2012. Р. 153–207.
3. Shallis R.M. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. // Blood Rev. 2019. Vol. 36. P. 70–87.
4. Arber D.A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia // Blood. American Society of Hematology, 2016. Vol. 127, № 20. P. 2391–2405.
5. Khoury J. D. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms // Leukemia, 2022. Vol. 36. P. 1703–1719.
6. Grimwade D., Hills R.K. Independent prognostic factors for AML outcome. // Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2009. P. 385–395.
7. Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel // Blood. 2017. Vol. 129, № 4. P. 424–447.
8. Pollyea D.A. et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2023 May;21(5):503-513. doi: 10.6004/jnccn.2023.0025.
9. Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood (2022) 140 (12): 1345–1377. doi.org/10.1182/blood.2022016867
10. Kulsoom B. et al. Clinical presentation of acute myeloid leukaemia - A decade-long institutional follow-up. // J. Pak. Med. Assoc. 2017. Vol. 67, № 12. P. 1837–1842.
11. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
12. Roila F. et al. Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales // Ann. Oncol. Oxford University Press (OUP), 1991. Vol. 2, № 6. P. 437–439.
13. Wass M. et al. Value of different comorbidity indices for predicting outcome in patients

- with acute myeloid leukemia // PLoS One. 2016. Vol. 11, № 10. P. e0164587.
14. Mohammadi M. et al. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study. // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. P. 850.
 15. Agis H. et al. A comparative study on demographic, hematological, and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. // Ann. Hematol. 2002. Vol. 81, № 2. P. 90–95.
 16. Avni B. et al. Clinical implications of acute myeloid leukemia presenting as myeloid sarcoma. // Hematol. Oncol. 2012. Vol. 30, № 1. P. 34–40.
 17. Döhner H. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet // Blood. Blood, 2010. Vol. 115, № 3. P. 453–474.
 18. Ku G.H. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival // Blood. 2009. Vol. 113, № 17. P. 3911–3917.
 19. Lahoti A. et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome // Cancer. 2010. Vol. 116, № 17. P. 4063–4068.
 20. Fang R.C., Aboulafia D.M. HIV infection and myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia // HIV-Associated Hematological Malignancies. 2016. P. 133–144.
 21. Freeman A.J. et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. // Hepatology. 2001. Vol. 34, № 4 Pt 1. P. 809–816.
 22. Ribas A. et al. How important is hepatitis C virus (HCV)-infection in persons with acute leukemia? // Leuk. Res. 1997. Vol. 21, № 8. P. 785–788.
 23. Rossi D. et al. Occult hepatitis B virus infection of peripheral blood mononuclear cells among treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia // Leuk. Lymphoma. 2009. Vol. 50, № 4. P. 604–611.
 24. Chen CY, Huang SY, Cheng A, et al. High Risk of Hepatitis B Reactivation among Patients with Acute Myeloid Leukemia. PLoS One. 2015;10(5):e0126037.
 25. Lam M.T. et al. Herpes simplex infection in acute myelogenous leukemia and other hematologic malignancies: a prospective study. // Cancer. 1981. Vol. 48, № 10. P. 2168–2171.
 26. Bernson E. et al. Cytomegalovirus serostatus affects autoreactive NK cells and outcomes of IL2-based immunotherapy in acute myeloid leukemia // Cancer Immunol. Res. American Association for Cancer Research Inc., 2018. Vol. 6, № 9. P. 1110–1119.
 27. Guan H. et al. Correlations between Epstein-Barr virus and acute leukemia // J. Med. Virol.

- John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 89, № 8. P. 1453–1460.
28. Elmaagacli A.H., Koldehoff M. Cytomegalovirus replication reduces the relapse incidence in patients with acute myeloid leukemia // *Blood*. American Society of Hematology, 2016. Vol. 128, № 3. P. 456–459.
 29. 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.
 30. Averbuch D. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2013. Vol. 98, № 12. P. 1826–1835.
 31. Leahy M.F., Mukhtar S.A. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. // *Intern. Med. J.* 2012. Vol. 42, № 3. P. 332–338.
 32. Olsen R.J. et al. Acute leukemia immunohistochemistry: a systematic diagnostic approach. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008. Vol. 132, № 3. P. 462–475.
 33. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). // *Leukemia*. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
 34. Ravandi F., Walter R.B., Freeman S.D. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. // *Blood Adv.* 2018. Vol. 2, № 11. P. 1356–1366.
 35. Лобанова Т.И., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Исследование минимальной остаточной болезни у пациентов с острыми миелоидными лейкозами методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (обзор литературы) // *Онкогематология*. 2018. Vol. 13, № 1. P. 83–102.
 36. Лобанова Т.И. “Клиренс опухолевого клона у пациентов с разными молекулярно-генетическими вариантами острых миелоидных лейкозов”: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.21. 2018. 166 p.
 37. Del Principe M.I. et al. Involvement of central nervous system in adult patients with acute myeloid leukemia: Incidence and impact on outcome // *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders, 2018. Vol. 55, № 4. P. 209–214.
 38. Herrmann J. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89, № 9. P. 1287–1306.
 39. Roberts A.S. et al. Extramedullary haematopoiesis: radiological imaging features //

- Clinical Radiology. 2016. Vol. 71, № 9. P. 807–814.
40. Fritz J. et al. Radiologic spectrum of extramedullary relapse of myelogenous leukemia in adults. // AJR. Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 189, № 1. P. 209–218.
 41. Arrigan M. et al. Imaging findings in recurrent extramedullary leukaemias // Cancer Imaging. 2013. Vol. 13, № 1. P. 26–35.
 42. Seegars M.B., Powell B.L., Howard D.S. Acute Myeloid Leukemia in Pregnancy // Blood. 2017. Vol. 130, № Suppl 1. P. 5035.
 43. Woitek R. et al. Radiological staging in pregnant patients with cancer // ESMO Open. 2016. Vol. 1, № 1. P. e000017.
 44. Bodey G.P., Kontoyiannis D., Keating M.J. Infections in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia // Chronic Lymphocytic Leukemia. Totowa, NJ: Humana Press, 2004. P. 343–359.
 45. 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.
 46. Cornelissen J.J. et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: An integrated-risk adapted approach // Nature Reviews Clinical Oncology. 2012. Vol. 9, № 10. P. 579–590.
 47. Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство / под ред. Е. Н. Паровичниковой, Г. М. Галстяна. М.: Практика, 2024. 512 с.
 48. Bertoli S. et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. // Blood. 2013. Vol. 121, № 14. P. 2618–2626.
 49. Sekeres M.A. et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients // Blood. 2009. Vol. 113, № 1. P. 28–36.
 50. Petti M.C. et al. High-dose hydroxyurea in the treatment of poor-risk myeloid leukemias // Ann. Hematol. 2003. Vol. 82, № 8. P. 476–480.
 51. Kimby E., Nygren P., Glimelius B. A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Acute Myeloid Leukaemia // Acta Oncol. (Madr). 2001. Vol. 40, № 3. P. 231–252.
 52. Wang J. et al. Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials Comparing Idarubicin + Cytarabine with Daunorubicin + Cytarabine as the Induction Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukaemia // PLoS One. 2013. Vol. 8, № 4. P. e60699.

53. Burnett A.K. et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: Results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients // *Blood*. 2015. Vol. 125, № 25. P. 3878–3885.
54. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR et al: Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 15:986-996, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70281-5.
55. Lambert J, Pautas C, Terré C et al.: Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. *Haematologica* 104:113-119, 2019, DOI:10.3324/haematol.2018.188888
56. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. 2-2022. [Electronic resource]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
57. Wu D. et al. Efficacy and safety of different doses of cytarabine in consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia patients: A network meta-analysis // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, № 1. P. 9509.
58. Paciucci PA, Dutcher JP, Cuttner J, et al (1987) Mitoxantrone and ara-C in previously treated patients with acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1: 565-567
59. Rodriguez-Morales A, Lopez JL, Sanchez P, et al (1991) Mitoxantrone (MTZ) and ARA-C high remission rate as first line therapy for acute myeloid leukemia (AML). *Haematologica* 76 [Suppl 4]: 127a
60. Lambert J. et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019 Jan;104(1):113-119.
61. Bashir Y. et al. Role of low dose cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia: An experience // *South Asian J. Cancer*. Medknow, 2015. Vol. 4, № 1. P. 4.
62. Fong B., Van Bendegon J.M. Lumbar puncture. *Neurologic and neurosurgical procedures* // Rechman, E.F., Simon, R.R., eds. *Emergency Medicine Procedures*. New York: McGraw-Hill, 2004. P. 859–880.
63. Ye X.-N. et al. Epigenetic priming with decitabine followed by low-dose idarubicin/cytarabine has an increased anti-leukemic effect compared to traditional chemotherapy in high-risk myeloid neoplasms. // *Leuk. Lymphoma*. 2016. Vol. 57, № 6. P. 1311–1318.
64. Wei A.H. et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37, № 15. P. 1277–1284.

65. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. Под ред. Е. Н. Паровичниковой. Том 1. – М.: Практика, 2024. – 928 с.
66. Кохно А.В. и соавт. Эффективность низкодозной терапии с гипометилирующим праймингом у больных МДС с избытком бластов (мдс-иб) и ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией (омл-мд) // Гематология и трансфузиология. 2020. №S1.
67. Pratz K. et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2024 Apr;99(4):615-624.
68. Dillon R. et al. Venetoclax combined with low dose cytarabine compared to standard of care intensive chemotherapy for the treatment of favourable risk adult acute myeloid leukaemia (VICTOR): Study protocol for an international, open-label, multicentre, molecularly-guided randomised, phase II trial. *BMC Cancer* 22, 1174 (2022).
69. DiNardo C.D. et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. // *Blood.* 2019. Vol. 133, № 1. P. 7–17.
70. Stone R.M. et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377, № 5. P. 454–464.
71. DiNardo CD et al. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020 Oct;7(10):e724-e736.
72. Röhlig C. et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): A multicentre, phase 2, randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16, № 16. P. 1691–1699.
73. Buchner T. et al. Long-term results in patients with acute myeloid leukemia (AML): The influence of high-dose AraC, G-CSF priming, autologous transplantation, prolonged maintenance, age, history, cytogenetics, and mutation status. Data of the AMLCG 1999 trial // *Blood.* 2009. Vol. 114, № 22. P. Abstract 485.
74. Соколов А.Н. et al. Долгосрочные результаты лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в многоцентровом клиническом исследовании ОМЛ 06.06 // *Клиническая онкогематология.* 2012. Vol. 5, № 1. P. 30–38.
75. Koreth J. et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: Systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2009. Vol. 301, № 22. P. 2349–2361.

76. Godley L.A., Larson R.A. Therapy-Related Myeloid Leukemia // *Semin. Oncol.* 2008. Vol. 35, № 4. P. 418–429.
77. Fenaux P. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10, № 3. P. 223–232.
78. Craddock C. et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia // *Haematologica.* 2016. Vol. 101, № 7. P. 879–883.
79. Aldoss I. et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia // *Haematologica.* Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 9. P. e404–e407.
80. Min CK, Kim DW, Lee JW, Min WS, Kim CC. Additional stem cell therapy for graft failure after allogeneic bone marrow transplantation. *Acta Haematologica.* 2000;104(4):185–92.
81. Rowe J.M. et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. // *Blood.* 2004. Vol. 103, № 2. P. 479–485.
82. Pophali P., Litzow M. What Is the Best Daunorubicin Dose and Schedule for Acute Myeloid Leukemia Induction? // *Current Treatment Options in Oncology.* 2017. Vol. 18, № 1. P. 3.
83. Medeiros B.C. et al. Randomized study of continuous high-dose Lenalidomide, sequential Azacitidine and Lenalidomide, or azacitidine in persons 65 years and over with newly-diagnosed acute myeloid leukemia // *Haematologica.* Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 1. P. 101–106.
84. He P.-F.F. et al. Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis // *Oncotarget.* Impact Journals LLC, 2017. Vol. 8, № 25. P. 41498–41507.
85. Burnett A.K. et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. // *Cancer.* 2007. Vol. 109, № 6. P. 1114–1124.
86. Cortes J.E. et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome // *Leukemia.* Nature Publishing Group, 2019. Vol. 33, № 2. P. 379–389.
87. Bell J.A. et al. Effectiveness and Safety of Therapeutic Regimens for Elderly Patients With

- Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review // Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk. 2018. Vol. 18, № 7. P. e303–e314.
88. Giles F. et al. Validation of the European Prognostic Index for younger adult patients with acute myeloid leukaemia in first relapse // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2006. Vol. 134, № 1. P. 58–60.
89. Thol F. et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia // Blood. 2015. Vol. 126, № 3. P. 319–327.
90. Pastore D. et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: Single-center experience // Ann. Hematol. 2003. Vol. 82, № 4. P. 231–235.
91. Hiddemann W. et al. High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (Ham) for the treatment of refractory acute lymphoblastic leukemia // Oncol. Res. Treat. 1987. Vol. 10, № 1. P. 11–12.
92. Herzig R. et al. High-dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 1985 Jul;3(7):992-7.
93. Marconi G. et al. MEC (mitoxantrone, etoposide, and cytarabine) induces complete remission and is an effective bridge to transplant in acute myeloid leukemia. Eur J Haematol. 2020 Jul;105(1):47-55.
94. Zhou X. et al. Epigenetic priming with decitabine followed by low dose idarubicin and cytarabine in acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndromes and higher-risk myelodysplastic syndromes: a prospective multicenter single-arm trial. Hematol Oncol. 2020 Oct;38(4):531-540.
95. Craddock C. et al. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia // Leukemia. 2011. Vol. 25, № 5. P. 808–813.
96. Galtier J. et al. Intermediate-dose cytarabine or standard-dose cytarabine plus single-dose anthracycline as post-remission therapy in older patients with acute myeloid leukemia: impact on health care resource consumption and outcomes. Blood Cancer J. 2021 Nov 13;11(11):180.
97. Ye L. et al. Intermediate dose cytarabine improves survival and relapse-free rate compared with standard-dose cytarabine as post-remission treatment for acute myeloid leukemia: A retrospection study. Medicine (Baltimore). 2021 Jan 22;100(3):e24273.
98. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines: Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2024 — May 17, 2024. [Electronic resource]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf

99. Fopp M. et al. Post-remission therapy of adult acute myeloid leukaemia: one cycle of high-dose versus standard-dose cytarabine. Leukaemia Project Group of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 1997. Vol. 8, № 3. P. 251–257.
100. Hsu H.C. et al. Post-remission intensive consolidation with high-dose cytarabine-based chemotherapy and granulocyte colony-stimulatory factor in adults with acute myelogenous leukemia: a preliminary report. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 1995. Vol. 56, № 5. P. 305–311.
101. Frazer J. et al. Characteristics predicting outcomes of allogeneic Stem-Cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia // Curr. Oncol. 2017. Vol. 24, № 2. P. e123–e130.
102. Cruijssen M. et al. Clinical Results of Hypomethylating Agents in AML Treatment // J. Clin. Med. 2014. Vol. 4, № 1. P. 1–17.
103. Serve H. et al. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: Results from a randomized, placebo-controlled trial // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2013. Vol. 31, № 25. P. 3110–3118.
104. Sasaki K, Kantarjian HM, Kadia T, et al. Sorafenib plus intensive chemotherapy improves survival in patients with newly diagnosed, FLT3-internal tandem duplication mutation-positive acute myeloid leukemia. Cancer. 2019;125(21):3755-3766.
105. Guenounou S, Delabesse E, Récher C. Sorafenib plus all-trans retinoic acid for AML patients with FLT3-ITD and NPM1 mutations. Eur J Haematol. 2014;93(6):533-536.
106. Boissel N. et al. Dasatinib in high-risk core binding factor acute myeloid leukemia in first complete remission: A french acute myeloid leukemia intergroup trial // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2015. Vol. 100, № 6. P. 780–785.
107. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Практическое руководство. Под ред. Е. Н. Паровичниковой, Т.В. Гапоновой, М.Ю. Дрокова. - М.: Практика, 2024. с. 619-643 с.
108. Rautenberg C. et al. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: Prevention, detection, and treatment // International Journal of Molecular Sciences. 2019. Vol. 20, № 1. P. 228.
109. Mamez A.C. et al. Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. // Leuk. Lymphoma. 2016. Vol. 57, № 10. P. 2281–2288.
110. Bakst R.L. et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia // Blood. 2011.

Vol. 118, № 14. P. 3785–3793.

111. Chang A., Patel S. Treatment of Acute Myeloid Leukemia During Pregnancy // *Annals of Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 49, № 1. P. 48–68.
112. Nakajima Y. et al. Acute leukemia during pregnancy: an investigative survey of the past 11 years // *Int. J. Lab. Hematol.* 2015. Vol. 37, № 2. P. 174–180.
113. Rolbin S.H. et al. Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet counts. // *Obstet. Gynecol.* 1988. Vol. 71, № 6 Pt 1. P. 918–920.
114. Salem M.N., Abbas A.M., Ashry M. Dexamethasone for the prevention of neonatal respiratory morbidity before elective cesarean section at term // *Proc. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 6, № 3. P. 1–10.
115. López-Jiménez J. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. // *Haematologica*. 2006. Vol. 91, № 1. P. 84–91.
116. Kang K.-W. et al. Impact of G-CSF for Outcomes of Non-M3 AML Patients Who Were Treated By Anthracycline-Based Induction (7+3 regimen) Chemotherapies // *Blood*. 2015. Vol. 126, № 23. P. 4889–4889.
117. Delforge M. et al. Recommended indications for the administration of polyclonal immunoglobulin preparations // *Acta Clin. Belg.* 2011. Vol. 66, № 5. P. 346–360.
118. Anderson D. et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. // *Transfus. Med. Rev.* 2007. Vol. 21, № 2 Suppl 1. P. S9-56.
119. Blumberg N. et al. Platelet transfusion and survival in adults with acute leukemia // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2008. Vol. 22, № 3. P. 631–635.
120. Delaflor-Weiss E., Mintz P.D. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization // *Transfus. Med. Rev.* 2000. Vol. 14, № 2. P. 180–196.
121. DeZern A.E. et al. Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study // *Transfusion*. 2016. Vol. 56, № 7. P. 1750–1757.
122. Szczepiorkowski Z.M., Dunbar N.M. Transfusion guidelines: when to transfuse. // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2013. Vol. 2013. P. 638–644.
123. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
124. Пантелеев М.А. et al. Практическая коагулология. 2010. 192 p.
125. Чернуха Г.Е. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного периода // *Гинекология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Г.М.*

- Савельевой. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. Р. 170–175.
126. Доброхотова Ю.Э. et al. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии // РМЖ. Мать и дитя. 2020. Vol. 3, № 1. Р. 55–60.
127. Мамонов В.Е. Неотложная нейрохирургия внутричерепных кровоизлияний у пациентов гематологического стационара // Гематология и трансфузиология. 2020. Vol. 65, № S1. Р. 174–175.
128. Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство. Под ред. Е. Н. Паровичниковой и Г. М. Галстяна. - М.: Практика, 2024. -512 с. стр. 145-173
129. 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.
130. 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.
131. Воробьев А.И. et al. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия // Гематология и трансфузиология. 2016. Vol. 61, № 3. Р. 116–122.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. Гендлин Г.Е. et al. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. // Российский кардиологический журнал. 2017. Vol. 143, № 3. Р. 145–154.
136. Васюк Ю.А. et al. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. // Кардиология. 2017. Vol. 57, № S4. Р. 31–17.
137. Zamorano J.L. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice

- Guidelines // European Heart Journal. Oxford University Press, 2016. Vol. 37, № 36. P. 2768–2801.
138. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: What you need to know now for clinical practice and echocardiography // Echo Research and Practice. BioScientifica Ltd., 2017. Vol. 4, № 1. P. R33–R41.
139. Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство. Под ред. Е. Н. Паровичниковой и Г. М. Галстяна. - М.: Практика, 2024. -512 с. стр. 247-262
140. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis // BMJ Open. BMJ Publishing Group, 2014. Vol. 4, № 5.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство. Под ред. Е. Н. Паровичниковой и Г. М. Галстяна. - М.: Практика, 2024. -512 с. стр. 293-310

148. Охмат В.А. et al. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии // Гематология и трансфузиология. 2017. Vol. 62, № 1. P. 9–15.
149. Охмат В.А. et al. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. // Онкогематология. 2017. Vol. 12, № 3. P. 31–40.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. Arendrup M.C. et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S3. P. 76–98.
157. Tissot F. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2017. Vol. 102, № 3. P. 433–444.
158. 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.
159. Ullmann A.J. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // *Clin. Microbiol. Infect.* Elsevier B.V., 2018. Vol. 24. P. e1–e38.
160. Cornely O.A. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 19, № 12. P. e405–e421.
161. Tortorano A.M. et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others // *Clin. Microbiol. Infect.* Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S3. P. 27–46.
162. 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.
163. 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.
164. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 278–288.
165. Когония Л.М. et al. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018. P. 617–635.
166. Fallon M. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. // *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2018. Vol. 29, № Suppl 4. P. iv166–iv191.
167. Авыдов О.С. et al. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // *Российский журнал боли*. 2018. Vol. 4. P. 5–40.
168. Baer M.R. et al. Cytarabine, Daunorubicin and Etoposide (ADE) Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients ≥ 60 Years (CALGB 9720). // *Blood*. American Society of Hematology, 2007. Vol. 110, № 11. P. 296–296.
169. Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство. Под ред. Е. Н. Паровичниковой и Г. М. Галстяна. - М.:

170. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, et al. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). Adult and Childhood Leukaemia Working Parties of the Medical Research Council. *Blood*. 1997;89(7):2311-2318.
171. Holowiecki, J. et al. (1997). Idarubicin, Cytarabine, Etoposide Versus Risk-Adjusted Daunorubicin Plus Cytosine Arabinoside for Induction Treatment of Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Multicenter Trial. In: Büchner, T., Schellong, G., Ritter, J., Creutzig, U., Hiddemann, W., Wörmann, B. (eds) *Acute Leukemias VI. Haematology and Blood Transfusion / Hämatologie und Bluttransfusion*, vol 38. Springer, Berlin, Heidelberg.
172. Moore JO et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. *Blood*. 2005 May 1;105(9):3420-7.
173. Fleischmann M, Jentzsch M, Brioli A, et al. Azacitidine in combination with shortened venetoclax treatment cycles in patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. Published online October 25, 2024.
174. Kern W. et al. Superiority of high-dose over intermediate-dose cytosine arabinoside in the treatment of patients with high-risk acute myeloid leukemia: results of an age-adjusted prospective randomized comparison. *Leukemia*. 1998 Jul;12(7):1049-55.
175. Wei AH et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137-2145.
176. Perl AE et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):1061-1075. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):e711. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):e335. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):e293.
177. Perl A.E. et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML // *N Engl J Med*. 2019. P.1728-1740.
178. Short NJ et al. Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *J Clin Oncol*. 2024 May 1;42(13):1499-1508.

179. Daver N. et al. Venetoclax Plus Gilteritinib for FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2022 Dec 10;40(35):4048-4059.
180. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. Под ред. Е. Н. Паровичниковой. Том 1. - М.: Практика, 2024. стр.621-680.
181. Bazinet A. et al. Reduced dose azacitidine plus venetoclax as maintenance therapy in acute myeloid leukaemia following intensive or low-intensity induction: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2024 Apr;11(4):e287-e298.
182. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. Под ред. Е. Н. Паровичниковой. Том 1. - М.: Практика, 2024. стр.681-712.
183. Mark J. Levis et al., Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. *JCO* 42, 1766-1775(2024).
184. Chew S, Mackey MC, Jabbour E. Gilteritinib in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *Ther Adv Hematol*. 2020 Jun 3;11:2040620720930614.
185. Троицкая В.В. et al. Протокол индукционной фазы лечения острых лейкозов, протекающих с гиперлейкоцитозом // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. НМИЦ Гематологии. Под ред. В.Г. Савченко. Практика, 2018. P. 731–752.
186. Giammarco S. et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency // *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 10, № 2. P. 147–154.
187. Röhlig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(21):3246-3252.
188. Mamez A.C. et al. Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia // *Leuk. Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd, 2016. Vol. 57, № 10. P. 2281–2288.
189. Ganzel C. et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management // *Blood Rev. Blood Rev*, 2012. Vol. 26, № 3. P. 117–122.
190. SPIRIN M., GALSTYAN G., DROKOV M. Central venous access in lymphoma patients (pts) with superior vena cava syndrome (SVCS) // *INTENSIVE CARE Med. Exp*. 2019. Vol. 7, № Suppl. 3:001341. P. 388–389.

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

1. **Аль-Ради Л.С.**, к.м.н., старший научный сотрудник клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
2. **Баранова О.Ю.**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, член Национального гематологического общества.
3. **Бондаренко С.Н.**, к.м.н., руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
4. **Гапонова Т.В.**, к.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Минздрава России, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
5. **Кашлакова А.И.**, врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
6. **Капланов К.Д.**, д.м.н., заведующий гематологическим отделением №11 ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ
7. **Капорская Т.С.**, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», член Национального гематологического общества.
8. **Клясова Г.А.**, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
9. **Константинова Т.С.**, к.м.н., ГБУЗ СО «Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы № 1», член Национального гематологического общества.
10. **Кузьмина Л.А.**, к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества.

11. **Лапин В.А.**, к.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», член Национального гематологического общества.
12. **Лукьянова И.А.**, к.м.н., заведующий дневным стационаром онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
13. **Паровичникова Е.Н.**, д.м.н., главный внештатный специалист-гематолог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
14. **Птушкин В.В.**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-гематолог ДЗМ, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ
15. **Савченко В.Г.**, академик РАН, д.м.н., профессор
16. **Самойлова О.С.**, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», член Национального гематологического общества.
17. **Семочкин С.В.**, д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
18. **Соколов А.Н.**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
19. **Троицкая В.В.**, д.м.н., первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества.

Блок по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

20. **Дроков М.Ю.**, к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
21. **Васильева В.А.**, к.м.н., заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
22. **Власова Ю.Ю.**, к.м.н., зав. отделением трансплантации костного мозга для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый

- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
23. **Зарицкий А.Ю.**, д.м.н, профессор
 24. **Зюзгин И.С.**, заведующий отделением гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
 25. **Кулагин А.Д.**, д.м.н., директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
 26. **Минаева Н.В.**, зам. директора по лечебной работе ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России
 27. **Моисеев И.С.**, д.м.н., зам. директора по науке НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 28. **Морозова Е.В.**, к.м.н., руководитель отдела гематологии, онкологии и трансплантации для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 29. **Петрова Г.Д.**, к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ "НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина" Минздрава России,
 30. **Попова М.О.**, к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
 31. **Эстрина М.А.**, к.м.н., зав. отделением клинической трансфузиологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

- врачи-гематологи;
- врачи-онкологи;
- врачи-терапевты;
- врачи-акушеры-гинекологи;
- врачи-анестезиологи-реаниматологи;
- клинические фармакологи.

Методология сбора доказательств. Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях;
- поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств.

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую 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.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 2–4).

Таблица 2. 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 метаанализа
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 метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от

	исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 4. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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.

Актуализация проводится не реже чем 1 раз в 3 года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих ОМЛ, но не чаще чем раз в 6 месяцев. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

Приложение А3.1. Варианты курсов химиотерапии при ОМЛ

Таблица 1. Варианты курсов индукции и консолидации ремиссии ОМЛ

Программа индукции/ консолидации	Препарат
7 + 3 (1) [9, 17, 58]	Цитарабин** 100 мг/м² в/в 2 раза в сутки в 1–7-й дни в комбинации с одним из следующих ЛП: • Даунорубицин** 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й дни или • Митоксантрон** 10 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й дни или • Идарубицин** 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й дни

7 + 3 (2) [9, 17, 58]	Цитарабин** 200 мг/м² в/в круглосуточно в 1–7-й дни в комбинации с одним из следующих ЛП: • Даунорубицин** 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 1-3-й дни, или • #Митоксантрон** 10 мг/м² в/в 1 раз в день в 1-3-й дни, или • Идарубицин** 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 1-3-й дни
7 + 3 с мидостаурином* * [8, 9]	Цитарабин** 200 мг/м² в/в круглосуточно в 1–7-й дни в комбинации с одним из следующих ЛП: Даунорубицин** 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й дни или Мидостаурин** 50 мг внутрь 2 раза в день с 8 по 21 дни
7+3 с гемтузумабом озогамицином [54, 55, 60]	Цитарабин** 200 мг/м² в/в круглосуточно в 1–7-й дни в комбинации с одним из следующих ЛП: • Даунорубицин** 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й дни или • Гемтузумаб озогамицин 3 мг/м² (максимально 1 флакон – 5 мг) в/в 1 раз в день в течение 2 часов в 1, 4, 7 дни курса <i>Альтернативная схема:</i> Гемтузумаб озогамицин 3 мг/м² (максимально 1 флакон – 5 мг) в/в в течение 2 часов в один из 4-х дней курса (день 1, или день 2, или день 3, или день 4)
ADE [170]	Цитарабин** 100 мг/м² в/в 2 раза в сутки в 1–10-й дни Даунорубицин** 50 мг/м² в/в 1 раз в день в 1, 3, 5 дни Этопозид** 100 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–5-й дни
ICE [171]	#Идарубицин** 10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1, 3, 5-й дни

	Цитарабин** 100 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия в 1–7-й дни Этопозид** 100 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1–5-й дни
FLAG-IDA [90]	#Филграстим** 5 мкг/кг п/к в 1–7-й дни #Флударабин** 30 мг/м ² 30-минутная инфузия во 2–6-й дни Цитарабин** 2000 мг/м ² в/в 4-часовая инфузия через 4 ч после введения #флударабина** во 2–6-й дни #Идарубицин** 10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 4–6-й дни
Цитарабин** в высоких дозах [96, 172]	#Цитарабин** 1,5–3 г/м ² в/в каждые 12 ч в дни 1, 3, 5 или дни 1-3
Цитарабин** в высоких дозах с мидостаурином* [98]	#Цитарабин** 1,5–3 г/м ² в/в каждые 12 ч в дни 1,3,5 или дни 1-3 Мидостаурин** 50 мг внутрь 2 раза в день с 8 по 21 дни
Цитарабин** в высоких дозах с гемтузумабом озогамицином [98]	#Цитарабин** 1,5–3 г/м ² в/в каждые 12 ч 1,3,5 дни или 1,2,3 дни #Гемтузумаб озогамицин 3 мг/м ² (максимум 1 флакон 5 мг) в/в в 1-й день
#Цитарабин** в средних дозах [96, 98]	#Цитарабин** 1,0–1,5 г/м ² в/в каждые 12 ч 3 дня (1, 3, 5 или 1, 2, 3 дни) или
#Цитарабин** в средних дозах с мидостаурином [98]	#Цитарабин** 1,0–1,5 г/м ² в/в каждые 12 ч 3 дня (1, 3, 5 или 1, 2, 3 дни) или Мидостаурин 50 мг внутрь 2 раза в день с 8 по 21 дни
FLAG [65]	#Флударабин** 25 мг/м ² 30-минутная инфузия 1 раз в день в 1–5-й дни #Цитарабин** 1500 мг/м ² в/в 3-часовая инфузия через 4 ч после введения #флударабина** 1 раз в день в 1–5-й дни

	Филграстим** 5 мкг/кг п/к 1 раз в день, начиная с 8 дня до выхода из цитопении
FLAG с мидостаурином [65]	#Флударабин** 25 мг/м ² 30-минутная инфузия 1 раз в день в 1–5-й дни #Цитарабин** 1500 мг/м ² в/в 3-часовая инфузия через 4 ч после введения #флударабина** 1 раз в день в 1–5-й дни Филграстим** 5 мкг/кг п/к 1 раз в день, начиная с 8 дня до выхода из цитопении Мидостаурин 50 мг внутрь 2 раза в день с 6 по 19 дни
Азацитидин**	Азацитидин** 75 мг/м ² п/к 1 раз в день 7 дней, интервал 21 день
Децитабин [84]	Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–5 дни или #децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–10 дни
Dec-Ida-Ara-C [63]	#Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–3 дни #Идарубицин** 3 мг/м ² в/в струйно 1 раз в день, 4–10 дни #Цитарабин** 15 мг/м ² x 2р/сут, 4–17 дни, подкожно
Aza-Ida-Ara-C [65, 66]	#Азацитидин 75 мг/м ² п/к 1 раз в день, 1–3 дни #Идарубицин** 3 мг/м ² в/в струйно 1 раз в день, 4–10 дни #Цитарабин** 15 мг/м ² x 2р/сут, 4–17 дни, подкожно
Малые дозы #цитарабина** [65]	#Цитарабин** 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки 28 дней
#Венетоклакс** с азацитидином** [8]	Азацитидин** 75 мг/м ² 7 дней п/к 1 раз в день, интервал 21 день #Венетоклакс** 100 мг в 1 день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием 3–28 дней
#Венетоклакс** с азацитидином** [67, 173]	Азацитидин** 75 мг/м ² 7 дней, п/к 1 раз в день, интервал 21 день #Венетоклакс** 100 мг в 1 день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием в 3-7 дни
#Венетоклакс** с	Азацитидин** 75 мг/м ² 7 дней, п/к 1 раз в день, интервал 21 день

азацитидином** [67, 173]	#Венетоклакс** 100 мг в 1 день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием в 3-14 дни
#Венетоклакс** с децитабином [8]	Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–5 дни #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием 3–28 дней
#Венетоклакс** с #децитабином [71]	#Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–10 дни #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием 3–28 дней
#Венетоклакс** с малыми дозами #цитарабина** [68]	#Цитарабин** 20 мг/м ² п/к 1 раз в сутки 10 дней (или 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки 10 дней) #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг 3 день, 600 мг внутрь в один прием 4–28 дни

Таблица 2. Варианты курсов терапии рефрактерных форм и рецидивов ОМЛ, используемые разными исследовательскими группами

Программа	Препарат
MidAC [174]	#Цитарабин** 1 г/м ² в/в 2 раза в день в 1, 2, 8 дни #Митоксантрон** 10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 3, 4, 10, 11 дни
НАМ (1) [65]	Цитарабин** 3 г/м ² в/в 2 раза в день в 1–3-й дни #Митоксантрон** 10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 3–5-й дни
FLAG-IDA [90, 98]	#Филграстим** 5 мкг/кг п/к в 1–7-й дни #Флударабин** 30 мг/м ² 30-минутная инфузия во 2–6-й дни Цитарабин** 2000 мг/м ² в/в 4-часовая инфузия через 4 ч после введения #флударабина** во 2–6-й дни #Идарубицин** 8-10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 4–6-й дни
НАМ (2) [91]	Цитарабин** 3 г/м ² в/в 3-часовая инфузия 2 раза в день в 1–4-й дни #Митоксантрон** 10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 2–6-й дни
IMA [72]	#Цитарабин** 1 г/м ² в/в 2-часовая инфузия 2 раза в дни в 1, 3, 5, 7 #Митоксантрон** 10 мг/м ² в/в 1 раз в день в 1–3-й дни

MEC [93]	#Митоксантрон** 6 мг/м² в/в болюсно 1 раз в день через 3 часа после окончания введения цитарабина** с 1 – 6-й дни Этопозид** 100 мг/м² в/в, 1 раз в день длительностью 1 час с 1 – 6-й дни #Цитарабин 1000 мг/м² в/в длительно в течение 6 часов через 1 час после введения этопозид** 1 раз в день в 1 – 6-й дни
Dec-Ida-Ara-C [63, 94]	#Децитабин 20 мг/м² в/в 1 раз в день, 1–3 дни #Идарубицин** 6 мг/м² в/в струйно 1 раз в день, 4–6 дни #Цитарабин** 25 мг/м² x 2 р/сут, 4–17 дни, подкожно или #Децитабин 20 мг/м² в/в 1 раз в день, 1–3 дни #Идарубицин** 3 мг/м² в/в струйно 1 раз в день через 24 часа после окончания введения децитабина, 5–7 дни #Цитарабин** 30 мг/м² x 2 р/сут, 7–14 дни, подкожно
Aza-Ida-Ara-C [66]	#Азациитидин** 75 мг/м² п/к 1 раз в день, 1–3 дни #Идарубицин** 3 мг/м² в/в струйно 1 раз в день, 4–10 дни #Цитарабин** 20 мг/м² 1 раз в день, 4–17 дни, подкожно
Малые дозы #цитарабина** [61]	#Цитарабин** 10 мг/м ² п/к 2 раза в день 28 дней
#Венетоклакс** с азациитидином** [69]	Азациитидин** 75 мг/м² 7 дней п/к 1 раз в день, интервал 21 день #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием 3–28 дней
#Венетоклакс** с децитабином [69]	Децитабин 20 мг/м² в/в 1 раз в день, 1–5 дни #Венетоклакс** 400 мг внутрь в один прием, 1–28 дней
#Венетоклакс** с #децитабином [71]	#Децитабин 20 мг/м² в/в 1 раз в день, 1–10 дни #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием 3–28 дней

#Венетоклакс** с малыми дозами #цитарабина** [175, 98]	#Цитарабин** 20 мг/м ² п/к 1 раз в день, 10 дней #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг в 3-й день, 600 мг внутрь в один прием 4–28 дней
Гилтеритиниб [176, 177]	Гилтеритиниб 120 мг внутрь 1 раз в день 1 – 28 дни
Гилтеритиниб [176, 177]	Гилтеритиниб 200 мг внутрь 1 раз в день 1 – 28 дни
#Гилтеритиниб с азациитидином** и венетоклаксом** [178]	#Гилтеритиниб 80 мг внутрь 1 раз в день 1 – 28 дни Азациитидин** 75 мг/м ² 7 дней п/к 1 раз в день, интервал 21 день #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием 3–28 дней
#Гилтеритиниб с венетоклаксом** [179]	#Гилтеритиниб 80 мг внутрь 1 раз в день 1 – 28 дни #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием 3–28 дней

Таблица 3. Варианты курсов поддерживающего лечения

Программа	Препарат
5 + 6-МП [180]	#Цитарабин** 100 мг/м ² в/в 2 раза в день в 1–5-й дни или 50-100 мг/м ² п/к 2 раза в день в 1–5-й дни #Меркаптопурин** 60 мг/м ² в сутки в 2 приема внутрь в 1–5-й дни
5 + 6-МП с мидостаурином* * [65]	#Цитарабин** 100 мг/м ² в/в 2 раза в день в 1–5-й дни или 50-100 мг/м ² п/к 2 раза в день в 1–5-й дни #Меркаптопурин** 60 мг/м ² в сутки в 2 приема внутрь в 1–5-й дни Мидостаурин** 50 мг 2 раза в день внутрь в один прием с 8 по 21 дни
Азациитидин**	Азациитидин** 75 мг/м ² 7 дней, интервал 21 день
Децитабин [84]	Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–5 дни или #децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день 1–10 дни

Малые дозы #цитарабина** [61]	#Цитарабин** 10 мг/м ² п/к 2 раза в день 21–28 дней
#Венетоклакс** с азацитидином** [65, 181]	Азацитидин** 50 мг/м ² 5 дней, п/к 1 раз в день, интервал 21 день #Венетоклакс** 400 мг внутрь в один прием 1–7 дни
#Венетоклакс** с азацитидином** [65, 181]	Азацитидин** 50 мг/м ² 5 дней, п/к 1 раз в день, интервал 21 день #Венетоклакс** 400 мг внутрь в один прием 1–14 дни
#Венетоклакс** с децитабином [69]	Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–5 дни #Венетоклакс** 400 мг внутрь в один прием 1–28 дней
Aza -Ara-C [182]	#Азацитидин 75 мг/м ² п/к 1 раз в день, 1–3 дни #Цитарабин** 10 мг/м ² х 2 р/сут, 4–17 дни, подкожно
Dec -Ara-C [182]	#Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–3 дни #Цитарабин** 10 мг/м ² х 2 р/сут, 4–17 дни, подкожно
Мидостаурин** [8]	Мидостаурин** 50 мг 2 раза в день в один прием с 1 по 28 дни
Гилтеритиниб [177, 183]	Гилтеритиниб 120 мг внутрь 1 раз в день 1 – 28 дни
Гилтеритиниб [177, 184]	Гилтеритиниб 200 мг внутрь 1 раз в день 1 – 28 дни

Таблица 4. Варианты неинтенсивных курсов индукции и консолидации ремиссии для больных ОМЛ из старшей возрастной группы, либо для больных, не являющихся кандидатами на интенсивное лечение

Программа индукции/ консолидации	Препарат

Азацитидин**	Азацитидин** 75 мг/м ² п/к 1 раз в день 7 дней, интервал 21 день
Децитабин [84]	Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–5 дни или #децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–10 дни
Dec-Ida-Ara-C [63]	#Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–3 дни #Идарубицин** 3 мг/м ² в/в струйно 1 раз в день, 4–10 дни #Цитарабин** 15 мг/м ² x 2р/сут, 4–17 дни, подкожно
Aza-Ida-Ara-C [65, 66]	#Азацитидин 75 мг/м ² п/к 1 раз в день, 1–3 дни #Идарубицин** 3 мг/м ² в/в струйно 1 раз в день, 4–10 дни #Цитарабин** 20 мг/м ² 1 раз в день, 4–17 дни, подкожно
Малые дозы #цитарабина** [65]	#Цитарабин** 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки 28 дней
#Венетоклакс** с азацитидином** [8, 69]	Азацитидин** 75 мг/м ² 7 дней п/к 1 раз в день, интервал 21 день #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием 3–28 дней
#Венетоклакс** с азацитидином** [274, 305]	Азацитидин** 75 мг/м ² 7 дней, п/к 1 раз в день, интервал 21 день #Венетоклакс** 100 мг в 1 день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием в 3-7 дни
#Венетоклакс** с азацитидином** [67, 173]	Азацитидин** 75 мг/м ² 7 дней, п/к 1 раз в день, интервал 21 день #Венетоклакс** 100 мг в 1 день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием в 3-14 дни
#Венетоклакс** с децитабином [8]	Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–5 дни #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием 3–28 дней
#Венетоклакс** с #децитабином [71]	#Децитабин 20 мг/м ² в/в 1 раз в день, 1–10 дни #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг внутрь в один прием 3–28 дней

#Венетоклакс** с малыми дозами #цитарабина** [68]	#Цитарабин** 20 мг/м ² п/к 1 раз в сутки 10 дней (или 10 мг/м ² п/к 2 раза в сутки 10 дней) #Венетоклакс** 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, 400 мг 3 день, 600 мг внутрь в один прием 4–28 дни

Приложение А3.2 Протокол индукционной фазы лечения ОМЛ с гиперлейкоцитозом

Гиперлейкоцитоз при ОМЛ — это неотложное состояние, сопряженное с тяжелыми, опасными для жизни осложнениями и требующее экстренных специальных лечебных мероприятий.

Факторы, ассоциированные с гиперлейкоцитозом при ОМЛ, приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с гиперлейкоцитозом при ОМЛ
Возраст меньше 1 года
М4 И М5 вариант по FAB
Микрогранулярный вариант острого промиелоцитарного лейкоза М3v
Перестройка 11q23
inv(16)(p13q23)
Комплексный кариотип
Экспрессия белка легочной резистентности (LRP)

Алгоритм терапевтической тактики при индукции ремиссии ОМЛ, протекающего с гиперлейкоцитозом [185, 186].

- Химиотерапия осуществляется по протоколам, предусмотренным для конкретных вариантов заболевания, в соответствии с возрастом больного и иммунофенотипом/генотипом опухолевых клеток.
- Перед началом индукционной терапии обязательна установка центрального венозного катетера.
- С целью лечения гиперурикемии назначают аллопуринол** в дозах, согласно инструкции препарата [98, 187].
- С первого дня курса объем вводимой жидкости увеличивают до 1,5—2,0 л/м² в сутки (соотношение растворов декстрозы** и натрия хлорида** 1:1). При большой опухолевой массе (в т. ч. органомегалии) объем вводимой жидкости (включая все переливаемые среды) может быть увеличен до 3 л/м² со стимуляцией диуреза диуретиками, обязательным контролем диуреза и ЦВД.

Синдром лейкостазов диагностируют до начала химиотерапии у больных ОМЛ вне зависимости от количества лейкоцитов (он может проявляться и при количестве лейкоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$), если выявляются загруженность, сонливость, невозможность сконцентрироваться, дыхательная недостаточность, тяжелые нарушения свертывания, тяжелый геморрагический синдром, не связанный напрямую с тромбоцитопенией, метаболические нарушения.

- При ОМЛ с существенным лейкоцитозом (свыше $70 \times 10^9/\text{л}$), необходимо назначение #гидрокарбамида** в дозе 50-75 мг/кг/сут (при необходимости доза может быть увеличена до 150 мг/кг/сут) [188].

Если вариант лейкоза еще не определен, можно рекомендовать назначение #гидроксикарбамида** в дозе 50-75 мг/кг/сут (в 3—4 приема) до момента диагностики варианта острого лейкоза (при подозрении на ОПЛ гидроксикарбамид** не показан). Курс химиотерапии возможно начинать при снижении лейкоцитоза до $50-70 \times 10^9/\text{л}$.

- Если имеются очевидные признаки лейкостазов (спутанное сознание, интерстициальное поражение легких за счет сосудистого компонента, одышка) наряду с обязательным приемом #гидроксикарбамида** на фоне волеической нагрузки необходимо проведение 1-2 сеансов лейкоцитафереза с целью быстрой редукции опухолевой массы [188, 189]

Если количество лейкоцитов больше $100 \times 10^9/\text{л}$, но менее $150 \times 10^9/\text{л}$ и нет синдрома лейкостазов, то от процедуры лейкоцитафереза можно воздержаться. Если количество лейкоцитов у больных с острым миелобластным лейкозом превышает $150 \times 10^9/\text{л}$, то лейкоцитаферезы можно считать необходимой процедурой в сочетании со всеми остальными методами циторедукции и профилактики/лечения цитолитического синдрома.

- В случае уменьшения объема опухолевой массы на 30-40% после первого сеанса лейкоцитафереза (количества лейкоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$) показано начало курса химиотерапии [190].

В план лечения обязательно включают выполнение плазмафереза в объеме 0,8-1,5 л после введения противоопухолевых препаратов. В указанной ситуации целесообразно сначала ввести цитарабин** и выполнить плазмаферез, а введение антрациклинов и родственных соединений отложить на дни 3-5 или 5-7, а первые два-три дня выполнять плазмаферезы в дни введения цитарабина**. Так как клиренс цитарабина** очень высок, то плазмаферез не повлияет на его концентрацию в плазме, в то же время плазмаферез может повлиять на концентрацию антрациклинов и родственных соединений, у которых период полувыведения достаточно длительный.

- На время проведения плазмафереза в случае постоянной инфузии цитарабина** введение препарата необходимо прерывать, а по окончании процедуры возобновлять с пересчетом скорости введения препарата на оставшееся время в рамках 24-часовой инфузии.

В случае введения цитарабина** дважды в сутки процедура плазмафереза выполняется через 3-4 ч после введения препарата.

- Возможно выполнение плазмаферезов и при более низком количестве лейкоцитов, если на фоне введения противоопухолевых препаратов развивается синдром лизиса опухоли: высокая лихорадка, дыхательная недостаточность, признаки печеночной и почечной недостаточности, загруженность, нарушения сознания, усиление геморрагического синдрома и др.
- На фоне терапии гиперлейкоцитоза необходимо проводить следующие лабораторные и инструментальные исследования:
 - общий (клинический) анализ крови (на фоне терапии гиперлейкоцитоза — 2 раза в сутки);
 - коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) — в первую неделю 1—2 раза в сутки;
 - анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование уровня мочевины, креатинина, общего билирубина, натрия, калия, общего кальция, глюкозы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови) – ежедневно;
 - исследование кислотно-основного состояния и газов крови;
 - компьютерная томография органов грудной полости
 - компьютерная томография головного мозга
- Если на фоне терапии гиперлейкоцитоза и лизиса опухолевых клеток развивается острая почечная недостаточность, необходимо проводить гемодиализ до полного восстановления функции почек.

Гемодиализ не является противопоказанием к выполнению или завершению программной химиотерапии. Наличие гиперлейкоцитоза в дебюте острого лейкоза в большинстве случаев подразумевает наличие нейрорлейкемии, что требует увеличения количества спинномозговых пункций с интратекальным введением стандартного набора препаратов.

- Диагностика нарушений гемостаза при остром лейкозе с гиперлейкоцитозом должна включать в себя как традиционные коагулогические, так и интегральные тесты. Одним из частых нарушений является гипофибриногенемия.
- Пациентам с ОМЛ, протекающим с гиперлейкоцитозом, на фоне всех лечебных мероприятий показано проведение массивных трансфузий тромбоцитов (при однократном введении следует вводить 8-10 доз).

Низкие показатели гемоглобина, тромбоцитов, альбумина не должны являться противопоказанием к выполнению плазмаферезов, но к этой процедуре необходимо подготовить должный объем заместительной терапии (трансфузии эритроцитной взвеси, тромбоконцентрата, альбумина человека**, СЗП).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Рис. 1. Стандартный алгоритм выбора терапии у пациента с ОМЛ моложе 60 лет

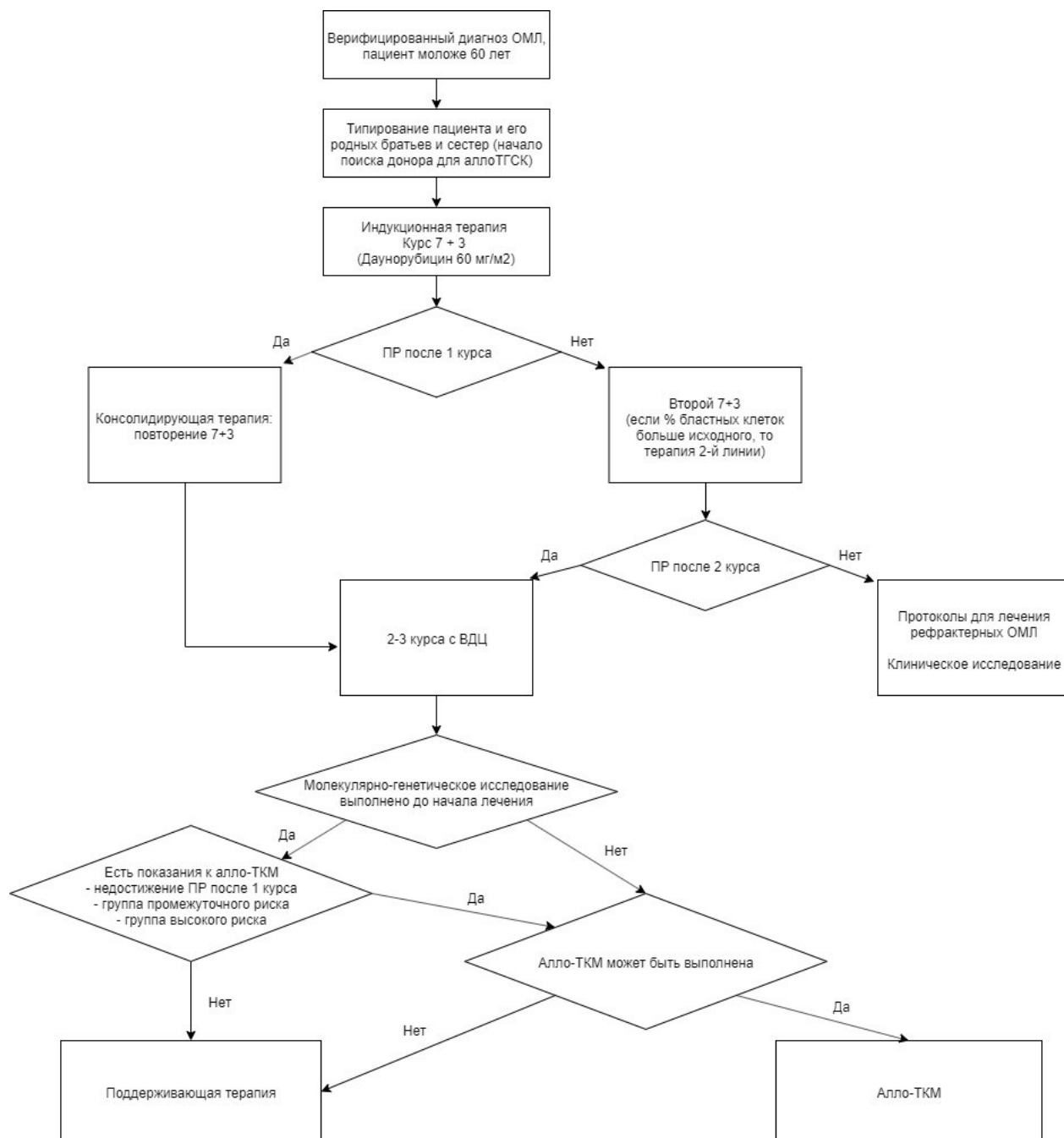
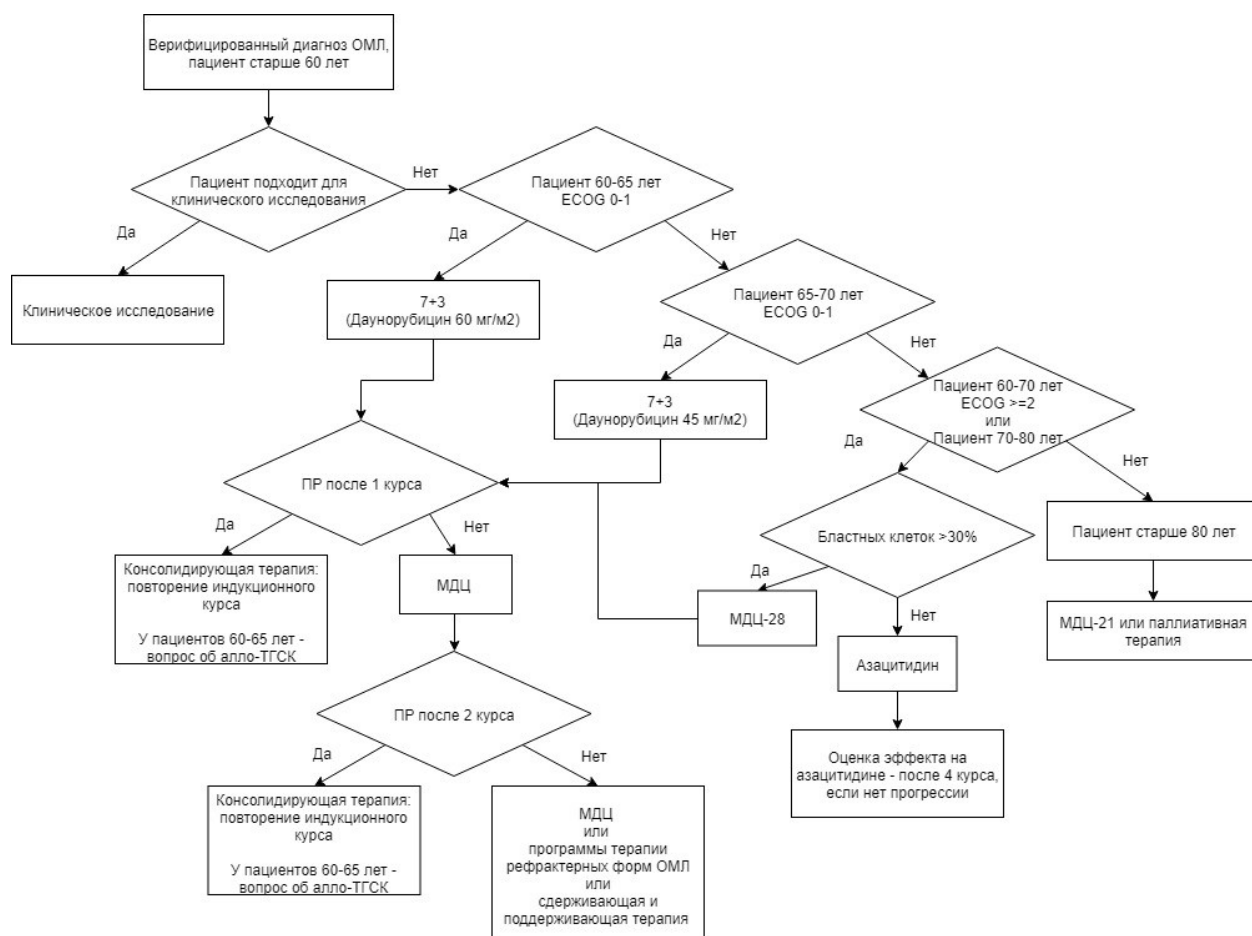


Рис. 2. Стандартный алгоритм выбора терапии у пациента с ОМЛ старше 60 лет



Приложение В. Информация для пациента

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) называется также острым миелобластным лейкозом и острым нелимфобластным лейкозом. ОМЛ развивается, когда возникает дефект ДНК в незрелых клетках костного мозга. Точная причина ОМЛ неизвестна. ОМЛ проявляются в любом возрасте и являются наиболее частой формой ОЛ у взрослых. ОМЛ вызывают неконтролируемый рост бластных, т. е. незрелых клеток крови и костного мозга, которые не могут нормально функционировать. Пациенты с ОМЛ имеют пониженное количество зрелых здоровых клеток крови всех типов: эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. В зависимости от типа клеток, на которые болезнь главным образом воздействует, ОМЛ делятся на несколько видов. Точный диагноз устанавливают после исследования образцов крови и костного мозга. Выбор лечения при ОМЛ зависит от разновидности болезни и других факторов, таких как наличие и тип хромосомных нарушений. Симптомы ОМЛ также зависят от разновидности болезни. У пациентов с пониженным содержанием эритроцитов проявляются классические симптомы анемии: быстрая утомляемость, одышка, бледный цвет лица. У пациентов с низким содержанием тромбоцитов могут возникать длительные кровотечения и образовываться синяки.

Пациенты с ОМЛ почти всегда получают ХТ, которая начинается сразу после установления диагноза. Цель такого лечения, называемого индукционной терапией, добиться ремиссии и восстановить нормальное кроветворение. Ремиссия ОЛ – нивелирование патологических проявлений процесса под воздействием противолейкозной терапии. ХТ очень интенсивна и влияет не только на злокачественные, но и на здоровые клетки крови, в результате чего пациенты, получающие индукционную терапию, могут страдать от различных побочных эффектов, таких как тошнота, слабость, повышенная чувствительность к инфекциям. У большинства пациентов в течение нескольких недель после индукционной терапии восстанавливается нормальное кроветворение и констатируется ремиссия ОМЛ. В этот момент принимается решение о применении того или иного метода дальнейшего лечения. Это может быть продолжение ХТ в целях консолидации (закрепления) ремиссии, направленное на более полное уничтожение лейкозных клеток, и поддерживающая терапия.

Другой метод лечения – проведение алло-ТКМ. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток (незрелые клетки – предшественницы кроветворения, из которых впоследствии развиваются 3 типа клеток крови: лейкоциты, эритроциты и тромбоциты) в настоящее время используют костный мозг, пуповинную кровь или периферическую кровь донора. Какой бы источник не использовался, стволовые клетки вводятся в/в в организм пациента после проведения высокодозной ХТ или лучевой терапии,

призванной полностью уничтожить лейкозные клетки пациента. Предтрансплантационная ХТ уничтожает также иммунную систему пациента, которую вводимые клетки донора должны восстановить.

Аллогенная трансплантация требует наличия родственного или неродственного донора, гистосовместимого с пациентом по системе HLA. В качестве родственного донора обычно выступает родной брат или сестра. Если родственный донор не найден, врач проводит поиск в базах данных российских и/или зарубежных регистров доноров. Независимо от того, родственный или неродственный донор найден, процедура трансплантации одна и та же: производится забор гемопоэтических стволовых клеток донора, которые затем в/в вводятся пациенту.

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

Приложение Г1. Молекулярно-генетическая классификация острых миелоидных лейкозов

Название на русском: European Leukemia Net (ELN) молекулярно-генетическая классификация ОМЛ (2017)

Оригинальное название: 2017 ELN risk stratification by genetics

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129(4):424–47 [8]

Тип: шкала оценки

Назначение: прогностическая оценка состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Категория риска	Молекулярно-генетическая характеристика
Благоприятный прогноз	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1::RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB::MYH11</i> Мутации <i>NPM1</i> без <i>FLT3</i> -ITD или с <i>FLT3</i> -ITD и низким аллельным отношением* Биаллельная мутация <i>CEBPA</i>
Промежуточный прогноз	Мутации <i>NPM1</i> и <i>FLT3</i> -ITD с высоким аллельным отношением** Дикий тип гена <i>NPM1</i> без <i>FLT3</i> -ITD или с <i>FLT3</i> -ITD и с низким аллельным отношением (при отсутствии цитогенетических критериев неблагоприятного прогноза) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>KMT2A::MLL2</i> Цитогенетические аномалии, которые не относятся к категории благоприятного прогноза или неблагоприятного прогноза
Неблагоприятный прогноз	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK::NUP214</i> t(v;11q23.3); перестройки <i>KMT2A</i> t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR::ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM(EV11)</i> -5 или del(5q); -7; -17/abn(17p) Комплексный кариотип

	Моносомный кариотип Дикий тип гена <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD</i> с высоким аллельным отношением** Мутации <i>RUNX1</i> *** Мутации <i>ASXL1</i> *** Мутации <i>TP53</i>

Пояснения:

*Низкое аллельное отношение (0,5).

**Высокое аллельное отношение ($\geq 0,5$).

***Если указанные мутации обнаруживают у пациентов с благоприятными цитогенетическими аномалиями, то их обнаружение не имеет значимости.

Приложение Г2. Молекулярно-генетическая классификация острых миелоидных лейкозов

Название на русском: Молекулярно-генетическая стратификационная шкала острых миелоидных лейкозов Европейской сети по изучению лейкозов 2022 года (European LeukemiaNet, ELN 2022)

Оригинальное название: 2022 European LeukemiaNet (ELN) risk classification by genetics at initial diagnosis

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022; 140(12):1345—1377. DOI:10.1182/blood.2022016867.

Тип: шкала оценки

Назначение: определение прогноза заболевания больного

Содержание и интерпретация:

Прогностическая категория	Молекулярно-генетическая характеристика
Благоприятный прогноз	- Мутация <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> - Биаллельная мутация <i>CEBPA</i>, мутация <i>bZIP CEBPa</i> - t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1::RUNX1T1</i> - инв(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB::MYH11</i>

Промежуточный прогноз	• Мутация <i>NPM1</i> с <i>FLT3-ITD</i> • <i>NPM1-WT</i> с <i>FLT3-ITD</i> (в отсутствие неблагоприятных г • t(9;11) (p21.3; q23.3) MLLT3::<i>KMT2A</i> • Цитогенетические аномалии, не классифицированные к
Неблагоприятный прогноз	• Комплексный кариотип • Моносомный кариотип • -5 или дел(5q); -7; -17/abn(17p) • t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> (перегруппированный аллельный с • инв(3)(q21.3;q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2</i>, <i>MEC</i> • t(3q26.2;v)/<i>MECOM</i>(<i>EVI1</i>)-реарранжировки • t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK</i>::<i>NUP214</i> • t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR</i>::<i>ABL1</i> • t(8;16)(p11;p13)/<i>KAT6A</i>::<i>KREBBP</i> • Мутированный <i>TP53</i> • Мутированные <i>ASXL1</i>, <i>BCOR</i>, <i>EZH2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>SR</i>

Приложение Г3. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

Название на русском: Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–65 [11]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени проводит активно – в вертикальном положении

3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Приложение Г4. Факторы риска, ассоциированные с трансплантационной летальностью

Название на русском: Факторы риска, ассоциированные с трансплантационной летальностью

Оригинальное название: Prognostic factors for allogeneic-HSCT-related nonrelapse mortality

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Cornelissen, J., Gratwohl, A., Schlenk, R. et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. Nat Rev Clin Oncol 9, 579–590 (2012) doi: 10.1038/nrclinonc.2012.150

Тип: шкала оценки

Назначение: прогностическая оценка состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Предтрансплантационный показатель	Перитрансплантационный показатель	Посттрансплантационный показатель
Благоприятный фактор: • родственный HLA-совместимый донор • более короткий срок между диагностикой ОЛ и ТГСК • принадлежность к белой расе	Немиелоаблативное кондиционирование Источник стволовых клеток (костный мозг или периферическая кровь) Т-делеция трансплантата	Ранняя иммунная реконституция
Неблагоприятный фактор: • старший возраст реципиента • пол донора и реципиента • коморбидность • цитомегаловирусный серостатус • полиморфизм генов цитокинов • неродственный донор • HLA-несовместимость • физикальный статус • рефрактерная лейкемия	Миелоаблативный режим кондиционирования Альтернативный источник трансплантата (пуповинная кровь)	Тяжелая острая реакция «трансплантат против хозяина» (III–IV) Персистирующая хроническая реакция «трансплантат против хозяина» экстенсивной формы

• ОМЛ, ассоциированный с предшествующей ХТ		

Приложение Г5. Прогностический индекс для молодых пациентов с рецидивом острого миелоидного лейкоза

Название на русском: Прогностический индекс для молодых пациентов с рецидивом острого миелоидного лейкоза

Оригинальное название: European Prognostic Score for acute myeloid leukaemia at first relapse.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Giles F., Verstovsek S., Garcia-Manero G. et al. Validation of the European Prognostic Index for younger adult patients with acute myeloid leukaemia in first relapse. Br J Haematol 2006;134(1):58–60 [69].

Тип: индекс

Назначение: Прогностический индекс для молодых пациентов с рецидивом ОМЛ (15–60 лет, исключая острый промиелоцитарный лейкоз t(15;17))

Содержание интерпретация:

Вычисляется в соответствии со следующими факторами:

- продолжительность ремиссии до рецидива: 18 месяцев – 0 баллов, 7–17 месяцев – 3 балла, ≤6 месяцев – 5 баллов;
- цитогенетические аномалии на момент инициального диагноза: inv(16) или t(16;16) – 0 баллов, t(8;21) – 3 балла, другие – 5 баллов;
- предшествующая ТГСК: нет – 0 баллов, да – 2 балла;
- возраст на момент рецидива: 35 лет и менее – 0 баллов, 36–45 лет – 1 балл, старше 45 лет – 2 балла.

Риск	Суммарный индекс, баллы	Вероятность выживаемости, %	
		к 1-му году	к 5 годам
Благоприятный (9 % пациентов)	0–6	70	46
Промежуточный (25 % пациентов)	7–9	49	18

Неблагоприятный (66 % пациентов)	10–14	16	4

Клинические рекомендации

Плазмоклеточный лейкоз

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C90.1

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения:

Разработчики клинических рекомендаций:

- Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
- Региональная общественная организация "Общество онкогематологов"
- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	12
2.1 Жалобы и анамнез	13
2.2 Физикальное обследование	13
2.3 Лабораторные диагностические исследования	13
2.4 Инструментальные диагностические исследования	15
2.5 Иные диагностические исследования.....	16
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	17
3.1 Показания к началу терапии и определение стратегии лечения.....	17
3.2 Лечение пациентов с впервые диагностированным ПКЛ	18
3.2.1 Индукционный этап терапии.....	18
3.2.2 Трансплантационный этап.....	19
3.2.3 Этап консолидирующего лечения.....	21
3.2.4 Этап поддерживающей терапии.....	21
3.4 Лечение рецидивов ПКЛ.....	21

3.5 Сопутствующая и сопроводительная терапия	22
3.7 Определение эффективности лечения	23
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	24
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	25
6. Организация оказания медицинской помощи	26
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	29
Критерии оценки качества медицинской помощи	32
Список литературы.....	34
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	40
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	42
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	45
Приложение А3.1 Схемы лекарственного лечения первичного плазмоклеточного лейкоза	45
Приложение А3.2. Рекомендации по лечению ПКЛ в период беременности	47
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	48
Приложение В. Информация для пациента	49
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	50

Список сокращений

CRAB – совокупность органных повреждений при симптоматической множественной миеломе: гиперкальциемия, дисфункция почек, анемия, повреждения костей

Dara-CVRd - режим иммунохимиотерапии, включающий #даратумумаб**, #циклофосфамид**, #бортезомиб**, #леналидомид** и #дексаметазон**

Dara-KRd - режим иммунохимиотерапии, включающий #даратумумаб**, #карфилзомиб**, #леналидомид** и #дексаметазон**

Ig – иммуноглобулин

IMWG – Международная группа по изучению множественной миеломы

Isa-KRd - режим иммунохимиотерапии, включающий #изатуксимаб**, #карфилзомиб**, #леналидомид** и #дексаметазон**

ISS – международная система стадирования (International Staging System – ISS)

KRd – режим иммунохимиотерапии, включающий #карфилзомиб**, #леналидомид** и #дексаметазон**

PAD – режим иммунохимиотерапии, включающий #доксорубин**, #бортезомиб** и #дексаметазон**

Rd – режим иммунохимиотерапии, включающий #леналидомид** и #дексаметазон**

R-ISS – пересмотренная (revised) международная система стадирования

R2-ISS – второй пересмотр (revised 2) международной системы стадирования

SLiM – маркеры опухолевой активности

VCD – режим иммунохимиотерапии, включающий #циклофосфамид**, #бортезомиб** и #дексаметазон**

VRD – режим иммунохимиотерапии, включающий #леналидомид**, #бортезомиб** и #дексаметазон**

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

ВБП – выживаемость без прогрессирования

в/в - внутривенно

ВДП – выживаемость до прогрессии

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГКС – глюкокортикоиды

рчГ-КСФ** – рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор** (L03AA Колониестимулирующие факторы по АТХ классификации)

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

КМ- костный мозг

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ММ – множественная миелома

МНО –международное нормализованное отношение

МОБ – минимальная остаточная болезнь

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия

п/к – подкожно

ПК – плазматические клетки

ПКЛ - плазмоклеточный лейкоз

ПР – полная ремиссия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СКК – стволовые клетки крови

СЛЦ – свободные легкие цепи (иммуноглобулинов)

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦНС – центральная нервная система

ЧР – частичная ремиссия

ЭКГ – электрокардиограмма

****** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

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

Термины и определения

Плазмоклеточный лейкоз – В-клеточное злокачественное новообразование, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, циркулирующие в периферической крови в количестве 5% и более. Согласно классификации опухолей гематологической и лимфоидной тканей ВОЗ 5-го пересмотра плазмоклеточный лейкоз рассматривается в качестве одного из клинических вариантов множественной миеломы.

Множественная миелома – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмоклеточная миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, в большинстве случаев ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

Плазматическая клетка – конечный этап дифференцировки В-лимфоцита. Функциональная активность – участие в формировании гуморального иммунитета, продукция антител.

Моноклональный иммуноглобулин – иммуноглобулин одного класса, который синтезируется в избыточном количестве опухолевой плазматической клеткой. Структура иммуноглобулина при этом не нарушена, но синтез иммуноглобулина или отдельных компонентов превосходит уровень физиологической потребности.

Моноклональная гаммапатия – состояние, характеризующиеся присутствием иммуноглобулина одного класса.

М-градиент – узкая, четко очерченная полоса на электрофореграмме, которую образуют моноклональные иммуноглобулины.

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.

Общая выживаемость – рассчитывается от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента.

Выживаемость без прогрессирования – рассчитывается от даты начала лечения до прогрессирования болезни или смерти от любой причины.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Плазмоклеточный лейкоз - агрессивное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание с экстрамедуллярной диссеминацией и неблагоприятным прогнозом. Согласно классификации опухолей гематологической и лимфоидной тканей ВОЗ 5-го пересмотра плазмоклеточный лейкоз рассматривается в качестве одного из клинических вариантов множественной миеломы [1]. Вместе с тем, в международной классификации болезней 10 и 11 пересмотров плазмоклеточный лейкоз выделен в отдельную нозологическую единицу.

В 2021 г. консенсусом экспертов международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG) были пересмотрены критерии установления диагноза первичный плазмоклеточный лейкоз. В настоящее время этот термин включает в себя состояние, при котором в дебюте заболевания у больных ММ в периферической крови выявляется циркуляция 5% и более плазматических клеток, вместо утвержденных ранее 20%. Важно отметить, что пациенты с первичным плазмоклеточным лейкозом не должны иметь продолжительного анамнеза ММ, в отличие от пациентов со вторичным плазмоклеточным лейкозом [2]. Вторичный плазмоклеточный лейкоз развивается в терминальной стадии заболевания вследствие избыточного опухолевого роста. Первичный плазмоклеточный лейкоз диагностируется в 2-2,5 раза чаще чем вторичный [3].

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

До настоящего времени доподлинно не определена причина возникновения плазмоклеточного лейкоза. Подобно другим видам злокачественных новообразований, плазмоклеточный лейкоз развивается из-за ряда генетических событий, формирующих патологический клон плазматических клеток, которые хаотично и бесконтрольно растут и делятся. Биологические и клинические особенности ПКЛ связаны с широким спектром генетических нарушений, наиболее изученными из которых являются гиподиплоидный кариотип, перестройка локусов генов тяжелой цепи иммуноглобулина (чаще - t(11;14) и t(14;16)), а также del(17p).[3–5]

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость плазмоклеточным лейкозом составляет приблизительно 0,5-2 % от всех случаев ММ ежегодно, чаще диагностируется у пациентов молодого возраста [4].

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

С90.1 – плазмоклеточный лейкоз

В настоящей клинической рекомендации приводятся сведения о диагностике, методах терапии и прогнозе при **первичном плазмоклеточном лейкозе**.

Вторичный плазмоклеточный лейкоз по мнению экспертного сообщества следует рассматривать как проявление ММ в терминальной стадии вследствие избыточного опухолевого роста. Терапия вторичного плазмоклеточного лейкоза осуществляется в соответствии с принципами лечения рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

До настоящего времени не разработаны классификационные критерии стадирования первичного плазмоклеточного лейкоза.

Поскольку ПКЛ рассматривается исследовательскими группами как один из клинических вариантов ММ рекомендуется применять системы стадирования, утвержденные для оценки множественной миеломы.

Распространенной системой стадирования является классификация В. Durie и S. Salmon, предложенная в 1975 г. (табл. 1) [6], которая была заменена на международную систему стадирования (International Staging System – ISS) [7], пересмотренную в 2014 г. [8].

Таблица 1. Стадирование ММ по системе В. Durie, S. Salmon

Стадия	Признаки	Клеточная масса, $10^{12}/м^2$
I	Совокупность следующих признаков: 1. Уровень гемоглобина >10 г/дл 2. Нормальный уровень кальция сыворотки 3. Рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения 4. Низкий уровень М-протеина: а) IgG <50 г/л; б) IgA <30 г/л Белок Бенс-Джонса <4 г/сут	$<0,6$ (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6–1,2

Стадия	Признаки	Клеточная масса, $10^{12}/\text{м}^2$
		(средняя)
III	Один или более из следующих признаков: • Уровень гемоглобина $<8,5$ г/дл • Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения • Множественные поражения костей (>3 литических очагов) • Высокий уровень М-протеина: ○ IgG >70 г/л; ○ IgA >50 г/л • Белок Бенс-Джонса >12 г/сут	$>1,2$ (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

- А – нормальная (креатинин сыворотки <177 мкмоль/л или 2 мг/дл).
- В – сниженная (креатинин сыворотки ≥ 177 мкмоль/л или 2 мг/дл).

Классификация ISS основана на важном прогностическом значении сочетания $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки крови (табл. 2) [7].

Таблица 2. Стадирование множественной миеломы по системе ISS

Стадия	Показатели	Медиана ОБ, мес
I	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $\geq 3,5$ г/дл	62
II	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $<3,5$ г/дл или $\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $3,5-5,5$ мг/л	44
III	$\beta 2$ -микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л	29

В 2014 г. ISS была пересмотрена (revised ISS; R-ISS). Кроме показателей $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (табл. 3) [8].

Таблица 3. Пересмотренная международная система стадирования ММ

Прогностический фактор	Критерии
Стадии ISS	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л, альбумин $\geq 3,5$ г/дл
I	Критерии не соответствуют I или III стадиям $\beta 2$ -микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л
II	
III	
Цитогенетические аномалии по FISH	Наличие del 17p и/или транслокации t(4;14) и/или транслокации t(14;16)

Прогностический фактор	Критерии
Высокий риск Стандартный риск	Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска
ЛДГ Норма Высокий уровень	ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня
Новая модель стратификационного риска ММ Стадии R-ISS I II III	ISS-стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS ISS стадия III + цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

Второй пересмотр международной системы стадирования проведен в 2022 году (R2-ISS). Учитывая результаты проведенного многоцентрового исследования, авторы выделили основные факторы риска, совокупность которых влияла на продолжительность выживаемости больных ММ. Система стадирования основана на оценке таких параметров как стадия ISS, активность ЛДГ, цитогенетические аномалии, включая del(17p), t(4;14) 1q+ (таблица 4). При этом каждому из представленных факторов присваиваются соответствующие баллы, которые суммируются и по их совокупности определяется стадия заболевания или группа риска [9].

Таблица 4. Второй пересмотр международной системы стадирования ММ (R2-ISS, 2022 г.)				
Стадия по R2-ISS (риск)	Сумма баллов	Факторы прогноза и соответствующие баллы	Пятилетняя ВБП, %	Пятилетняя ОБ, %
I (низкий риск)	0	ISS II – 1 балл ISS III – 1,5 балла	55	88
II (низкий промежуточный)	0,5 - 1	del(17p) – 1 балла ↑ ЛДГ – 1 балл t(4;14) – 1 балл	40	75
III (промежуточный высокий)	1,5-2,5	1q – 0,5 балла	25	56
IV (высокий)	3-5		17	37
ВБП — выживаемость без прогрессирования, ОБ – общая выживаемость.				

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

Клинические проявления ПКЛ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере определяются инфильтрацией костного мозга ПК и органными повреждениями. Клинические признаки проявляются симптомами, обусловленными костными повреждениями (боли в костях, переломы костей скелета, компрессия спинного мозга, радикулярные боли), гиперкальциемией (полиурия, полидипсия, тошнота, рвота), почечной недостаточностью (тошнота, рвота, недомогание, слабость), инфильтрацией миеломными клетками костного мозга (анемия, геморрагический синдром), снижением уровня нормальных иммуноглобулинов (частые инфекции, пневмонии), криоглобулинемией (синдром Рейно, акроцианоз), синдромом гипервязкости (одышка, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, кровоизлияния в сетчатку глаза, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения), органомегалией (гепатомегалия и спленомегалия), наличием экстрамедулярных новообразований [3, 10, 11].

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

Критерии установления диагноза/состояния:

В настоящее время диагноз первичный плазмоклеточный лейкоз согласно рекомендациям IMWG 2021 устанавливаются при наличии 5% или более циркулирующих плазматических клеток в мазках периферической крови у пациентов с симптоматической ММ [2].

Тщательное исследование периферической крови с помощью традиционной микроскопии должно проводиться всем пациентам с ММ. Необходимо проанализировать минимум 100–200 ядродержащих клеток в мазке периферической крови.

*При установлении диагноза **симптоматической ММ** должны быть обнаружены 10% и более плазматических клеток в костном мозге и/или плазмоклеточная инфильтрация в биопсийном материале пораженной ткани при обязательном наличии как минимум одного критерия CRAB и/или SLiM, в том числе [12]:*

1. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмоклеточной пролиферацией (критерии CRAB):

- *гиперкальциемия (сывороточный кальций на 0,25 ммоль/л или на 1 мг/дл превышающий верхнюю границу нормальных значений, или > 2,75 ммоль/л, или > 11 мг/дл);*
- *почечная недостаточность (клиренс креатинина < 40 мл/мин или креатинин сыворотки > 177 мкмоль/л, или > 2 мг/дл);*
- *анемия (гемоглобин на 20 г/л ниже нормальных значений или ниже 100 г/л);*
- *поражение костей (один или более остеолитических очагов, выявленных при рентгенографии, КТ или ПЭТ/КТ; при плазмоклеточной инфильтрации костного мозга менее 10% должно выявляться более 1 очага поражения костей для проведения дифференциальной диагностики с солитарной плазмоцитомой с минимальным вовлечением костного мозга).*

2. При отсутствии симптомов комплекса «CRAB» - наличие как минимум одного маркера опухолевой активности (критерии SLiM):

- *более 60% плазматических клеток в костном мозге;*
- *соотношение вовлеченных/невовлеченных СЛЦ сыворотки более 100;*
- *более 1 очага инфильтрации костного мозга по результатам МРТ: каждый очаг должен быть в диаметре не менее 5 мм.*

2.1 Жалобы и анамнез

- У всех пациентов с подозрением на ПКЛ или выявленным ПКЛ при первичном приеме **рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови для верификации диагноза [3, 5, 13–18].

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

2.2 Физикальное обследование

- У всех пациентов с подозрением на ПКЛ или выявленным ПКЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической, определение общего состояния по шкале ECOG, а также осмотр миндалин и полости рта для уточнения распространенности и тяжести течения заболевания [3, 5, 13–18].

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

Комментарий: при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG (см. приложение Г1), а также осмотреть миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя оценку доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения состояния пациента, выработки адекватной терапевтической тактики и/или (в случае ранее проведенной терапии) при развитии нежелательных явлений лечения выполнить следующие лабораторные исследования:
 - Общий (клинический) анализ крови развернутый с определением уровней гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов, СОЭ [2, 3, 19, 5, 12–18];
 - общий (клинический) анализ мочи [3, 5, 12–19];
 - определение количества белка в суточной моче [3, 5, 12–19];
 - анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, альбумин, ЛДГ, мочевины, креатинин, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, кальций, калий) [3, 5, 12–19];
 - коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: протромбин, международное нормализованное отношение,

активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время [3, 5, 20, 12–19].

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

- Всем пациентам с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определить скорость клубочковой фильтрации расчетным методом для уточнения состояния функции почек и определения необходимости модификации терапии или доз препаратов при наличии почечной недостаточности и/или определения показаний к назначению гемодиализа [3, 5, 12–19].

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

- Всем пациентам с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения активности основного заболевания или для оценки ответа на терапию выполнить следующие обследования:

- определить соотношение белковых фракций в крови (кроме пациентов с несекретирующей, вялотекущей миеломой и миеломой легких цепей) и моче методом электрофореза с количественным исследованием моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации и поликлональных иммуноглобулинов [3, 5, 21, 22, 12–19];

- исследование уровня бета-2-микроглобулина в крови при диагностике для стадирования согласно международной классификации и оценки факторов риска [3, 5, 21, 22, 12–19];

- исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и суточной моче методом иммунофиксации с количественным определением концентрации М-градиента [3, 5, 22, 12–19].

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

- Всем пациентам с несекретирующей, олигосекретирующей, а также при диализзависимой почечной недостаточности, при подозрении на заболевание, при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, при контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определение содержания свободных легких цепей (СЛЦ) каппа и лямбда в крови для уточнения активности основного заболевания или для оценки ответа на терапию [3, 5, 23, 12–19].

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

- Всем пациентам с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ при первичном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания

рекомендуется выполнить получение цитологического препарата КМ путем пункции (стеральная пункция), с последующим цитологическим (миелограмма) исследованием, а при необходимости исследованием биологического материала (костный мозг) методом проточной цитофлуориметрии для подтверждения и формулирования диагноза [3, 5, 13–19, 24]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Всем пациентам с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ при первичном приеме, а также для оценки костномозгового кроветворения перед сбором СКК или при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить получение гистологического препарата костного мозга (КМ) (трепанобиопсию) и патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (при необходимости с применением иммуногистохимических методов) для подтверждения и формулирования диагноза [3, 5, 13–19, 24].

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

- Всем пациентам с впервые выявленным ПКЛ **рекомендуется** выполнить молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом для выявления наиболее прогностически важных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), t(6;14), del 17p13, t(11;14), плоидности и изменений хромосомы 1 [3, 5, 8, 13–19].

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

- Всем пациентам с впервые выявленным ПКЛ **рекомендуется** выполнить спинномозговую пункцию с последующим цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости [19, 25].

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

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам при установке диагноза ПКЛ/перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить КТ всех отделов позвоночника, органов грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных и экстрамедуллярных плазмочитом с определением их размеров [18, 19, 26].

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

- Всем пациентам при установке диагноза ПКЛ перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания в качестве альтернативы КТ всего скелета для уточнения наличия и распространенности поражения костей,

выявления костных и экстрамедуллярных плазмоцитом с определением их размеров рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ [3, 5, 27, 12–19]

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

2.5 Иные диагностические исследования

Не применяются.

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

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

Учитывая редкую частоту выявления плазмоклеточного лейкоза, пересмотр критериев диагностики в 2021 году, данные по эффективности и безопасности терапии, основанные на результатах проспективных клинических исследований, носят ограниченный характер. На территории Российской Федерации, среди зарегистрированных лекарственных средств, обладающих противоопухолевой активностью в отношении плазматических клеток в разделе показания к применению отсутствует ПКЛ.

Настоящие клинические рекомендации основываются на результатах когортных исследований, описании клинических наблюдений и мнении экспертного сообщества по оптимальным подходам к терапии ПКЛ.

3.1 Показания к началу терапии и определение стратегии лечения

- Пациентам с первичным ПКЛ **рекомендуется** начало специфической противоопухолевой терапии [3–5, 10, 13–15, 19].

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

Комментарий: тактика ведения пациентов моложе 65-70 лет и пожилых пациентов отличается. Для лечения пациентов молодого возраста без серьезной сопутствующей патологии в программу терапии рекомендуется включать высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией ауто-ТГСК, ряд исследовательских групп считает целесообразным рассмотреть возможность выполнения трансплантации аллогенных стволовых клеток крови (алло-ТГСК), однако консенсус по этому вопросу не достигнут.

Пациентам старше 65 лет или молодым лицам с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-ТГСК или алло-ТГСК.

При выборе схемы индукционной терапии необходимо также учитывать сопутствующие заболевания пациента и осложнения ПКЛ. При наличии клинически

значимой кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклины и родственные соединения.

При наличии жизнеугрожающих состояний (клинически значимое кровотечение, некомпенсированный сахарный диабет тяжелого течения) противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

3.2 Лечение пациентов с впервые диагностированным ПКЛ

Рекомендации по лечению первичного плазмоклеточного лейкоза основаны на результатах:

- нескольких рандомизированных исследований, включающих немногочисленную когорту пациентов, диагноз которым был установлен на основании критериев 1974г. или 2013г.;
- когортных сравнительных исследований, ограничивающихся десятками случаев наблюдений, включающих как кандидатов на ауто-ТГСК, так и пациентов старшей возрастной группы с сопутствующей патологией;
- описании эффективности противоопухолевого воздействия в отдельных клинических наблюдениях или серии случаев;
- анализа механизма действия лекарственных препаратов на опухолевую плазматическую клетку, мнению экспертного сообщества.

3.2.1 Индукционный этап терапии

- Пациентам с впервые выявленным ПКЛ в качестве индукционной терапии **рекомендуется** применять один из следующих режимов терапии на основе #бортезомиба** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [28–32]:

- #бортезомиб**/#леналидомид** /#дексаметазон** (VRd) [19, 31, 33]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4)

- #бортезомиб**/#циклофосфамид**/#дексаметазон** (VCd) [29]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4)

- #бортезомиб**/#доксорибуцин**/#дексаметазон** (PAd) [29, 34]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Во всех представленных схемах оптимальным является подкожное введение #бортезомиба**.

- Пациентам с впервые диагностированным ПКЛ **рекомендуется** проведение терапии #леналидомидом** и #дексаметазоном** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [35]

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

- Пациентам с впервые диагностированным ПКЛ **рекомендуется** проведение терапии #карфилзомибом**, #леналидомидом** и #дексаметазоном** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [36]

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

• Пациентам с впервые выявленным ПКЛ в качестве индукционной терапии **рекомендуется** применять один из следующих режимов многокомпонентной терапии, включающей как минимум два-три таргетных препарата [31, 35, 36] (описание режимов – см. приложение А3.1.):

• #даратумумаб**/ #циклофосфамид**/ #бортезомиб**/ #леналидомид**/ #дексаметазон** (Dara-CVRd) [35, 37]

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

• #даратумумаб**/ #карфилзомиб**/ #леналидомид**/ #дексаметазон** (Dara-KRd) [38, 39]

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

• #изатуксимаб**/ #карфилзомиб**/ #леналидомид**/ #дексаметазон** (Isa-KRd) [41–43]

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

Комментарий: Пациентам, которым планируется выполнение ауто-ТГСК, мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется проводить после 4 циклов терапии при достижении ремиссии.

• Пациентам с впервые выявленным ПКЛ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний **рекомендуется** выполнение индукционного лечения с последующей высокодозной терапией, включающей ауто-ТГСК [19, 31, 49, 50, 32, 33, 43–48]

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

Комментарий: Возрастные ограничения обусловлены тем, что у пожилых пациентов возрастает риск летальности, ассоциированной с трансплантацией.

• Пациентам, имеющим по крайней мере 1 неблагоприятный фактор (возраст ≥ 75 лет, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов), **рекомендуется** назначать лекарственные препараты с учетом наличия сопутствующих заболеваний (табл. 5) [18, 19, 51].

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

3.2.2 Трансплантационный этап

• Пациентам с впервые выявленным ПКЛ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим ПР, ОХЧР или ЧР после индукционной терапии, **рекомендуется** выполнение

мобилизации и сбора ГСК крови под лабораторным контролем количества стволовых кроветворных клеток в периферической крови и аферезном продукте методом проточной цитометрии для последующего выполнения ауто-ТГСК [19, 31, 49, 50, 32, 33, 43–48].

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

При наличии возможности рекомендуется собирать ауто-ГСК в количестве, достаточном для выполнения двух трансплантаций.

- Пациентам с впервые выявленным ПКЛ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим ПР, ОЧХР или ЧР после индукционной терапии, в случае успешного сбора ГСК крови **рекомендуется** выполнение ВДХТ #мелфаланом** и последующей трансплантации ауто-ГСК [19, 31, 49, 50, 32, 33, 43–48].

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

Комментарий: *пациенты, достигшие ПР или ОЧХР после индукционной терапии, должны рассматриваться в качестве кандидатов на выполнение ауто-ТГСК, поскольку именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта от консолидации высокодозным #мелфаланом** (140-200 мг/м²) и увеличения выживаемости пациентов без признаков прогрессирования заболевания [19, 31, 49, 50, 32, 33, 43–48].*

*Интервал от мобилизации и сбора СКК до начала предтрансплантационного кондиционирования должен составлять от 2 до 4 нед. При выраженном нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), не требующем проведения гемодиализа, а также пациентам старшего возраста (65–70 лет) целесообразно снижать дозу #мелфалана** до 140 мг/м². Для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, рекомендуемая доза мелфалана** составляет 140 мг/м². Гемодиализ проводится в –4-й, –2-й (перед введением мелфалана**) и в 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата) [19, 31, 49, 50, 32, 33, 43–48].*

- Пациентам с впервые выявленным ПКЛ молодого возраста без тяжелых сопутствующих заболеваний **рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения алло-ТГСК [3, 13, 14, 36, 54–56]

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

Комментарий: *Результаты ретроспективного исследования, включающего анализ данных 751 пациента с первичным ПКЛ за период 1998-2014 гг., показали, что выполнение трансплантации алло-ТГСК без предшествующей ауто-ТГСК характеризовалась высокой частотой трансплантационной смертности. При выполнении ауто-ТГСК в ПР последующая вторая ауто-ТГСК (тандемный подход) характеризовалась улучшением*

показателей ВБП и ОВ, что сопоставимо с результатами последовательной ауто/алло-ТГСК. При отсутствии полного ответа перед первой ауто-ТГСК целесообразно рекомендовать выполнение последовательной алло-ТГСК.

Исследователи сходятся в едином мнении, что кандидатами для алло-ТГСК могут являться пациенты молодого возраста, достигшие значимого противоопухолевого ответа после многокомпонентной терапии. Однако следует тщательно отбирать кандидатов на алло-ТГСК в следствие высокой летальности, ассоциированной с ранним посттрансплантационным периодом.

3.2.3 Этап консолидирующего лечения

- Для пациентов с ПКЛ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний после выполнения ВДХТ и ауто-ТГСК **рекомендуется** проведение консолидирующей терапии для повышения качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения [34, 35, 38, 40–42, 56].

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

Комментарий: консолидирующую терапию целесообразно начинать через 3 мес. после ауто-ТГСК, после получения результатов контрольного обследования, подтвердившего отсутствие прогрессии заболевания.

3.3.4 Этап поддерживающей терапии

Целесообразно проводить поддерживающее лечение всем больным ПКЛ, независимо от интеграции ауто-ТГСК в программу противоопухолевой терапии. Приоритетное внимание следует уделять возможности назначения многокомпонентной таргетной поддерживающей терапии. Однако рандомизированных исследований, демонстрирующих значимость такой рекомендации, нет.

- Для пациентов ПКЛ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний после выполнения ВДХТ, одной или тандемной ауто-ТГСК и консолидирующей терапии (если она проводилась), а также не кандидатам на ауто-ТГСК после завершения индукционного этапа терапии **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии [32, 38, 39][36][37][41–43]

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

3.4 Лечение рецидивов ПКЛ

Рецидивы при ПКЛ неизбежно наступают у большинства пациентов. Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности

ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах (спустя 12 мес. после окончания предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах и рефрактерном ПКЛ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия. Повторную ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в тех случаях, когда ремиссия после первой ауто-ТГСК продолжалась более 3 лет.

- Пациентам с признаками клинического рецидива, а также при быстром нарастании парапротеина (удвоение содержания М-градиента в течение 2 мес.) **рекомендуется** противорецидивная терапия [18].

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

Комментарий: признаками клинического рецидива являются CRAB-симптомы:

- Гиперкальциемия (содержание кальция крови $>2,75$ ммоль/л)
- Почечная недостаточность, объясняемая миеломой
- Анемия (гемоглобин <100 г/л)
- Костные поражения (литические повреждения или остеопороз с компрессионными переломами)
- Пациентам с рецидивом ПКЛ противоопухолевую терапию следует осуществлять по принципам лечения рефрактерных и рецидивирующих форм множественной миеломы (см.соответствующие клинические рекомендации) [13, 14, 47]

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

Комментарий: Лечение рецидивов первичного ПКЛ следует осуществлять исходя из эффективности предшествующей терапии, ее продолжительности, наличия нежелательных явлений. Спланированных клинических исследований по оценке эффективности противоопухолевой терапии рецидивов ПКЛ до настоящего времени не проведено. Учитывая редкость патологии и общий субстрат опухоли при ПКЛ и ММ, экспертное сообщество сходится во мнении, что лечение ПКЛ, в том числе рецидивов, должно проводиться по принципам терапии ММ высокого риска, предпочтение следует отдавать многокомпонентным схемам с интеграцией препаратов таргетной направленности.

3.5 Сопутствующая и сопроводительная терапия

Пациентам с ПКЛ сопроводительную и сопутствующую терапию проводят согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению множественной миеломы [19]

Обезболивание

- Пациентам с ПКЛ при возникновении острого или хронического болевого синдрома рекомендуется уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по лечению очага воспаления согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая при необходимости хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома рекомендуется проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания, с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [19, 59, 61]

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

Диетотерапия

Не применяется

3.7 Определение эффективности лечения

- Оценку эффекта противоопухолевой терапии у пациентов с ПКЛ **рекомендуется** проводить согласно международным критериям, предложенным в 2013 г. (см. раздел 7 данных рекомендаций) [58].

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

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

- Всем пациентам с ПКЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация [59].

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

Комментарий: специальных методов реабилитации при ПКЛ не существует. Реабилитация пациентов с ПКЛ должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Объем медицинской реабилитации разрабатывается индивидуально для каждого пациента врачом-реабилитологом при участии врача-гематолога и зависит от течения и проявлений заболевания (нарушения мобильности в связи с патологическими переломами, анемический синдром, болевой синдром, нарушения питания и др.) и проведенных вмешательств (ТГСК, гемодиализ). Кроме того, программа реабилитации должна учитывать социальные и психологические проблемы пациента и требует кроме медицинской помощи обязательного участия социальных работников и психологов. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

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

Методов профилактики ПКЛ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический(е) фактор(ы), ведущий(е) к развитию заболевания.

Пациенты с ПКЛ на протяжении всей жизни, как в период лечения, так и вне лечения ПКЛ, **находятся на диспансерном наблюдении у врач-гематолога** .

Контроль за течением заболевания и эффективностью терапии должен выполняться регулярно врачом-гематологом или врачом-онкологом по месту жительства пациента. В процессе проводимой терапии иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 2–3 мес. У пациентов олиго- или несекретирующей формой заболевания следует проводить исследование свободных легких цепей иммуноглобулинов. После окончания лечения иммунохимические исследования крови и мочи выполняют каждые 3 мес.

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 ПКЛ 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 ПКЛ или подозрении на него в ходе оказания скорой медицинской помощи пациент 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 ПКЛ, 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 ПКЛ, 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 для плановой госпитализации:

Наличие диагноза ПКЛ для выполнения:

1. планового курса специфической терапии, включающей химиотерапевтические препараты, таргетные препараты биологического механизма действия, требующей круглосуточного наблюдения за пациентом (в том числе при наличии тяжелой коморбидности, цитопенического синдрома),
2. курса высокодозной химиотерапии,
3. мобилизации и сбора аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови,
4. трансплантации аутологичных (аллогенных) стволовых гемопоэтических клеток,
5. эксфузии аутологичного костного мозга для последующей трансплантации.

Показания для экстренной госпитализации:

Наличие диагноза ПКЛ, осложненного:

1. острым почечным повреждением,
2. тяжелым оссалгическим синдромом (в том числе с угрозой переломов, повреждения позвоночника, сдавления спинного мозга),
3. тромботическими / геморрагическими осложнениями на фоне специфической терапии,
4. тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне специфической терапии,
5. кардиальной патологией на фоне специфической терапии,
6. глубокой цитопенией.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение курса специфической терапии.
2. Купирование осложнений, возникших на фоне специфической терапии

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется 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)

Оценка эффективности лечения плазмоклеточного лейкоза

Оценка эффективности лечения ПКЛ проводится согласно международным критериям, предложенным в 2013 г.(представлены в таблице 6) [58].

При оценке любое исследование нужно провести не менее 2 раз для подтверждения результатов.

Таблица 6. Критерии противоопухолевого ответа и рецидива при плазмоклеточном лейкозе согласно консенсусу IMWG 2013г.

Категория ответа	Доля ПК в костном мозге ¹	Доля ПК в периферической крови ¹	Моноклональная секрция парапротеина ²	Иные данные
Строгий полный ответ/ремиссия (сПо/сПР)	ПК в костном мозге <5% и отсутствуют аберрантные ПК по данным проточной цитометрии	Отсутствие ПК в периферической крови по данным проточной цитометрии	Отсутствие парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации и нормальное соотношение СЛЦ в сыворотке	Отсутствие экстрамедуллярного компонента
Полный ответ/ремиссия (ПО/ПР)	ПК в костном мозге <5%	Отсутствие ПК в периферической крови	Отсутствие парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации ³	Отсутствие экстрамедуллярного компонента
Очень хороший частичный ответ/ремиссия (ОХЧО/ОХЧР)	ПК в костном мозге <5%	Отсутствие ПК в периферической крови	Снижение уровня М-белка в сыворотке крови на ≥90% и М-белок в моче в <100 мг/сутки ⁴	Отсутствие экстрамедуллярного компонента

Частичный ответ/ремиссия (ЧР/ЧО)	ПК в костном мозге – от 5 до 25%	ПК в периферической крови от 1–5%	Снижение концентрации М-белка в сыворотке крови на $\geq 50\%$ и снижение суточного содержания М-белка в моче на $\geq 90\%$ и < 200 мг/сутки ⁵	$\geq 50\%$ уменьшение размера экстрамедуллярного компонента
Стабилизация	Несоответствие критериям ответа или прогрессии			
Прогрессия	Увеличение доли ПК в аспирате костного мозга $> 25\%$ или абсолютное увеличение $\geq 10\%$	Абсолютное увеличение доли ПК в периферической крови $> 5\%$	Повышение содержания м-белка в сыворотке $> 25\%$ при абсолютном повышении ≥ 5 г/л, увеличение экскреции парапротеина $> 25\%$ с абсолютным увеличением ≥ 200 мг/сутки	Гиперкальциемия Увеличение литических поражений костей. Увеличение размера или количества экстрамедуллярных компонентов.
Рецидив после полной ремиссии	Увеличение доли ПК в костном мозге более чем на 10%.	Повторное появление ПК в периферической крови в любом количестве	Повторное появление М-белка в сыворотке и/или моче.	Появление новых очагов деструкции и/или экстрамедуллярных компонентов
Сокращения: ПК- плазматические клетки, СЛЦ - свободная легкая цепь.				

- 1- рекомендуется провести анализ не менее 200 лейкоцитов в мазках периферической крови и 500 ядросодержащих клеток в мазках костного мозга.
- 2- продолжительность сохранения ответа не менее 6 недель, в случае несоответствия или неопределяемости серологического показателя - необходимо определять ответ по остальным критериям.
- 3- если содержание М-белка в сыворотке и моче не поддается измерению, учитывается нормализация соотношения каппа/лямбда СЛЦ в сыворотке.
- 4- если М-белок в сыворотке и моче не поддается измерению, вместо М-белка требуется уменьшение разницы между вовлеченными и невлеченными СЛЦ на 90%.
- 5- если М-белок в сыворотке и моче не поддается измерению, вместо М-белка требуется уменьшение разницы между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ на $\geq 50\%$.

Оценка эффекта по уровню моноклонального белка в сыворотке крови и моче применима для пациентов с «измеряемой» болезнью. Заболевание считают «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке ≥ 10 г/л или в суточной моче ≥ 200 г. При отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным электрофореза и иммунофиксации (несекретирующей миеломе), но при его выявлении, «измеряемым» считают уровень «вовлеченных» СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 100 мг/л. Соотношение к/λ СЛЦ иммуноглобулинов также должно быть аномальным.

Нормальное соотношение к/λ СЛЦ иммуноглобулинов составляет 0,26–1,65. У пациентов с почечной недостаточностью нормальным соотношением к/λ СЛЦ иммуноглобулинов считается 0,37–3,1.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с определением уровней гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы	да/нет
2	Пациенту с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ мочи	да/нет
3	Пациенту с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с определением показателей ЛДГ, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, кальция, калия	да/нет
4	Пациенту с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено определение соотношения белковых фракций в крови и моче методом электрофореза с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов (кроме пациентов с несекретирующей, вялотекущей миеломой и миеломой легких цепей)	да/нет
5	Пациенту с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и моче методом иммунофиксации с количественным определением уровня М-градиента	да/нет
6	Пациенту с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ при первичном приеме, выполнено цитологическое исследование костного мозга или патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (при необходимости с применением иммуногистохимических методов) для подтверждения и формулирования диагноза	Оценка выполнения
7	Пациенту с подозрением на ПКЛ или выявленном ПКЛ перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (низкодозная КТ всего скелета или ПЭТ/КТ)	да/нет
8	Пациенту с ПКЛ начато проведение специфической противоопухолевой терапии	да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
9	Пациенту с признаками клинического рецидива, а также при быстром нарастании парапротеина (удвоение содержания М-градиента в течение 2 мес.) начато проведение противорецидивной терапии	да/нет
10	Пациенту, завершившему запланированное лечение по поводу ПКЛ, выполнена оценка эффекта лечения согласно международным критериям, предложенным в 2013 г.	да/нет

Список литературы

1. Alaggio R. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms // *Leuk.* 2022 367. Nature Publishing Group, 2022. Vol. 36, № 7. P. 1720–1748.
2. Fernández de Larrea C. et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage // *Blood Cancer J.* Nature Publishing Group, 2021. Vol. 11, № 12.
3. Jung S.-H., Lee J.-J. Update on primary plasma cell leukemia. 2022.
4. Tveden Gundersen M. et al. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. 1912.
5. Van De Donk N.W.C.J. et al. How I treat plasma cell leukemia. 2012.
6. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // *Cancer.* 1975. Vol. 36, № 3. P. 842–854.
7. Greipp P.R. et al. International staging system for multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, № 15. P. 3412–3420.
8. Palumbo A. et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group // *J. Clin. Oncol.* 2015.
9. D’agostino M. et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project // *J. Clin. Oncol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2022. Vol. 364.
10. Papadimitriou S.I. et al. The Cytogenetic Profile of Primary and Secondary Plasma Cell Leukemia: Etiopathogenetic Perspectives, Prognostic Impact and Clinical Relevance to Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Differential Circulating Clonal Plasma Cells // *Biomedicines.* Biomedicines, 2022. Vol. 10, № 2.
11. Бессмельцев С.С. Множественная миелома // *Вестник гематологии.* 2014. Vol. 10, № 3. P. 6–39.
12. Rajkumar S.V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd, 2014. Vol. 15, № 12. P. e538–e548.
13. Musto P. et al. An update on biology, diagnosis and treatment of primary plasma cell leukemia // *Expert Rev. Hematol.* Taylor & Francis, 2019. Vol. 12, № 4. P. 245–253.

14. Visram A. et al. Practical management and assessment of primary plasma cell leukemia in the novel agent era // *Cancer Treat. Res. Commun. Elsevier*, 2021. Vol. 28. P. 100414.
15. Chaulagain C.P. et al. Management of Primary Plasma Cell Leukemia Remains Challenging Even in the Era of Novel Agents // *Clin. Med. Insights Blood Disord. SAGE Publications*, 2021. Vol. 14.
16. Kyle R.A., Rajkumar S. V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. // *Leukemia*. 2009. Vol. 23, № 1. P. 3–9.
17. Moreau P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28, № suppl_4. P. iv52–iv61.
18. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. / ed. Поддубной И.В., Савченко В.Г. Москва, 2018. 213–241 p.
19. Gavriatopoulou M. et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias // *Leukemia*. 2018. Vol. 32. P. 1883–1898.
20. Coppola A. et al. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. // *Semin. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 37, № 8. P. 929–945.
21. Tripathy S. The role of serum protein electrophoresis in the detection of multiple myeloma: An experience of a corporate hospital // *J. Clin. Diagnostic Res.* 2012. Vol. 6, № 9. P. 1458–1461.
22. Misra A. et al. Old but Still Relevant: High Resolution Electrophoresis and Immunofixation in Multiple Myeloma // *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. Springer India*, 2016. Vol. 32, № 1. P. 10–17.
23. Любимова Н.В. et al. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы. // *Альманах клинической медицины*. 2017. Vol. 45, № 2. P. 102–108.
24. Julie D. et al. Comparison of Bone marrow Aspirate and Bone marrow Biopsy in the workup of Patients with Multiple Myeloma // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. Elsevier BV*, 2015. Vol. 15. P. e117.
25. van de Donk N.W.C.J. et al. How I treat plasma cell leukemia // *Blood*. 2012. Vol. 120, № 12. P. 2376–2389.
26. Pianko M.J. et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease // *Clinical Cancer Research. American*

- Association for Cancer Research Inc., 2014. Vol. 20, № 23. P. 5888–5897.
27. Cavo M. et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. // *Lancet. Oncol.* 2017. Vol. 18, № 4. P. e206–e217.
 28. Katodritou E. et al. Treatment with bortezomib-based regimens improves overall response and predicts for survival in patients with primary or secondary plasma cell leukemia: Analysis of the Greek myeloma study group // *Am. J. Hematol.* *Am J Hematol*, 2014. Vol. 89, № 2. P. 145–150.
 29. Royer B. et al. Bortezomib, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Dexamethasone Induction Followed by Stem Cell Transplantation for Primary Plasma Cell Leukemia: A Prospective Phase II Study of the Intergroupe Francophone du Myélome // *J. Clin. Oncol.* *J Clin Oncol*, 2016. Vol. 34, № 18. P. 2125–2132.
 30. D'Arena G. et al. Frontline chemotherapy with bortezomib-containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party // *Ann. Oncol.* *Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* *Ann Oncol*, 2012. Vol. 23, № 6. P. 1499–1502.
 31. Katodritou E. et al. Improved survival of patients with primary plasma cell leukemia with VRd or daratumumab-based quadruplets: A multicenter study by the Greek myeloma study group // *Am. J. Hematol.* *John Wiley and Sons Inc*, 2023. Vol. 98, № 5. P. 730–738.
 32. Royer B. et al. Long Term Follow-up of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) for Primary Plasma Cell Leukemia (pPCL): Final Results of a Prospective Study of IFM Group // *Blood.* *American Society of Hematology*, 2016. Vol. 128, № 22. P. 4612–4612.
 33. Usmani S.Z. et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial // *Lancet. Haematol.* *NIH Public Access*, 2021. Vol. 8, № 1. P. e45.
 34. Telek B. et al. Effective PAD (bortezomib, doxorubicine, dexamethasone) treatment of a patient with plasma cell leukaemia developed after autologous stem cell transplantation // *Orv. Hetil. Akadémiai Kiadó*, 2008. Vol. 149, № 41. P. 1957–1959.
 35. Musto P. et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia // *Leuk.* 2014 281. *Nature Publishing Group*, 2013. Vol. 28, № 1. P. 222–225.
 36. van de Donk N.W.C.J. et al. Treatment of primary plasma cell leukaemia with carfilzomib and lenalidomide-based therapy (EMN12/HOVON-129): final analysis of a non-

- randomised, multicentre, phase 2 study // *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd, 2023. Vol. 24, № 10. P. 1119–1133.
37. Kaiser M.F. et al. Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction and Extended Consolidation Improves Outcome in Ultra-High-Risk Multiple Myeloma // *J. Clin. Oncol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2023. Vol. 41, № 23. P. 3945–3955.
 38. Lawless S. et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation strategies in patients with primary plasma cell leukemia, with dynamic prediction modeling // *Haematologica.* Ferrata Storti Foundation, 2023. Vol. 108, № 4. P. 1105–1114.
 39. Costa L.J. et al. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Haematol.* Elsevier, 2023. Vol. 10, № 11. P. e890–e901.
 40. Derman B.A. et al. Final analysis of a phase II trial of daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma without transplant // *Blood Cancer J.* Nature Publishing Group, 2024. Vol. 14, № 1.
 41. Leyboldt L.B. et al. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-KRd) in front-line treatment of high-risk multiple myeloma: interim analysis of the GMMG-CONCEPT trial // *Leukemia.* Leukemia, 2022. Vol. 36, № 3. P. 885–888.
 42. Leyboldt L.B. et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma // *J. Clin. Oncol.* J Clin Oncol, 2024. Vol. 42, № 1. P. 26–37.
 43. O'Donnell E. et al. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed, transplantation-eligible multiple myeloma (SKylaRk): a single-arm, phase 2 trial // *Lancet. Haematol.* Lancet Haematol, 2024. Vol. 11, № 6. P. e415–e424.
 44. Mahindra A. et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Plasma Cell Leukemia: Results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research // *Leukemia.* NIH Public Access, 2012. Vol. 26, № 5. P. 1091.
 45. Dhakal B. et al. Hematopoietic Cell Transplantation Utilization and Outcomes for Primary Plasma Cell Leukemia in the Current Era // *Leukemia.* NIH Public Access, 2020. Vol. 34, № 12. P. 3338.
 46. Gowda L. et al. Primary Plasma Cell Leukemia: Autologous Stem Cell Transplant in an Era of Novel Induction Drugs // *Bone Marrow Transplant.* NIH Public Access, 2019. Vol. 54, № 7. P. 1089.

47. Lemieux C. et al. Outcomes with Autologous or Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Plasma Cell Leukemia in the Era of Novel Agents // *Biol. Blood Marrow Transplant.* NIH Public Access, 2020. Vol. 26, № 12. P. e328.
48. Mahindra A. et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Plasma Cell Leukemia: Results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research HHS Public Access // *Leukemia*. 2012. Vol. 26, № 5. P. 1091–1097.
49. Dhakal B. et al. Hematopoietic Cell Transplantation Utilization and Outcomes for Primary Plasma Cell Leukemia in the Current Era HHS Public Access // *Leukemia*. 2020. Vol. 34, № 12. P. 3338–3347.
50. Tveden Gundersen M. et al. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. 1912.
51. Drake M. et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net // *Haematologica*. 2010. Vol. 95. P. 804–809.
52. Larocca A. et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN) // *Leukemia*. 2018. Vol. 32. P. 1697–1712.
53. Dampmann M. et al. Single-Center Experience of Patients with Plasma Cell Leukemia in the Era of New Therapeutics // *Acta Haematol.* S. Karger AG, 2024. P. 1–8.
54. Nakaya A. et al. Retrospective analysis of primary plasma cell leukemia in Kansai Myeloma Forum registry // *Leuk. Res. Reports.* Elsevier, 2018. Vol. 10. P. 7.
55. Tang A.S.O. et al. Plasma Cell Leukemia with Successful Upfront Venetoclax in Combination with Allogeneic Transplantation // *Am. J. Case Rep. International Scientific Information, Inc.*, 2023. Vol. 24. P. e938868-1.
56. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 p.
57. Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации // *Клиническая онкогематология*. 2023. Vol. 16, № 4. P. 426–448.
58. Fernández De Larrea C. et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group // *Leukemia*. *Leukemia*, 2013. Vol. 27, № 4. P. 780–791.
59. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am.*

- J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
60. Attal M. et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma // N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2017. Vol. 376, № 14. P. 1311–1320.
 61. Rosiñol L. et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma // Blood. American Society of Hematology, 2019. Vol. 134, № 16. P. 1337–1345.
 62. Leiba M. et al. Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: A meta-analysis // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 166, № 5. P. 702–710.
 63. Popat R. et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up // Br. J. Haematol. John Wiley & Sons, Ltd, 2008. Vol. 141, № 4. P. 512–516.
 64. Nooka A.K. et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients // Cancer. 2013. Vol. 119, № 23. P. 4119–4128.
 65. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.

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

1. **Менделеева Лариса Павловна** – д.м.н., профессор, руководитель управления по научной и образовательной работе, зав.отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Наблюдательного совета Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество, член Российского профессионального общества онкогематологов.
2. **Соловьев Максим Валерьевич** - к.м.н., заведующий отделением гематологии и химиотерапии химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
3. **Рехтина Ирина Германовна** – д.м.н., зав. отделением химиотерапии плазмоклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество", член Ассоциации нефрологов.
4. **Соловьева Майя Валерьевна** – к.м.н., старший научный сотрудник отдела химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
5. **Семочкин Сергей Вячеславович** - д.м.н., г.н.с. отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество", Российского общества онкогематологов и European Association for Cancer Research (EACR).
6. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и

международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского профессионального общества онкогематологов.

7. **Поспелова Татьяна Ивановна** - д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество", председатель МОО «Ассоциация врачей-гематологов Сибири».

8. **Ковригина Алла Михайловна** – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество".

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. 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 Кохрейновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составила 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. А2.1. – А2.3.).

В настоящих клинических рекомендациях приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии с проектом методических рекомендаций по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

В соответствии с данным проектом рекомендаций отдельным общепринятым методикам диагностики на основании консенсуса экспертов придан уровень GPP (сложившаяся клиническая практика).

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

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры

УДД	Расшифровка
	исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

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

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования случай–контроль
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

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

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров России и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2024 г., ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы 2024», а также в рамках Конгресса гематологов России.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Актуализация проводится не реже чем один раз в два года или ранее с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих ПКЛ. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

Приложение А3.1 Схемы лекарственного лечения первичного плазмоклеточного лейкоза

VRD [19, 31, 33]

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни.
 - #Леналидомид** 25 мг внутрь, с 1 по 14 день.
 - #Дексаметазон** 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 каждого цикла.
- Лечение возобновляется на 22-й день.

VCD [29]#Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й**

- #Циклофосфамид** 300 мг/м², в/в капельно, дни 1, 8-й
- #Дексаметазон** 40 мг в/в капельно или внутрь, дни 1, 4, 8, 11-й. Лечение возобновляется на 22-й день.

• PAD [29, 34]

- #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
- #Доксорубин пегилированный** 30 мг/м² в день 4
- #Дексаметазон** 40 мг в/в капельно или внутрь, дни 1, 4, 8, 11-й. Лечение возобновляется на 22-й день.

Dara-CVRd [35, 37]

- #Даратумумаб** 16 мг/кг в/в в дни 1,8,15 первые 2 курса, затем в 1-й день с 3 по 6-й курс.
 - #Циклофосфамид** 500 мг, внутрь дни 1, 8.
 - #Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни.
 - #Леналидомид** 25 мг внутрь, с 1 по 14 день.
 - #Дексаметазон** 40 мг в дни 1, 4, 8, 11.
- Лечение возобновляется на 22-й день.

Rd [35]

- #Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
 - #Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й
- Лечение возобновляется на 29-й день.

KRd [36]

- #Карфилзомиб** 36 мг/м² в/в, дни 1,2, 8, 9, 15, 16.
- #Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- #Дексаметазон** 20 мг внутрь, дни 1,2, 8, 9, 15,16, 22,23

Лечение возобновляется на 29-й день.

Dara-KRd [39,40]

- #Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
- 1 раз в неделю курс в 1-ый и 2-ой курс
- 1 раз в 2 недели с 3 –го по 8-ой курс
- 1 раз в 4 недели с 9-го по 24-й курс
- #Карфилзомиб** 20 мг/м² в/в, дни 1, 2-й, далее в дозе 36 мг/м², дни 8, 9, 15, 16-й только в 1-м курсе, в дозе 36 мг/м² в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й в курсах 2–8, начиная с 9-го до 24-го курса в дозе 36 мг/м² в дни 1, 2, 15 и 16.
- #Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й, суммарно 24 курса.
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22 в курсах с 1 по 8, затем 20 мг в те же дни в курсах 9-24.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Isa-KRd [41–43]

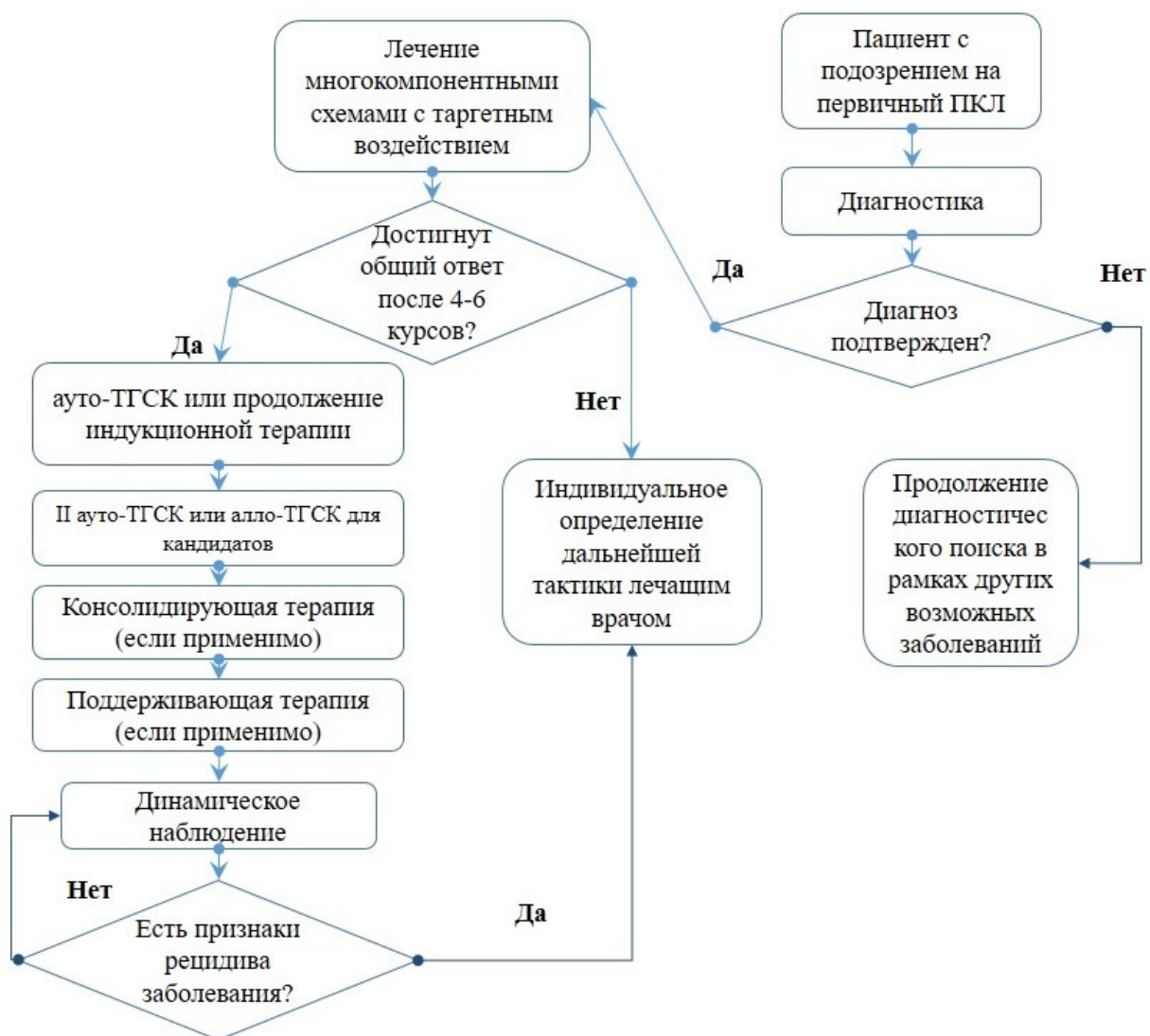
- #Изатуксимаб** 10 мг/кг в/в
- в 1, 8, 15, 22 дни 1-го курса
- в 1 и 15 дни последующих курсов
- 1 вариант введения #Карфилзомиба** 20 мг/м² в/в, дни 1, 2-й, далее в дозе 36 мг/м², дни 8, 9, 15, 16-й только в 1-м курсе, в дозе 36 мг/м² в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й в последующих курсах
- 2 вариант введения #Карфилзомиба** 20 мг/м² в/в, день 1, далее в дозе 56 мг/м² в дни 8, 15 только в 1-м курсе, в дозе 56 мг/м² в дни 1, 8, 15 в последующих курсах.
- #Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й.
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29-й день.

Приложение А3.2. Рекомендации по лечению ПКЛ в период беременности

Учитывая ограниченные данные по ведению беременности при манифестации ПКЛ, решение о сроках начала и схеме лечения определяется индивидуально с привлечением междисциплинарной команды и проведением телемедицинской консультации со специалистами федеральных медицинских учреждений. В случае диагностирования ПКЛ в первом триместре (до 12 недель) беременности целесообразно рассмотреть возможность ее прерывания.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

ПКЛ – заболевание опухолевой природы и в настоящее время является неизлечимым. Однако современные инновационные лекарственные препараты и трансплантационные методики позволяют достичь значимого противоопухолевого эффекта - так называемой ремиссии.

Ремиссия – это состояние, при котором минимизирована опухолевая масса, купированы основные клинические проявления заболевания (костные боли, почечная недостаточность, инфекционные осложнения). Современные лечебные мероприятия, включающие препараты биологического механизма действия, традиционные химиотерапевтические препараты обеспечивают контроль за опухолевым процессом, сохраняя качество жизни пациентов.

Лечение ПКЛ длительное. Первичная терапия в большинстве случаев проводится в стационарных условиях. По мере купирования клинических симптомов продолжение лечения возможно в условиях дневных стационаров или амбулаторно-поликлинических и даже домашних условиях.

Однако хорошо известно, что лекарственные препараты обладают побочными эффектами. В связи с этим пациенты должны сразу сообщать лечащему врачу обо всех нежелательных явлениях, возникающих на фоне лечения.

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

Приложение Г1.1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

Клиническая оценка общего состояния пациента с ПКЛ проводится по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) [65]:

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–65 [65]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

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

Клинические рекомендации

Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов

Кодирование по Международной С91.1
статистической классификации болезней
и проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения:

Разработчики клинической рекомендации:

- Российское общество онкогематологов
Председатель РООГ, академик РАН, д.м.н., проф. И.В. Поддубная
- Ассоциация содействия развитию гематологии и
трансплантации костного мозга «Национальное
гематологическое общество»
Председатель ассоциации НГО, д.м.н., проф. Е.Н. Паровичникова
- Ассоциация онкологов России
Президент АОР, академик РАН, д.м.н., проф. А.Д. Каприн

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	9
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	10
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .	11
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	11
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..	11
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	14
2.1. Жалобы и анамнез	14
2.2. Физикальное обследование	15
2.3. Лабораторные диагностические исследования	15
2.4. Инструментальные диагностические исследования	23
2.5. Иные диагностические исследования.....	25
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	26
3.1. Показания к началу терапии В-клеточного ХЛЛ	26
3.2. Первая линия лечения ХЛЛ.....	26
3.3. Выбор терапии рецидива ХЛЛ (2 и последующие линии).....	33

3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия	40
3.5. Оценка ответа на лечение	42
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.....	43
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	44
6. Организация оказания медицинской помощи	45
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	48
7.1. Стадирование лимфомы из малых лимфоцитов.....	48
7.2. Общая выживаемость пациентов в группах по МПИ.....	50
7.3. Оценка ответа на лечение при ХЛЛ	50
Критерии оценки качества медицинской помощи	52
Список литературы.....	53
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	60
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	62
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	65
Приложение А3.1. Значение маркеров вируса гепатита В при ХЛЛ	65
Приложение А3.2. Показания к началу лечения ХЛЛ/ЛМЛ.....	66
Приложение А3.3. Режимы лекарственного лечения ХЛЛ.....	67
Приложение А3.4. Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ.	70
Приложение А3.5. Профилактика инфекционных осложнений.....	73
Приложение А3.6. Применение компонентов донорской крови	75
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	75
Приложение Б1. Алгоритм выбора первой линии терапии пациента с ХЛЛ/ЛМЛ.....	75

Приложение Б2. Алгоритм выбора терапии рецидива ХЛЛ/ЛМЛ.....	76
Приложение В. Информация для пациентов	76
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	78
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG	78
Приложение Г2. Шкала оценки коморбидности CIRS	78

Список сокращений

АВ-блокада	— атриовентрикулярная блокада
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АРА	— антагонисты рецепторов ангиотензина II
АСТ	— аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ	— бронхоальвеолярный лаваж
БЛРС	— β -лактамазы расширенного спектра
БПА	— болезнь периферических артерий
ВБП	— выживаемость без прогрессирования
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ГСК	— гемопоэтические стволовые клетки
ДИ	— доверительный интервал
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
иАПФ	— ингибиторы АПФ (ангиотензин превращающего фермента)
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
КАГ	— Коронарография (коронароангиография)
КОЕ	— колониеобразующая единица
КТ	— компьютерная томография
КФК общ.	— креатинфосфокиназа общая
КФК-МБ	— фракция креатинкиназы, являющаяся специфичным и чувствительным индикатором повреждения миокарда.
ЛМЛ	— лимфома из малых лимфоцитов
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
МВКЛ	— моноклональный В-клеточный лимфоцитоз
МЕ	— международная единица
МНО	— международное нормализованное отношение
МОБ	— минимальная остаточная болезнь
МПИ	— международный прогностический индекс
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ОВ	— общая выживаемость
ОМЛ	— острый миелоидный лейкоз

ОКС — острый коронарный синдром

ОПН — острая почечная недостаточность

ОР — отношение рисков

ПХТ — полихимиотерапия

ПЦР — полимеразная цепная реакция

рРНК — рибосомная рибонуклеиновая кислота

РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»

СМЖ — спинномозговая жидкость

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ФП — фибрилляция предсердий

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХБП — хроническая болезнь почек

ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз

ХПН — хроническая почечная недостаточность

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЦВК — центральный венозный катетер

ЦНС — центральная нервная система

ЧПЭХО-КГ — эхокардиография чреспищеводная

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

A. baumannii — *Acinetobacter baumannii*

C. albicans — *Candida albicans*

C. albidus — *Cryptococcus albidus*

C. difficile — *Clostridioides difficile*

C. gattii — *Cryptococcus gattii*

C. glabrata — *Candida glabrata*

C. krusei — *Candida krusei*

C. laurentii — *Cryptococcus laurentii*

C. pneumonia — *Chlamydophila pneumonia*

ChI-G — режим иммунохимиотерапии, включающий обинутузумаб** и хлорамбуцил**
(схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)

ChI-R — режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб** и хлорамбуцил**
(схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)

CIM — carbapenem inactivation method
 CMV — цитомегаловирус (cytomegalovirus)
 CTC — общие критерии токсичности
E. faecalis — *Enterococcus faecalis*
E. faecium — *Enterococcus faecium*
E. coli — *Escherichia coli*
 EBV — вирус Эпштейн-Барр (Epstein-Barr virus)
 FCR — режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб**, флударабин** и циклофосфамид** (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)
 FCR-Lite — режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб**, флударабин** и циклофосфамид** с редукцией доз противоопухолевых препаратов (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)
 FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*
 HHV-6 — Human herpes virus 6
 HSV — Herpes simplex virus
 HZV — Herpes zoster virus
 IGHV — вариабельные участки тяжелых цепей иммуноглобулинов
 IWCLL — Международная рабочая группа по изучению хронического лимфоцитарного лейкоза
K. pneumonia — *Klebsiella pneumonia*
 KPC — *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
L. pneumophila — *Legionella pneumophila*
L. monocytogenes — *Listeria monocytogenes*
 mCIM — modified carbapenem inactivation method (модифицированный метод инактивации карбапенемов)
M. furfur — *Malassezia furfur*
M. pachydermatis — *Malassezia pachydermatis*
M. pneumonia — *Mycoplasma pneumonia*
 NDM — New Delhi metallo- β -lactamase (Металло-бета-лактамаза из Нью-Дели)
 OXA-48 — oxacillinase-48
 QTc — скорректированный интервал QT на электрокардиограмме
R. glutinis — *Rhodotorula glutinis*
P. jirovecii — *Pneumocystis jirovecii*
R. minuta — *Rhodotorula minuta*
R. mucilaginosa — *Rhodotorula mucilaginosa*

R. rubra — *Rhodotorula rubra*

RB — режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб** и бендамустин** (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)

S. aureus — *Staphylococcus aureus*

S. boulardii — *Saccharomyces boulardii*

S. capitata — *Saprochaete capitata*

S. maltophilia — *Stenotrophomonas maltophilia*

S. prolificans — *Scedosporium prolificans*

Термины и определения

ECOG — оценка общего состояния пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) (см. приложение Г1).

В-симптомы — неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку (температуру тела выше 38 °С) более 2 нед. подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты, похудание на 10% массы тела за последние 6 мес.

Лимфома из малых лимфоцитов — это В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов с иммунофенотипом хронического лимфоцитарного лейкоза, характеризующаяся наличием лимфаденопатии и/или спленомегалии с содержанием В-лимфоцитов в периферической крови $\leq 5 \times 10^9/\text{л}$ без морфологических признаков поражения костного мозга.

Синдром Рихтера — появление крупноклеточной лимфомы на фоне хронического лимфоцитарного лейкоза.

Ходжкинская трансформация — появление лимфомы Ходжкина на фоне хронического лимфоцитарного лейкоза.

Хронический лимфоцитарный лейкоз — это опухоль из малых В-лимфоцитов, характеризующаяся пролиферацией и накоплением аберрантных лимфоидных клеток в костном мозге, крови, лимфоидных тканях; критерием постановки диагноза является обнаружение абсолютного В-клеточного лимфоцитоза в крови ($> 5 \times 10^9/\text{л}$ моноклональных В-лимфоцитов). Хронический лимфоцитарный лейкоз и лимфома из малых лимфоцитов представляют собой различные проявления одного и того же заболевания, что унифицирует подходы к проводимой терапии.

Трансформация — развитие диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы или лимфомы Ходжкина на фоне хронического лимфоцитарного лейкоза или лимфомы из малых лимфоцитов.

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

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

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) — это В-клеточные опухоли из малых В-лимфоцитов. ХЛЛ и ЛМЛ биологически представляют собой одну нозологическую форму. Отличие между ними состоит в том, что при ХЛЛ в крови наблюдается значительный лимфоцитоз (≥ 5000 моноклональных В-лимфоцитов), тогда как при ЛМЛ выявляется поражение лимфатических узлов, селезенки, но содержание клональных В-клеток в крови $\leq 5 \times 10^9/\text{л}$.

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

Молекулярный патогенез ХЛЛ — комплексный многоступенчатый процесс, который приводит к репликации клона В-лимфоцитов [1–3]. Почти во всех случаях хроническому лимфолейкозу предшествует моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ), который обнаруживается высокоточными методами иммунофенотипирования у 5–15% лиц старше 40 лет, риск развития МВКЛ увеличивается с возрастом [4]. МВКЛ инициируется комплексом факторов, который включает мутации ряда генов, антигенную стимуляцию, сигналы от микроокружения, эпигенетические модификации и, наконец, цитогенетические нарушения. В результате появляется клон лимфоцитов с фенотипом клеток ХЛЛ. Учитывая многократно преобладающую частоту МВКЛ, к развитию ХЛЛ приводят дополнительные генетические нарушения в 1 из 100 случаев МВКЛ. Клетки ХЛЛ существенно влияют на микроокружение, инициируя появление особого микроокружения и даже специализированных клеток (nurse-like cells), которые определяют их клональную экспансию и дают возможность переживать генотоксические стрессы. Время и химиотерапия приводят к клональной эволюции с накоплением генетических нарушений, которые делают клетки ХЛЛ все более автономными, быстро делящимися и рефракторными к терапии.

Клетки ХЛЛ/ЛМЛ экспрессируют В-клеточные антигенные рецепторы с ограниченным репертуаром специфичности. Постоянная передача сигнала через эти рецепторы и характер этой передачи являются ключевым фактором, определяющим жизнеспособность клеток ХЛЛ и также характер развития этой опухоли. Предполагается, что сигнальный путь В-клеточного рецептора не зависит от антигенов, но осуществляется автономно, возможно при взаимодействии клеток ХЛЛ друг с другом [5, 6].

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

ХЛЛ — самый частый вид лейкоза у взрослых. В европейских странах заболеваемость им составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год. Заболеваемость увеличивается с возрастом. У лиц старше 70 лет она составляет более 20 случаев на 100 тыс. человек в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах — 69 лет [7–10]. В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 тыс. человек, медиана возраста на момент установления диагноза — 68 лет [11].

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

C91.1 — Хронический лимфоцитарный лейкоз

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

ХЛЛ может классифицироваться по стадиям (см. раздел 1.5.1 Стадирование), а также по группам риска (см. раздел 1.5.2 Определение групп риска) [12].

1.5.1. Стадирование

Стадию ХЛЛ устанавливают на основании физикального исследования и анализа крови по критериям J.L. Binet (табл. 1) [12]. Компьютерная томография (КТ), рентгеновское и ультразвуковое исследование (УЗИ) для установления стадии не требуется. Стадия констатируется на текущий момент, указывается в диагнозе и служит ориентиром при определении показаний к терапии.

Стадирование ЛМЛ осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) [13].

Таблица 1. Стадии хронического лимфоцитарного лейкоза по Binet

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.	Доля пациентов в дебюте, %
А	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100×10 ⁹ /л, поражено <3 лимфатических областей*	>120	60
В	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 ⁹ /л, поражено >3 лимфатических областей*	61	30

С	Гемоглобин < 100 г/л или уровень тромбоцитов < $100 \times 10^9/\text{л}$	32	10

*Лимфатические области: шейные лимфатические узлы, подмышечные лимфатические узлы (с 1 или 2 сторон), паховые лимфатические узлы (с 1 или 2 сторон), печень, селезенка.

1.5.2. Определение групп риска

Международный прогностический индекс (МПИ) для ХЛЛ разработан на основании анализа выживаемости 3 472 пациентов, включенных в 8 исследований, которые проведены в Европе и США [14]. Индекс учитывает 5 параметров:

- 1) наличие del(17p) и/или мутаций *TP53*,
- 2) мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (*IGHV*),
- 3) уровень $\beta 2$ -микроглобулина,
- 4) стадию,
- 5) возраст пациентов.

Каждому из этих параметров присвоен балл, отражающий отношение рисков (ОР) прогрессии или смерти (табл. 2). МПИ для ХЛЛ позволяет распределить пациентов по 4 группам: с низким риском прогрессирования (0–1 балл), с промежуточным риском прогрессирования (2–3 балла), с высоким риском прогрессирования (4–6 баллов) и с очень высоким риском прогрессирования (7–10 баллов). Общая выживаемость (ОВ) в этих группах приведена в разделе 7.2 данных рекомендаций.

Необходимо обратить внимание, что данная шкала применима только для нелеченных пациентов и для пациентов, получавших ИХТ/ХТ до использования новых молекулярных препаратов в терапии ХЛЛ, которые нивелировали значение многих неблагоприятных прогностических факторов.

Таблица 2. Международный прогностический индекс

Параметр	Отрицательное значение	Отношение рисков	Баллы
<i>TP53</i> (17p)	Делеция/мутация	4,2	4
Статус <i>IGHV</i>	Без мутаций	2,6	2
Уровень $\beta 2$ -микроглобулина, мг/л	> 3,5	2,0	2
Стадия	В/С по Binet или I–IV по Rai	1,6	1
Возраст	> 65 лет	1,7	1

Возможные значения шкалы	0–10

При использовании в качестве первой линии комбинации обинутумаба** и венетоклакса** предиктивными маркерами неблагоприятного исхода является делеция 17p, мутационный статусIGHV и размеры лимфатических узлов >5 см. Наличие этих признаков склоняет выбор в пользу ингибитора тирозинкиназы брутона (ВТК). Предиктивные маркеры при использовании ингибиторов ВТК в первой линии менее разработаны.

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

Заболевание может протекать бессимптомно или проявляться лимфаденопатией, увеличением миндалин, спленомегалией, гепатомегалией и неспецифическими симптомами, обусловленными анемией (утомляемость, недомогание), тромбоцитопенией (геморрагический синдром), иммуносупрессией (присоединением инфекционных осложнений), интоксикацией (В-симптомами — температурой тела >38 °С более 2 нед. подряд без признаков воспаления, ночными профузными потами, похуданием на 10% массы тела за последние 6 мес.).

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

Критерии установления диагноза/состояния

Для постановки диагноза ХЛЛ требуются общий анализ крови и иммунофенотипическое исследование с использованием многоцветной проточной цитофлуориметрии, которое предпочтительнее выполнять по крови.

Диагностические критерии ХЛЛ (ВОЗ, 2016) [15]:

- *МВКЛ > 5 000 в 1 мкл крови;*
- *фенотип CD19+, CD5+, CD23+, CD79b+dim, CD20+dim, CD22+dim, sIg dim, CD81dim, CD160dim;*
- *рестрикция легких цепей (каппа либо лямбда);*
- *>30% лимфоцитов в костном мозге;*
- *диагноз ХЛЛ не устанавливается при наличии цитопении или связанных с заболеванием симптомов при количестве моноклональных В-лимфоцитов <5 000/мкл.*

Диагноз устанавливают при выявлении в крови >5 000 В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови при условии, что лимфоцитоз сохраняется более 3 мес. Клональность В-лимфоцитов должна быть подтверждена с помощью иммунофенотипирования.

ЛМЛ диагностируется при наличии лимфаденопатии, и/или спленомегалии, и/или цитопении, вызванной поражением костного мозга, при условии, что абсолютное число моноклональных В-лимфоцитов в крови не превышает 5 000 в 1 мкл. Иммуногистохимический фенотип опухолевых В-лимфоцитов соответствует ХЛЛ. Диагноз должен быть подтвержден биопсией лимфатического узла, костного мозга или пораженного органа.

2.1. Жалобы и анамнез

- **Всем пациентам с подозрением на ХЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ХЛЛ при каждом приеме у врача-гематолога **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для выявления факторов, которые могут оказать влияние на выбор лечебной тактики пациента [12, 16].**

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

Комментарии: при сборе анамнеза необходимо уточнить наличие в семейном анамнезе заболеваний органов кроветворения и крови. Жалобы могут отсутствовать, и тогда признаки заболевания выявляются при случайном обследовании. Может быть выявлено бессимптомное увеличение лимфатических узлов любой локализации. Могут присутствовать любые жалобы, связанные с вовлечением органов и тканей. При сборе жалоб особое внимание необходимо уделить выявлению неспецифических симптомов интоксикации (температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$ более 2 нед. подряд без признаков воспаления, ночных профузных потов; похудания на 10% массы тела за последние 6 мес.). При наличии лихорадки, которая может служить основанием для начала специфической терапии, необходим тщательный скрининг с целью исключения инфекционной патологии.

2.2. Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального терапевтического осмотра, терапевтической пальпации и терапевтической аускультации для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [12, 16].

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

Комментарий: при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG (см. приложение Г1), а также осмотреть миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя пальпацию всех доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Лабораторные исследования для оценки общего состояния пациента

- Всем пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном или повторном приеме, перед проведением противоопухолевой терапии, в процессе лечения, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях в процессе динамического наблюдения и при подозрении на рецидив заболевания либо на рефрактерное течение на любом этапе заболевания **рекомендуется** выполнить общий (клинический) анализ крови

развернутый с определением уровня общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов в крови, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) для верификации диагноза, уточнения активности заболевания, определения возможности проведения терапии и/или (в случае ранее проведенной терапии) — развития нежелательных явлений лечения [12, 16].

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

Комментарии: в окрашенных препаратах периферической крови клетки ХЛЛ имеют морфологию малых лимфоцитов с узким ободком цитоплазмы, плотным ядром, глыбчатым хроматином, без отчетливого ядрышка. Реже встречается морфология активированных лимфоцитов — с более широким ободком цитоплазмы синего цвета или краевой базофилией. Среди лимфоцитов около 5% могут составлять атипичные клетки (с расщепленными, складчатыми ядрами), а также пролимфоциты — более крупные клетки с неравномерно распределенным хроматином в ядре, 1–2 нуклеолами, что не противоречит диагнозу ХЛЛ. Для ХЛЛ характерно выявление в крови разрушенных клеток — теней Гумпрехта. При выявлении более 20% пролимфоцитов в крови диагностируют пролимфоцитарную трансформацию ХЛЛ. В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз исключен из ВОЗ классификации 2022 года.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, при контрольных обследованиях в процессе динамического наблюдения, перед проведением противоопухолевой терапии, в процессе лечения, при оценке эффективности терапии, при рефрактерном течении на любом этапе заболевания для оценки общего состояния, определения необходимости проведения сопутствующей или сопроводительной терапии или редукции доз препаратов **рекомендуется** выполнение следующих лабораторных исследований:
 - анализа крови биохимического общетерапевтического (с определением уровня активности лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня мочевого кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, общего билирубина, калия, натрия, хлоридов, общего кальция, бета-2-микроглобулина) в крови [12, 16];
 - коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, фибриногена, активности антитромбина III, плазминогена,

концентрации Д-димера в крови, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время в крови) [12, 16];

- прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) для уточнения наличия предрасположенности к гемолитическим осложнениям ХЛЛ [12, 16];
- общего (клинического) анализа мочи [12, 16].

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ или при подозрении на ХЛЛ/ЛМЛ при наличии анемии **рекомендуется** с целью дифференциальной диагностики анемии выполнение следующих лабораторных исследований [17]:
 - исследования уровня железа сыворотки крови
 - исследования уровня ферритина в крови
 - исследования уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови
 - определения уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови
 - исследования уровня эритропоэтина крови

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

2.3.2. Лабораторные исследования для верификации диагноза и оценки прогностических факторов

- При подозрении на ХЛЛ у пациентов с числом В-лимфоцитов ≥ 5000 в 1 мкл **рекомендуется** выполнить исследование биологического материала (лимфоцитов крови) методом проточной цитофлуориметрии с целью верификации диагноза [18].

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

Комментарии: *диагноз ХЛЛ устанавливают при выявлении ≥ 5000 В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови при условии, что лимфоцитоз сохраняется более 3 мес. Клональность В-лимфоцитов должна быть подтверждена с помощью иммунофенотипирования. Рекомендуемая для диагностики ХЛЛ минимальная диагностическая панель должна включать следующие маркеры: CD19, CD5, CD23, CD20, каппа, лямбда. В качестве дополнительных диагностических маркеров рекомендуется использовать CD43, CD200, CD79b, CD81. Часто рекомендуемые, но необязательные для диагностики и мониторинга опухолевой популяции ХЛЛ маркеры: CD22, FMC7, CD38. Классический фенотип клеток ХЛЛ характеризуется экспрессией В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD22, CD79b в сочетании с «Т-клеточным» маркером CD5 и активационным маркером*

CD23. Опухолевые клетки экспрессируют один тип легкой цепи иммуноглобулинов (каппа или лямбда). Интенсивность экспрессии В-клеточных антигенов (CD20, CD22, CD79b), а также поверхностных иммуноглобулинов на клетках ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. Тем не менее можно встретить немало случаев, когда фенотип опухолевых клеток не вполне соответствует ХЛЛ. В таких случаях крайне важное значение имеет определение экспрессии CD200, который всегда ярко экспрессирован на клетках ХЛЛ.

- При подозрении на ЛМЛ у пациентов без клинического лимфоцитоза в крови, а также у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ с подозрением на трансформацию **рекомендуется** выполнить биопсию лимфатического узла (или иного очага поражения) и провести цитологическое исследование биоптатов лимфоузлов (или иного очага поражения), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфатического узла (или иного очага поражения) с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [12, 16,].

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

Комментарии: в гистологических препаратах морфологический субстрат представлен диффузным ростом небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. В срезах ткани лимфатического узла нередко присутствуют фолликулоподобные структуры — псевдофолликулы, так называемые зоны роста, представленные увеличенным количеством параиммунобластов, клеток с морфологией пролимфоцитов с различными ядрышками. Детальное описание морфологической картины дается в соответствующих разделах рекомендаций. При прогрессии ХЛЛ размер этих псевдофолликулов увеличивается, они могут сливаться. У 3–5% пациентов с ХЛЛ и ЛМЛ развивается диффузная В-крупноклеточная лимфома или лимфома Ходжкина. Появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера. Отличительной особенностью клеток является сохранение фенотипа исходной популяции. Появление лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ называется ходжкинской трансформацией. Во всех случаях локального быстрого увеличения лимфатических узлов или существенного изменения клинической картины болезни (появления В-симптомов — внезапной потери веса, ночной потливости) необходимо выполнить биопсию лимфатического узла, костного мозга или экстранодального очага. Синдром Рихтера констатируется только на основании гистологического исследования.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ спустя 2 месяца после окончания терапии при наличии возможности **рекомендуется** иммунофенотипирование биологического материала

методом проточной цитофлуориметрии для выявления маркеров минимальной остаточной болезни (МОБ) при гемобластозах [20].

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

Комментарии: оптимальным (наиболее информативным) материалом для исследования является костный мозг.

При финальной оценке эффекта после завершения иммунохимиотерапии МОБ позволяет прогнозировать время до рецидива и ОВ. Большинство прогностических схем построено на оценке МОБ в крови, однако исследование костного мозга позволяет достоверно подтвердить МОБ-негативную полную ремиссию.

Неоднократно показано, что количественная характеристика МОБ в крови по завершении терапии коррелирует с выживаемостью и поэтому может использоваться как руководство к действию. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови $>1\%$ предвещает ранний рецидив и может служить основанием для смены терапии. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови $0,90\text{--}0,01\%$ характеризует группу пациентов с медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) около 3 лет; у данной категории пациентов можно рассматривать возможность поддерживающей терапии. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови $<0,01\%$ свидетельствует о высокой вероятности длительной ремиссии (>5 лет).

*При проведении таргетной терапии ингибитором антиапоптозного белка BCL-2, (L01XX Прочие противоопухолевые препараты) ингибиторами тирозинкиназы брутоне (BTK) с обинутузумабом**, а также комбинации ибрутиниб** + венетоклакс** мониторинг МОБ начинают проводить с 9 месяца от начала терапии [21–24].*

После трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток МОБ определяется каждые 3 мес. в течение года или до наступления рецидива.

- Пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ для оценки объема поражения костного мозга и состояния остальных ростков кроветворения, исключения поражения костного мозга другими опухолями и инфекциями, а также для получения исходного образца костного мозга, необходимого для сравнения с образцом, полученным после проведения терапии **рекомендуется:** 1) получение цитологического препарата костного мозга путем пункции (стеральной пункции), цитологическое (миелограмма) и иммунофенотипическое исследование биологического материала (костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии либо 2) получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-

анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов в следующих случаях [18]:

- перед началом терапии у пациентов, ранее не проходивших ее (необязательно, но желательно);
- при подозрении на трансформацию.

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

Комментарии: гистологический диагноз ХЛЛ устанавливается при наличии в костном мозге диффузного лимфоидного пролиферата из мономорфных клеток небольшого размера с округлыми ядрами, комковатым хроматином, в зависимости от условий фиксации — с неотчетливыми ядрышками или без них, с тонкостенными сосудами капиллярного/венулярного типа; обычно разрозненно расположены крупные клетки с морфологией параиммунобластов, иногда присутствуют псевдофолликулы (пролиферативные центры). При иммуногистохимическом исследовании лимфоидный пролиферат характеризуется экспрессией CD20 (гетерогенная по интенсивности, преимущественно слабая мембранная реакция), CD79a, IgM, ядерной экспрессией PAX 5, LEF1 (ядерная реакция), коэкспрессией CD5 (мембранная реакция) и CD23 (мембранная реакция), CD43 при отсутствии экспрессии CD10, BCL-6, Cyclin D1. Экспрессия LEF1 (ядерная экспрессия) более интенсивно выражена в клетках пролиферативных центров, в клетках с морфологией пролимфоцитов. Для клеток пролиферативных центров характерна более интенсивная экспрессия CD20, IgM, LEF1, иногда часть клеток псевдофолликулов (пролиферативных центров) экспрессирует cyclin D1 (слабая ядерная реакция). Индекс пролиферативной активности Ki-67 невысокий, обычно составляет 5–15% позитивных клеток в зонах диффузного мелкоклеточного инфильтрата. При иммуногистохимическом исследовании на парафиновом материале может отсутствовать экспрессия CD5 (до 20–25% случаев). Экспрессией BCL-2 характеризуются все варианты мелкоклеточных В-клеточных лимфом, коэкспрессия IgM и IgD характерна для лимфоцитарной лимфомы и лимфомы из клеток мантии. Экспрессия LEF1 характерна для лимфоцитарной лимфомы с трансформацией в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (синдрома Рихтера) и позволяет провести дифференциальную диагностику с CD5+ диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.

Получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия костного мозга) не требуется для подтверждения и формулирования диагноза ХЛЛ/ЛМЛ.

Биопсия костного мозга является необязательной, но желательной процедурой перед началом терапии. ХЛЛ нередко сочетается с другими опухолями, которые могут

метастазировать в костный мозг, выявляться только при биопсии и даже быть причиной цитопении. Иммунохимиотерапия в флударабин**-содержащем режиме нередко осложняется цитопенией. Наличие исходного образца костного мозга позволяет дифференцировать прогрессирование, аплазию, развитие миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза, аутоиммунные цитопении.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед началом 1-й и всех последующих линий терапии по возможности **рекомендуется** проведение молекулярно-цитогенетического исследования (FISH-метод) на одну пару хромосом (делеция 17p) и молекулярно-генетического исследования мутаций в гене TP53 в крови), а также (при наличии возможности) цитогенетическое исследование (кариотип) для исключения наличия комплексного кариотипа [14].

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

Комментарии: делеция 17p является главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на терапевтическую тактику. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех пациентов, имеющих показания к началу терапии, и/или при неэффективности стандартной терапии, особенно у пациентов моложе 55 лет, у которых может быть проведена аллогенная трансплантация.

В настоящее время благодаря методам глубокого секвенирования установлено, что большинство случаев рефрактерности обусловлено утратой TP53 либо за счет делеции в сочетании с мутациями, либо за счет мутаций гена. Поэтому сегодня выполнение FISH на делецию 17p недостаточно. Для того чтобы идентифицировать наибольшее число пациентов с устойчивостью к иммунохимиотерапии, необходимо также исследовать мутации гена TP53. Наличие мутации констатируется, если аллельная нагрузка с мутацией превышает 10%.

Под комплексным кариотипом понимается наличие 3 и более aberrаций у пациентов с del(17p) или наличие 5 и более aberrаций у пациентов без делеции 17p.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на момент установления диагноза по возможности **рекомендуется** определение мутации генов IGHV для уточнения прогноза заболевания [14].

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

Комментарии: мутации генов IGHV имеют прогностическое значение. В настоящее время прогноз у пациентов с ХЛЛ оценивают по международному прогностическому индексу для ХЛЛ (см. раздел 5.1). Индекс требует оценки уровня бета-

2-микрoglobулина, мутационного статуса *IGHV*, а также цитогенетического исследования. Определение этих показателей желательно. С учетом высокой информативной ценности в отношении времени до терапии, эффективности иммунохимиотерапии, времени до рецидива мутационный статус генов *IGHV* рекомендуется определять, так как это является основанием для выбора терапии первой линии и раннего назначения ингибитора антиапоптозного белка *BCL-2* (L01XX Прочие противоопухолевые препараты и ингибиторов тирозинкиназы бруттона (*ВТК*) в случае немутированного варианта.

2.3.2. Другие обязательные лабораторные исследования

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора), определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, С^w, К, к для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [16].

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением терапии CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторами с целью уточнения риска и в случае необходимости профилактики реактивации вирусного гепатита **рекомендуется** выполнение вирусологического исследования для выявления маркеров вируса гепатита В, которое должно включать определение [25]:
 - антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
 - антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
 - антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
 - ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом полимеразной цепной реакции (качественное исследование).

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

Комментарии: значения маркеров вирусного гепатита В представлены в приложении А3.1.

Реактивация вирусного гепатита В при терапии CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторами связана с В-клеточной деплецией и, как следствие,

падением титра контролирующих анти-HBs антител. Восстановление титра антител происходит спустя 6 месяцев после последнего введения препаратов. Наличие гепатита не является противопоказанием к началу терапии ХЛЛ CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторами, однако это требует сопроводительной терапии противовирусными препаратами системного действия и тщательного мониторинга функций печени.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на этапе диагностики и, при наличии показаний, на любом этапе наблюдения или лечения **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование крови на наличие вируса иммунодефицита человека (исследование уровня антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена p24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови) для уточнения коморбидности и необходимости проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [16].

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на момент установления диагноза, после каждой иммуносупрессивной терапии и после каждой тяжелой бактериальной инфекции по возможности **рекомендуется** исследование уровня иммуноглобулинов A, M, G в крови для уточнения показаний к применению внутривенного иммуноглобулина [12, 16].

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

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам на этапе диагностики, перед началом терапии ХЛЛ/ЛМЛ, при оценке ремиссии через 2 мес. после завершения терапии (если имелось поражение лимфатических узлов области средостения и/или легочной ткани), а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии или оценки противоопухолевого эффекта, если исследование выполнено в динамике выполнение следующих диагностических исследований [12, 16]:
 - КТ органов грудной полости, КТ органов брюшной полости и КТ органов малого таза
 - Прицельную рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях (при отсутствии КТ органов грудной полости);
 - УЗИ лимфатических узлов (периферических, внутрибрюшных и забрюшинных) и, при отсутствии КТ брюшной полости, УЗИ внутренних

органов (УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и УЗИ органов малого таза (комплексное)).

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

- Пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ либо с установленным диагнозом ХЛЛ/ЛМЛ, у которых имеются клинические признаки синдрома Рихтера или ходжкинской трансформации (прогрессирующий рост лимфатических узлов, потеря веса, персистирующая лихорадка без признаков инфекции, высокий уровень лактатдегидрогеназы, гиперкальциемия), **рекомендуется** выполнить позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с опухолетропными ФДГ (флуорезоксиглюкозой [18F]) для выявления зон с вероятной трансформацией и выбора оптимального очага для проведения биопсии [26].

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

Комментарии: при значениях $SUV < 5$ вероятность синдрома Рихтера составляет около 3% [27]. Для синдрома Рихтера типичны значения $SUV > 15\%$. Если интенсивность накопления препарата отчетливо различается в разных зонах, необходимо выполнение биопсии наиболее активного узла или очага.

- Всем пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, при контрольных обследованиях в процессе динамического наблюдения, перед проведением противоопухолевой терапии, в процессе лечения, при оценке эффективности терапии, при рефрактерном течении на любом этапе заболевания для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем и для определения необходимости их профилактики или лечения **рекомендуется** выполнить следующие исследования [16]:
 - регистрация электрокардиограммы (всем);
 - эхокардиография (по показаниям);
 - ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (по показаниям);
 - рентгенография легких (по показаниям);
 - компьютерная томография органов грудной полости (по показаниям);
 - ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (по показаниям);
 - компьютерная томография органов брюшной полости (по показаниям);

- эзофагогастродуоденоскопия (по показаниям);
- колоноскопия (по показаниям);
- ректороманоскопия (по показаниям).

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

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ с коморбидностью, которая может повлиять на выбор программы противоопухолевого лечения, перед началом терапии **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) соответствующего врача-специалиста (врача-акушера-гинеколога, врача-кардиолога, врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-уролога, врача-колопроктолога, врача-эндокринолога, врача-пульмонолога, врача-фтизиатра, врача-инфекциониста и др.) первичный [16].

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, при подозрении на развитие инфекционного осложнения **рекомендуется** выполнение диагностических исследований для уточнения локализации инфекции, типа возбудителя инфекции, динамического контроля в процессе лечения [28, 29].

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

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

3.1. Показания к началу терапии В-клеточного ХЛЛ

- Всем пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ **рекомендуется** начало специфической терапии только при наличии показаний в соответствии с критериями IWCLL 2018 (см. приложение А3.2) [12, 16].

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

Комментарии: около 30% пациентов имеют медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. Наличие такой группы пациентов делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии. Терапия ХЛЛ должна начинаться при наличии показаний по критериям IWCLL 2018. Пациенты в стадии А с аутоиммунной гемолитической анемией или идиопатической тромбоцитопенической пурпурой должны получать лечение по поводу этих осложнений. Если аутоиммунное осложнение плохо отвечает на терапию глюкокортикоидами, возможно применение направленной на ХЛЛ иммунохимиотерапии. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секреции сами по себе не являются показаниями к лечению. Выявление маркеров отрицательного прогноза, в том числе делеции 17p не является показанием к началу терапии.

Учитывая ограниченные данные по ведению беременности при ХЛЛ, решение вопроса у беременных пациенток с ХЛЛ о возможности пролонгации беременности или необходимости ее прерывания, сроках начала и схеме лечения определяется индивидуально, в зависимости от наличия или отсутствия показаний к началу специфической терапии лейкоза, с привлечением междисциплинарной команды, желательно с проведением консультации со специалистами федеральных медицинских учреждений.

3.2. Первая линия лечения ХЛЛ

Выбор терапии первой линии зависит от наличия факторов неблагоприятного прогноза (делеция 17p или мутации TP53, комплексный кариотип, вариант без мутаций IGVH), сопутствующих заболеваний и в меньшей степени от календарного возраста.

Результаты крупных клинических исследований 2000-х гг. убедительно свидетельствуют о низкой эффективности иммунохимиотерапии у пациентов с делецией 17p и мутациями TP53. Делеция 17p выявляется до начала терапии 1-й линии у 7% пациентов. Большинство пациентов с делецией 17p, выявляемой более, чем в 20% клеток

одновременно имеют мутации TP53. Кроме того, 5–7% имеют только мутации TP53, без делеции. Особую группу составляют пациенты с комплексным кариотипом. Сегодня доказано, что комплексный кариотип является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов, получающих иммунотерапию. Так, в проспективном исследовании пациентов с ХЛЛ, получавших схемы первой линии на основе хлорамбуцила**, Herling и соавт. показали, что комплексный кариотип ($n = 30$ из 154, 19,5%) ассоциировался с более короткой общей выживаемостью в многовариантном анализе ($P=0,004$) [81]. Le Bris и соавт. обнаружили, что комплексный кариотип был связан с более короткой БПВ и 5-летней ОВ в когорте пациентов с ХЛЛ, получавших FCR первой линии [82]. В эру таргетной терапии комплексный кариотип приобретает еще более важное значение: при значительном увеличении БПВ и ОВ в общей группе больных, прогноз у пациентов с КК значительно отличается в худшую сторону [22, 83].

На сегодня нет убедительных данных о превосходстве какого либо, режима терапии у пациентов с КК, однако наилучшие результаты достигаются у пациентов, получающих комбинированную терапию ингибиторами тирозинкиназы брутоне (ВТК) и венетоклаксом** [84].

При выборе терапии 1 линии пациенты могут быть распределены на 4 группы.

1. К 1-й группе относятся пациенты с делецией 17p и/или мутацией TP53 и/или комплексным кариотипом независимо от возраста и коморбидности. Терапией выбора у этих пациентов является применение ингибиторов тирозинкиназы брутоне (ВТК): акалабрутиниб** в монотерапии или в комбинации с #обинутузумабом** [21], #занубрутиниб в монотерапии [30,31], ибрутиниб** в монотерапии или комбинации с #обинутузумабом** [32–35], венетоклакс** в комбинации с ингибитором тирозинкиназы брутоне (ВТК) [23,24,36,37] (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата). Использование венетоклакса** в комбинации с #обинутузумабом** возможно, но число рецидивов в течение 5 лет будет значительно больше [22]. Согласно данным пулированного анализа 4 исследований, при назначении ингибитора тирозинкиназы брутоне (ВТК) в монорежиме или в комбинации с моноклональными антителами и конъюгатами антитело-лекарственное средство в первой линии пациентам с делецией 17p или мутациями TP53 4-летняя БПВ и ОВ составляют 79% и 88%, соответственно [85]. По данным большого Итальянского исследования, у пациентов с абберациями TP53, получающих терапию ибрутинибом** в 1 линии, 2-летнее время до отмены терапии составило 63.4%, а общая выживаемость 82.6% [87]. В связи с этими данными проведение аллогенной трансплантации в качестве консолидации ремиссии после терапии

ингибиторами тирозинкиназы брутона (ВТК) в 1 линии не целесообразно. Терапия продолжается до прогрессии. При развитии прогрессии целесообразно переключение на венетоклакс**-содержащий режим и проведение аллогенной трансплантации при наличии возможности. При возможности, всем пациентам необходимо исследование комплексного кариотипа. Комплексный кариотип является независимым предиктором прогноза у пациентов, получающих ибрутиниб**. В этой подгруппе больных оптимальной комбинацией является венетоклакс** в комбинации с ингибитором тирозинкиназы брутона (ВТК) [23,24,36,37], могут быть эффективными акалабрутиниб** +/- #обинутузумаб** [21], венетоклакс** в комбинации с #обинутузумабом** [22], #занубрутиниб в монотерапии [30, 31], ибрутиниб** в монотерапии или комбинации с #обинутузумабом** [32–35] (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата). Применение конечной терапии (венетоклакс** + #обинутузумаб**) должно рассматриваться в индивидуальном порядке с учетом возможного прогноза и риска прогрессирования заболевания. В подгруппе пациентов с комплексным кариотипом комбинация #венетоклакса** и ибрутиниба** может рассматриваться как подготовка к трансплантации, так как позволяет достичь неопределяемой МОБ и/или ПР у значительного числа пациентов.

2. К 2-й группе относятся пациенты без aberrаций TP53 и комплексного кариотипа, относящиеся к группе менее благоприятного прогноза в связи с наличием варианта ХЛЛ без мутаций IGHV. В этой подгруппе пациентов высокую эффективность продемонстрировали таргетные препараты: акалабрутиниб** +/- #обинутузумаб** [21], венетоклакс** в комбинации с #обинутузумабом** [22], #занубрутиниб в монотерапии [30, 31], ибрутиниб** в монотерапии или комбинации с #обинутузумабом** [32–35] (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата). Высокого числа достижения МОБ-негативного статуса можно ожидать при использовании венетоклакса** с обинутузумабом** [22]. Ингибитор антиапоптозного белка BCL-2 (L01XX Прочие противоопухолевые препараты) и ингибиторы тирозинкиназы брутона (ВТК) обладают иным профилем токсичности, по сравнению с химиотерапией, поэтому могут использоваться независимо от возраста. У молодых пациентов предпочтительна терапия с фиксированной длительностью и достижение МОБ-негативной ремиссии. В связи с этим, оптимальными режимами являются схемы с венетоклаксом** в комбинации с моноклональными антителами и конъюгатами антитело-лекарственное средство. У

пожилых пациентов возможно использование постоянной терапии до прогрессии или непереносимой токсичности.

3. К третьей группе относятся пациенты без аберраций TP53 и комплексного кариотипа, относящиеся к группе благоприятного прогноза в связи с наличием варианта ХЛЛ с мутациями IGHV. Большинство этих пациентов достигают длительной ремиссии после иммунохимиотерапии. Поэтому у этих пациентов иммунохимиотерапия остается основным выбором. FCR-содержащие схемы значительно хуже переносятся пожилыми пациентами, в связи с чем в этой группе принципиально выделение подгрупп молодых и пожилых пациентов.

3.1. У молодых пациентов (моложе 65 лет) без значимой коморбидности с мутированным вариантом IGHV предпочтительна курсовая иммунохимиотерапия режимами FCR или BR.

3.2. У пациентов преклонного возраста (старше 65 лет), имеющих значимую коморбидность, могут использоваться режимы хлорамбуцил** + обинутумаб**, BR, низкоинтенсивные FCR-подобные режимы [38,39].

4. К 4 группе относятся очень пожилые пациенты, со старческой немощностью и гериатрическими синдромами, деменцией, пациенты с неконтролируемыми органами недостаточностями. В этой группе больных цель терапии исключительно паллиативной.

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ с наличием делеции 17p и/или мутации TP53 и/или наличием комплексного кариотипа, независимо от возраста и коморбидности в качестве одной из опций 1-й линии терапии **рекомендуется** таргетная терапия по одной из следующих схем (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата):
 - акалабрутиниб** в монорежиме 100 мг (1 капсула) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности или в комбинации с #обинутумабом** 100 мг в/в в течение 4 часов день 1, 900 мг в/в день 2, 1000 мг в/в, дни 8-15 (цикл 2), 1000 мг в/в, день 1 (циклы 3-7), цикл возобновляется на 29 день (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [21];
 - #венетоклакс** + ибрутиниб**: ибрутиниб** в дозе 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день в течение 3 циклов, #венетоклакс** в комбинации с ибрутинибом** с 1 дня 4 цикла ибрутиниба** в режиме ramp-up 20 мг/сут 1 нед, 50 мг/сут 2 неделя; 100 мг/сут 3 неделя; 200 мг/сут 4 неделя; 400 мг/сут 5 неделя и далее доза #венетоклакса** 400 мг/сут в комбинации с ибрутинибом** в

течение 12 циклов (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [23, 24]; Эта схема наиболее предпочтительна у пациентов с комплексным кариотипом.

- венетоклакс** + #обинутузумаб**: венетоклакс** 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 циклов + обинутузумаб** 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6 (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [22];
- #занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [30, 31];
- ибрутиниб** в монорежиме или в комбинации с #обинутузумабом** до прогрессии или непереносимой токсичности в дозе 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [34, 40].

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

- Молодым пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ без значимой коморбидности с делецией del(17p) и комплексным кариотипом после терапии акалабрутинибом**, венетоклаксом**, #занубрутинибом или ибрутинибом** и при достижении полной ремиссии в 1-й линии **рекомендовано** рассмотреть возможность проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации [41, 42].

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

Комментарии: оптимальным сроком проведения трансплантации следует считать 2-й год терапии ибрутинибом** или акалабрутинибом** или достижение МОБ-негативной ремиссии на венетоклаксе**.

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ, не имеющим aberrаций TP53 и комплексного кариотипа, с вариантом ХЛЛ без мутаций генов *IGHV* при наличии возможности в качестве одной из опций 1-й линии терапии **рекомендуется** один из следующих вариантов лечения для достижения ремиссии (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):

- акалабрутиниб** в монорежиме 100 мг (1 капсула) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности или в комбинации с #обинутузумабом** 100 мг в/в в течение 4 часов день 1, 900 мг в/в день 2, 1000 мг в/в, дни 8-15 (цикл 2), 1000 мг в/в, день 1 (циклы 3-7), цикл возобновляется на 29 день [21];
- венетоклакс** в комбинации с #обинутузумабом**: венетоклакс** 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 циклов + #обинутузумаб** 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6 [22];
- #венетоклакс** + ибрутиниб**: ибрутиниб** в дозе 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день в течение 3 циклов, #венетоклакс** в комбинации с ибрутинибом** с 1 дня 4 цикла ибрутиниба** в режиме *gump-up* 20 мг/сут 1 нед, 50 мг/сут 2 неделя; 100 мг/сут 3 неделя; 200 мг/сут 4 неделя; 400 мг/сут 5 неделя и далее доза #венетоклакса** 400 мг/сут в комбинации с ибрутинибом** в течение 12 циклов [23, 24, 43]
- #занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [30, 31];

ибрутиниб** в монорежиме или в комбинации с #обинутузумабом** до прогрессирования или непереносимой токсичности: ибрутиниб** 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно; обинутузумаб** 1000 мг в/в, день 1 (100 мг в течение 4 часов), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6) [32, 34, 40].

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

- При отсутствии возможности обеспечения ингибиторами антиапоптозного белка *BCL-2* (L01XX Прочие противоопухолевые препараты) или ингибиторами тирозинкиназы бруттона (*ВТК*) пациентам с вариантом ХЛЛ без мутаций *IGHV* возможно проведение иммунохимиотерапии (FCR, RB, FCR-Lite, хлорамбуцил**, в том числе, в сочетании с ритуксимабом** или обинутузумабом**) [44, 45].

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

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности (физически активным, без тяжелых сопутствующих заболеваний, с нормальной функцией почек), с мутированным вариантом *IGHV*, без аббераций

TP53 и комплексного кариотипа в качестве 1-й линии лечения **рекомендуется** один из следующих вариантов лечения для достижения ремиссии:

- FCR: (ритуксимаб** — 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. или #ритуксимаб** 1600 мг п/к, день 1; #флударабин** — 25 мг/м² в/в кап., дни 1–3; #циклофосфамид** — 250 мг/м² в/в кап., дни 1–3). (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [46–48];
- RB (ритуксимаб** — 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап.; #бендамустин** — 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2) для достижения ремиссии (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [38, 49];
- венетоклакс** в комбинации с #обинутузумабом**: венетоклакс** 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 циклов + #обинутузумаб** 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6 [22].

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

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ старше 65–70 лет, тяжелыми сопутствующими заболеваниями или угнетением почечной функции, с мутированным вариантом *IGHV*, без аберраций TP53 и комплексного кариотипа в качестве 1-й линии лечения **рекомендуется** проведение 1-й линии проведения терапии по одной из следующих схем цитостатической терапии в зависимости от предпочтений и опыта медицинского центра и лечащего врача (препараты перечислены в алфавитном порядке) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):
 - #бендамустин** 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2 ± ритуксимаб** 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. Лечение возобновляется на 29-й день, всего 6 циклов [38, 48-50];

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

режим FCR-Lite (ритуксимаб** — 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап.; #флударабин** — 20 мг/м² внутрь, дни 1–3; #циклофосфамид** — 150 мг/м² внутрь, дни 1–3. Лечение возобновляется на 29-й день), всего 6 циклов [44,51];

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

- #хлорамбуцил** 10 мг/м² внутрь, дни 1–7 + ритуксимаб** 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. Лечение возобновляется на 29-й день, всего 6 циклов [53];

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

- #хлорамбуцил** 0,5 мг/кг внутрь, дни 1, 15 + #обинутузумаб** 1000 мг в/в, день 1 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6). Лечение возобновляется на 29-й день, всего 6 циклов [54].

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

- Пациентам старше 75–80 лет с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ и невысокой ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной возрастом, некупируемыми органическими недостаточностями, деменцией и гериатрическими синдромами **рекомендованы** наименее токсичные варианты терапии [44, 45]:

- Наилучшая сопроводительная терапия, включающая гемотрансфузии по показаниям, назначение антибактериальных препаратов системного действия с лечебной и профилактической целью, назначение колониестимулирующих факторов.
- монотерапия #хлорамбуцилом** 70 мг/м² внутрь ежедневно в течение 2–4 нед. с последующим подбором дозы [55];

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

- монотерапия CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторами — ритуксимаб** в соответствующей зарегистрированной инструкции дозировке [56];

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

3.3. Выбор терапии рецидива ХЛЛ (2 и последующие линии)

Выбор терапии при рецидивах ХЛЛ зависит от следующих факторов:

1. наличие маркеров высокого риска (*del17p*, мутации *TP53*, комплексный кариотип);
2. Предшествующей терапии;
3. Срока наступления рецидива;

4. Коморбидности, сопутствующей терапии.

*В терапии рецидива, как и в терапии 1-й линии, принципиальное значение имеет определение делеции 17p, мутации TP53, комплексного кариотипа. При выявлении этих маркеров, как и в 1-й линии терапии, наиболее оправданным является назначение ингибиторов ВТК: акалабрутиниба**, #занубрутиниба, ибрутиниба** (препараты перечислены в алфавитном порядке), а также комбинированных схем, включающих ингибиторы тирозинкиназы брутона (ВТК) и венетоклакс**. В реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность, если они не применялись ранее.*

*У пациентов с прогрессией, развившейся на фоне постоянного приема ингибитора тирозинкиназы брутона (ВТК) наиболее предпочтительным является использование венетоклакса** в комбинации с моноклональными антителами и конъюгатами антитело-лекарственное средство. Венетоклакс** содержащие режимы значительно превосходят иммунохимиотерапию, в особенности, если ингибитор тирозинкиназы брутона (ВТК) был назначен по поводу рецидива.*

*У пациентов, которые прекратили терапию ингибитором тирозинкиназы брутона (ВТК) из-за развития нежелательных явлений, возможно использование альтернативного ингибитора тирозинкиназы брутона (ВТК) или смена терапии на венетоклакс**-содержащие режимы. Проведение иммунохимиотерапии менее предпочтительно, особенно если она уже назначалась ранее. Противорецидивная терапия назначается при наличии показаний к терапии. Они могут присутствовать на момент прекращения терапии из-за токсичности или появиться со временем.*

*При назначении терапии у пациентов с рецидивом, возникшим после терапии венетоклаксом** учитывают срок возникновения рецидива. При поздних рецидивах, развившихся более, чем через 2–3 года после терапии, возможно возвращение к венетоклакс**-содержащей схеме. При прогрессии на фоне лечения или раннем рецидиве, возникшем в течение 2 лет после завершения венетоклакс**-содержащего режима, целесообразно переключение на ингибитор тирозинкиназы брутона (ВТК).*

*При назначении терапии у пациентов с рецидивом, возникшим после применения иммунохимиотерапии, не имеющих aberrаций TP53 и комплексного кариотипа, учитывают срок возникновения рецидива. При поздних рецидивах, развившихся более, чем через 3 года после терапии, возможно повторение того же, или альтернативного химиотерапевтического режима. При прогрессии на фоне лечения или раннем рецидиве, возникшем в течение 3 лет после иммунохимиотерапии, целесообразно переключение на ингибитор тирозинкиназы брутона (ВТК) или венетоклакс**.*

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ, у которых наблюдался рецидив во время приема ингибитора тирозинкиназы брутона (ВТК), при наличии возможности **рекомендуется** назначение венетоклакса** в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом** [57, 58].

- венетоклакс** + ритуксимаб**: венетоклакс** 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом** и ритуксимаба** 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса** 400 мг/сут, далее — ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. ежемесячно, всего 6 введений [57];

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

- Венетоклакс** прием до прогрессии или непереносимой токсичности в дозе 400 мг/сут, начиная с фазы эскалации.

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

Комментарии: рецидив или рефрактерность во время приема ингибитора тирозинкиназы брутона (ВТК) ибрутиниба** может быть связан с мутациями генов ВТК, в связи с чем целесообразно исследовать мутацию p.C481S в гене ВТК, наиболее часто ассоциированную с резистентностью к ибрутинибу**.

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности, которые после прогрессии на фоне постоянной терапии ингибитором ВТК достигли ремиссии после переключения на венетоклакс** **рекомендуется** рассмотреть возможность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации [41, 42].

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ и рецидивом, развившимся после прекращения терапии ингибитором ВТК из-за токсичности **рекомендуется** один из следующих вариантов лечения (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):
 - акалабрутиниб** 100 мг (1 капсула) 2 раза в день в монотерапии независимо от приема пищи до прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности [59];
 - #занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [30, 31, 52];

- венетоклакс** + ритуксимаб**: венетоклакс** 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом** и ритуксимаба** 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса** 400 мг/сут, далее — ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. ежемесячно, всего 6 введений [57];

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ и ранним рецидивом, развившимся после прекращения терапии венетоклаксом** или прогрессией на фоне терапии венетоклакс**-содержащим режимом **рекомендуется** один из следующих вариантов лечения (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):
 - акалабрутиниб** 100 мг (1 капсула) 2 раза в день в монотерапии независимо от приема пищи до прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности [59];
 - #занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [60];
 - ибрутиниб** 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [34].

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ и поздним рецидивом, развившимся после прекращения терапии венетоклаксом** **рекомендуется** один из следующих вариантов лечения (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):
 - акалабрутиниб** 100 мг (1 капсула) 2 раза в день в монотерапии независимо от приема пищи до прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности [59];
 - #занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [60];
 - ибрутиниб** 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [34];
 - венетоклакс** + ритуксимаб**: венетоклакс** 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом** и ритуксимаба** 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы

венетоклакса** 400 мг/сут, далее — ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. ежемесячно, всего 6 введений [57].

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

- Пациентам с поздним рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ после иммунохимиотерапии (>24 мес. от последней химиотерапии) при отсутствии делеции 17p и мутации TP53 **рекомендуется** один из следующих вариантов лечения (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):

- повтор иммунохимиотерапии 1-й линии [61];

альтернативный режим иммунохимиотерапии [61, 62];

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

- акалабрутиниб** 100 мг (1 капсула) 2 раза в день в монотерапии независимо от приема пищи до прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности [59];
- венетоклакс** + ритуксимаб**: венетоклакс** 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом** и ритуксимаба** 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса** 400 мг/сут, далее — ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. ежемесячно, всего 6 введений [57];
- #занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [52, 60];
- ибрутиниб** 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) — до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности ± BR (#бендамустин** — 70 мг/м² в/в кап., дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6; ритуксимаб** — 375 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 1; далее — ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. ежемесячно, всего 6 введений. Лечение возобновляется на 29-й день [63, 64].

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

Комментарии: у пациентов с поздним рецидивом выбор терапии зависит от вида, результатов и переносимости предшествующей терапии, общего состояния и коморбидности пациента, а также предпочтений и возможностей клиники. Повторные флударабин**-содержащие курсы возможны при условии, что при проведении этой

терапии в качестве 1-й линии не наблюдались явления значительной токсичности — тяжелые затяжные цитопении, повлекшие за собой многомесячные перерывы в лечении, развитие тяжелых инфекционных осложнений. В качестве терапии 2-й линии можно использовать ту же схему. В исследованиях II фазы получены убедительные данные об эффективности режима BR (бендамустин** + ритуксимаб**). У пациентов, ранее получавших хлорамбуцил**, может быть эффективна терапия бендамустином**, режимы BR и FCR-Lite.

- Пациентам с ранним (<24 мес. после окончания терапии 1 линии) рецидивом с показаниями к терапии либо прогрессией ХЛЛ/ЛМЛ, ранее не получавших *новые молекулярные* препараты, по возможности **рекомендована** терапия нижеследующими препаратами (препараты перечислены в алфавитном порядке. В реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата):
 - акалабрутиниб** 100 мг (1 капсула) 2 раза в день в монотерапии независимо от приема пищи до прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности [59];
 - венетоклакс** + ритуксимаб**: венетоклакс** 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом** и ритуксимаба** 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса** 400 мг/сут, далее — ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. ежемесячно, всего 6 введений [57];
 - #занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [52, 60];
 - ибрутиниб** 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) — до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности ± BR (#бендамустин** — 70 мг/м² в/в кап., дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6; ритуксимаб** — 375 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 1; далее — ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. ежемесячно. Лечение возобновляется на 29-й день, всего 6 циклов) [63, 64].

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности, которые в связи с ранним рецидивом или в связи с выявлением при рецидиве делеции 17p и/или мутации TP53 проводилась таргетная терапия, при достижении полной ремиссии

рекомендуется рассмотреть возможность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации [41, 42].

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

- Пациентам, получающим ритуксимаб** по поводу рецидива либо рефрактерного течения ХЛЛ/ЛМЛ, при сложности осуществления венозного доступа начиная со 2-й дозы может быть рекомендовано применение подкожной формы ритуксимаба** в фиксированной дозе 1600 мг (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [48].

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

3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, при подозрении на развитие инфекционного осложнения или при диагностированном инфекционном осложнении **рекомендуется** проведение лекарственной терапии инфекционного осложнения в зависимости от возбудителя инфекции и локализации инфекции (см. приложение А3.5) [28, 29, 65, 66].

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе лечения, у которых выявлен уровень иммуноглобулина G <5 г/л (с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии) и отмечаются рецидивирующие бактериальные инфекции, **рекомендовано** при наличии возможности проведение постоянной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином (АТХ: J06B) для снижения риска инфекционных осложнений [67].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: инфекции являются главной причиной смерти у 10–15 % пациентов с ХЛЛ. В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что постоянная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином эффективно снижает частоту бактериальных инфекций. Эффект наиболее значим в подгруппе пациентов с гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями, поэтому заместительная терапия в настоящее время рекомендуется только этой категории пациентов.

Иммуноглобулин человека нормальный** в форме выпуска раствор для инфузий назначается в виде разовых инъекций в дозе 200–400 мг/кг 1 раз в месяц в течение года. Цель терапии состоит в поддержании уровня IgG на уровне >5 г/л. При подборе дозы и

кратности введений ориентируются на пиковую и минимальную концентрацию IgG. Контроль пиковой концентрации IgG осуществляют не ранее чем через сутки после 1-го внутривенного введения иммуноглобулина. Минимальную концентрацию определяют непосредственно перед следующим введением иммуноглобулина. Минимальная концентрация IgG должна составлять >5 г/л. Повторные определения минимальной концентрации проводят 1 раз в 3–6 мес. Постоянную заместительную терапию иммуноглобулином завершают при отсутствии тяжелых бактериальных инфекций в течение года.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ после установления диагноза **рекомендуется** при отсутствии противопоказаний проведение вакцинации [68–71]:
 - сезонная вакцинация вакциной для профилактики гриппа [живой]** или вакциной для профилактики гриппа [инактивированной]** (только после восстановления уровня В-лимфоцитов, т. е. через 9 мес. после терапии CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторами);
 - двукратная вакцинация вакциной для профилактики пневмококковых инфекций при отсутствии противопоказаний;
 - вакцинация для профилактики опоясывающего герпеса, при отсутствии противопоказаний.

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

Комментарии: пневмококковая иммунизация осуществляется двукратно. Сначала вводится вакцина для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридная, конъюгированная, адсорбированная, содержащая 13 пневмококковых антигенов. Через 2 мес. осуществляют введение вакцины для профилактики пневмококковых инфекций, содержащей 23 пневмококковых антигена. Пневмококковая ревакцинация проводится 1 раз в 5 лет.

Применение вакцин против инкапсулированных организмов, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*, рекомендовано во многих странах пациентам с ХЛЛ до химиотерапии (не менее чем за 2 нед.) или после восстановления иммунной системы после терапии (не ранее чем через 3 мес). Это особенно важно для пациентов с функциональной асплией или для тех, у кого планируется спленэктомия. Методика последовательной двукратной вакцинации сформировалась эмпирически на основании того, что ответ на 23-валентную вакцину слабее, чем на 13-валентную. С другой стороны, 23-валентная вакцина позволяет расширить иммунный ответ и усилить его.

Вакцина для профилактики опоясывающего герпеса (рекомбинантная, адъювантная) вводится двукратно с интервалом 2–6 месяцев.

Вакцинации по эпидемиологическим показаниям проводятся соответствующими вакцинами (неживыми).

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе лечения, у которых выявлена клинически значимая анемия, **рекомендуется** проведение заместительной гемотрансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами крови (см. приложение А3.6) [72]

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе лечения, у которых выявлена клинически значимая тромбоцитопения, **рекомендуется** проведение заместительной терапии тромбоконцентратом (см. приложение А3.6) [73]

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

3.5. Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ **рекомендуется** оценка терапии по критериям IWCLL 2018 (см. раздел 7.3 данных рекомендаций) при терапии ограниченной длительности (не менее чем через 2 мес. после ее окончания), при непрерывной или поддерживающей терапии (не менее чем через 2 мес. после достижения максимального ответа) [12].

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

Комментарии: *максимальный ответ определяется как ответ, который не становится лучше в течение последних 2 мес. терапии. Ингибиторы тирозинкиназы брутоне (ВТК вызывают перераспределительный лимфоцитоз. Персистирующий лимфоцитоз при терапии ибрутинибом** не является признаком рефрактерности. Это состояние обозначается как частичный ответ с лимфоцитозом. Срок нормализации уровня лимфоцитов варьирует в разных исследованиях от 4 до 12 мес.; однако при применении ибрутиниба** лимфоцитоз может персистировать в течение 12 мес. и более, что не влияет на прогноз. У ряда пациентов уровень лимфоцитов никогда не возвращается к норме.*

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также при необходимости поддерживающая терапия для улучшения результатов лечения и качества жизни пациента [74].

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

Комментарии: специальных методов реабилитации при ХЛЛ/ЛМЛ не существует.

Реабилитация пациентов с ХЛЛ должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

Реабилитация при возникновении осложнений заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

Поддерживающая терапия при необходимости проводится по месту жительства под наблюдением врача-гематолога или врача-онколога. Врач-гематолог или врач-онколог по месту жительства руководствуется рекомендациями, которые даны специалистами учреждения, проводившего лечение.

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

Методов профилактики ХЛЛ/ЛМЛ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический фактор или факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на протяжении всей жизни пациента (как в период лечения, так и вне его) **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-гематолога [12, 16].

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

Комментарии: в течение 1-го года после завершения лечения пациент должен наблюдаться у врача-гематолога не реже 1 раза в 3 мес. Далее частота наблюдения устанавливается врачом-гематологом индивидуально в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента, осложнений проведенной терапии, достигнутого ответа на терапию, но не должна составлять менее 1 раза в год.

При диспансерном наблюдении кроме осмотра пациента и сбора анамнеза необходимо выполнять общий (клинический) анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулой), а также, если заболевание сопровождалось лимфаденопатией, инструментальное исследование периферических лимфатических узлов (УЗИ или КТ). Остальные методы обследования могут применяться по усмотрению врача-гематолога.

- Пациентам, у которых проводилось/проводится лечение по поводу ХЛЛ/ЛМЛ, **рекомендуется** проведение регулярных плановых скрининговых обследований из-за повышенного риска развития вторых опухолей [75, 76].

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

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 ХЛЛ 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 ХЛЛ 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 ХЛЛ, 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 ХЛЛ, 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 (необязательна госпитализация в гематологический стационар).
2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).
3. Развитие осложнений ХЛЛ, включая синдром Рихтера, симптоматическую лимфаденопатию и органомегалию с риском развития тяжелых осложнений, нейтролейкемию, специфический плеврит и хилоторакс с признаками дыхательной недостаточности, паранеопластические и аутоиммунные синдромы, другие осложнения, угрожающие 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. Стадирование лимфомы из малых лимфоцитов

Стадирование ЛМЛ осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (табл. 7.1) [13].

Таблица 7.1. Стадирование лимфом по Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или структуры¹
Стадия II	- Поражение 2 или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы; - локализованное в пределах 1 сегмента поражение 1 экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы
Стадия III	- Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы; - локализованное в пределах 1 сегмента поражение 1 экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы
Стадия IV	- Диссеминированное (многофокусное) поражение 1 или нескольких экстралимфатических органов с поражением или без поражения лимфатических узлов; - изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов; - поражение печени и/или костного мозга
Для всех стадий	
A	Отсутствие признаков B-стадии
B	Один или более из следующих симптомов: - температура тела выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления; - ночные профузные поты; - похудание на 10 % массы тела за последние 6 мес.

¹ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

Е	Локализованное экстранодальное поражение (при I–II стадиях): • локализованное поражение 1 экстралимфатического органа или ткани в пределах 1 сегмента без поражения лимфатических узлов; • стадия I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани

7.2. Общая выживаемость пациентов в группах по МПИ

Таблица 7.2. Общая выживаемость пациентов в группах по МПИ

Группа риска	Балл	Число пациентов, абс. (%)	5-летняя ОВ, %
Низкая	0–1	340 (29)	93,2
Промежуточная	2–3	464 (39)	79,4
Высокая	4–6	326 (27)	63,6
Очень высокая	7–10	62 (5)	23,3

7.3. Оценка ответа на лечение при ХЛЛ

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по ХЛЛ (IWCLL) в 2018 г. (табл. 7.3) [12].

Таблица 7.3. Оценка ответа на лечение при хроническом лимфоцитарном лейкозе

Показатель	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Прогрессия
А. Параметры, характеризующие массу опухоли			
Лимфаденопатия	отсутствие узлов >1,5 см	Уменьшение ≥ 50 %	Увеличение ≥ 50 %
Гепатомегалия	Нет	Уменьшение ≥ 50 %	Увеличение ≥ 50 %
Спленомегалия	Кранио-каудальный размер селезенки <13 см	Уменьшение ≥ 50 % от величины, на которую увеличена исходно	Увеличение ≥ 50 %
Лимфоциты крови	$<4 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшение ≥ 50 % от исходного уровня	Увеличение ≥ 50 % от исходного уровня
Костный мозг	Нормоклеточный, <30 % лимфоцитов, нет нодулярного поражения	Уменьшение инфильтрации костного мозга на 50 %	—
Конституциональные симптомы	Нет	Любые	Любые

А. Параметры, характеризующие функцию костного мозга			
Тромбоциты	$>100 \times 10^9/\text{л}$	$> 100 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 50\%$ от исходного по причине ХЛЛ
Гемоглобин	$>110 \text{ г/л}$ (без трансфузий и эритропоэтинов (В03ХА Другие антианемические препараты))	$>110 \text{ г/л}$ или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 20 \text{ г/л}$ от исходного по причине ХЛЛ
Нейтрофилы	$>1,5 \times 10^9/\text{л}$	$>1,5 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $>50\%$ от исходного	—

Стабилизация заболевания устанавливается в ситуациях, не удовлетворяющих критериям ни частичной ремиссии, ни прогрессии.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (при установлении диагноза, при контрольных обследованиях, после завершения терапии, при подозрении на рецидив заболевания)	Да/Нет
2	Выполнено исследование периферической крови методом проточной цитофлуориметрии при наличии абсолютного лимфоцитоза (при установлении диагноза, или подозрении на рецидив заболевания)	Да/Нет
3	Выполнена биопсия лимфатического узла (очага поражения) (при подозрении на лимфому из малых лимфоцитов без лимфоцитоза в крови или при подозрении на трансформацию)	Да/Нет
4	Выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов	Да/Нет
5	Выполнена компьютерная томография грудной полости или прицельная рентгенография органов грудной клетки (перед началом терапии, после завершения терапии, при подозрении на рецидив заболевания)	Да/Нет
6	Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости или ультразвуковое исследование лимфатических узлов или ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (перед началом терапии, после завершения терапии, при подозрении на рецидив заболевания)	Да/Нет
7	Проведена противоопухолевая терапия (при наличии показаний)	Да/Нет

Список литературы

1. Packham G., Stevenson F. The role of the B-cell receptor in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia // *Seminars in Cancer Biology*. 2010. Vol. 20, № 6. P. 391–399.
2. Vardi A. et al. Immunogenetic studies of chronic lymphocytic leukemia: Revelations and speculations about ontogeny and clinical evolution // *Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc., 2014. Vol. 74, № 16. P. 4211–4216.
3. Murray F. et al. Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: Implications for the role of antigen selection in leukemogenesis // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 3. P. 1524–1533.
4. Strati P., Shanafelt T.D. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis, natural history, and risk stratification // *Blood*. American Society of Hematology, 2015. Vol. 126, № 4. P. 454–462.
5. Zhang S., Kipps T.J. The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2014. Vol. 9, № 1. P. 103–118.
6. Burger J.A., Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia // *Trends in Immunology*. 2013. Vol. 34, № 12. P. 592–601.
7. Morton L.M. et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001 // *Blood*. 2006. Vol. 107, № 1. P. 265–276.
8. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union // *Eur J Haematol*. 2008. Vol. 81, № 4. P. 253–258.
9. Jemal A. et al. Cancer statistics, 2007. // *CA Cancer J Clin*. 2007. Vol. 57, № 1. P. 43–66.
10. Dores G.M. et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: Overview of the descriptive epidemiology // *Br J Haematol*. 2007. Vol. 139, № 5. P. 809–819.
11. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
12. Hallek M. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL // *Blood*. American Society of Hematology, 2018. Vol. 131, № 25. P. 2745–2760.
13. Armitage J.O. Staging Non-Hodgkin Lymphoma // *CA Cancer J Clin*. Wiley, 2005. Vol. 55, № 6. P. 368–376.
14. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data // *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 6. P. 779–790.

15. Swerdlow S.H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // *Blood*. 2016.
16. Никитин Е.А. et al. Хронический лимфолейкоз. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 179–200.
17. Мещерякова Л.Н. et al. Лабораторные возможности дифференциальной диагностики анемий // *Онкогематология*. 2015. Vol. 10, № 2. Р. 46–50.
18. Morice W.G. et al. Predictive value of blood and bone marrow flow cytometry in B-cell lymphoma classification: Comparative analysis of flow cytometry and tissue biopsy in 252 patients // *Mayo Clin Proc*. Elsevier Ltd, 2008. Vol. 83, № 7. Р. 776–785.
19. Rawstron A.C. et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia // *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2008. Vol. 359, № 6. Р. 575–583.
20. Molica S., Giannarelli D., Montserrat E. Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019. Vol. 19, № 7. Р. 423–430.
21. Sharman J.P. et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial // *The Lancet*. Lancet Publishing Group, 2020. Vol. 395, № 10232. Р. 1278–1291.
22. Fischer K. et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions // *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society, 2019. Vol. 380, № 23. Р. 2225–2236.
23. Wierda W.G. et al. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study // *J Clin Oncol*. J Clin Oncol, 2021. Vol. 39, № 34. Р. 3853–3865.
24. Jain N. et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL // *N Engl J Med*. N Engl J Med, 2019. Vol. 380, № 22. Р. 2095–2103.
25. Rossi D. et al. Occult hepatitis B virus infection of peripheral blood mononuclear cells among treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia // *Leuk Lymphoma*. 2009. Vol. 50, № 4. Р. 604–611.
26. Conte M.J. et al. Use of positron emission tomography-computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma // *Leuk Lymphoma*. Informa Healthcare, 2014. Vol. 55, № 9. Р. 2079–2084.

27. Parikh S.A., Kay N.E., Shanafelt T.D. How we treat Richter syndrome. // *Blood*. 2014. Vol. 123, № 11. P. 1647–1657.
28. Bodey G.P., Kontoyiannis D., Keating M.J. Infections in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia // *Chronic Lymphocytic Leukemia*. Totowa, NJ: Humana Press, 2004. P. 343–359.
29. 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.
30. Tam C.S. et al. SEQUOIA: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib versus Bendamustine + Rituximab (BR) in Patients with Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) // *Blood*. 2021. Vol. 138, № Supplement 1. P. 396–396.
31. Tam C.S. et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion // *Haematologica*. Haematologica, 2020. Vol. 106, № 9. P. 2354–2363.
32. Shanafelt T., Wang V., Kay N. A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs. standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): a trial of the ECOG-ACRIN Cancer // *ASH Annual Meeting*. 2018. P. LBA-4.
33. Burger J.A. et al. Ibrutinib for First-Line Treatment of Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): A 4-Year Experience From the REASONATE-2 Study // *EHA 23 Proceedings*. 2018. P. Abstract PF343.
34. Burger J.A. et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. // *Blood*. 2019. Vol. 133, № 10. P. 1011–1019.
35. Woyach J.A. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 379, № 26. P. 2517–2528.
36. Woyach J.A. et al. Acalabrutinib plus Obinutuzumab in Treatment-Naïve and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia // *Cancer Discov*. Cancer Discov, 2020. Vol. 10, № 3. P. 394–405.
37. Davids M.S. et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, open-label, phase 2 study // *Lancet Oncol*. Lancet Oncol, 2021. Vol. 22, № 10. P. 1391–1402.
38. Eichhorst B. et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic

- lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 7. P. 928–942.
39. Goede V. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study // *Leukemia*. Leukemia, 2015. Vol. 29, № 7. P. 1602–1604.
40. Moreno C. et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20, № 1. P. 43–56.
41. Sorrow M.L. et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning // *Journal of Clinical Oncology*. 2008. Vol. 26, № 30. P. 4912–4920.
42. Dreger P. et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: Long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 14. P. 2438–2447.
43. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Венклекста (ЛП-004678). 2021.
44. Никитин Е.А., Птушкин В.В. Иммунохимиотерапия в лечении хронического лимфолейкоза // *Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение*. 2nd ed. / ed. Никитин Е.А., Птушкин В.В. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. P. 219–246.
45. Калашникова О.Б. et al. Современные возможности терапии хронического лимфолейкоза и клиническая практика // *Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение*. 2nd ed. / ed. Никитин Е.А., Птушкин В.В. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. P. 398–430.
46. Hallek M. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial // *The Lancet*. Lancet Publishing Group, 2010. Vol. 376, № 9747. P. 1164–1174.
47. Fischer K. et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial // *Blood*. American Society of Hematology, 2016. Vol. 127, № 2. P. 208–215.
48. Assouline S. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. // *Lancet Haematol.* 2016. Vol. 3, № 3. P. e128-38.
49. Fischer K. et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German

- Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group // Journal of Clinical Oncology. 2012. Vol. 30, № 26. P. 3209–3216.
50. Michallet A.S. et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis of the randomized, open-label mable study // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 4. P. 698–706.
 51. Nikitin E. Randomised Comparison Of FCR-Lite And ClbR (Chlorambucil Plus Rituximab) Regimens In Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia // EHA 18 Proceedings. 2013. P. Abstract NS1147.
 52. Xu W. et al. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study // Journal of hematology & oncology. – 2020. – T. 13. – C. 1-12.
 53. Hillmen P. et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 12. P. 1236–1241.
 54. Goede V. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions // New England Journal of Medicine. Massachussetts Medical Society, 2014. Vol. 370, № 12. P. 1101–1110.
 55. Catovsky D., Else M., Richards S. Chlorambucil-still not bad: A reappraisal // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. Elsevier Inc., 2011. Vol. 11, № SUPPL.1. P. S2.
 56. Hainsworth J.D. et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network // Journal of Clinical Oncology. 2003. Vol. 21, № 9. P. 1746–1751.
 57. Seymour J.F. et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. // N Engl J Med. 2018. Vol. 378, № 12. P. 1107–1120.
 58. Stilgenbauer S. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 6. P. 768–778.
 59. Ghia P. et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2020. Vol. 38, № 25. P. JCO.19.03355.
 60. Hillmen P. et al. First Interim Analysis of ALPINE Study: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib vs Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Lymphoma // EHA Library. 2021. P. 330170.

61. Tam C.S. et al. Life After FCR: Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia who progress after frontline treatment with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab. // *Blood*. 2014. P. 3059–3064.
62. Fischer K. et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group // *Journal of Clinical Oncology*. 2011. Vol. 29, № 26. P. 3559–3566.
63. Chanan-Khan A. et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study // *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 2. P. 200–211.
64. Hallek M. et al. Three-year follow-up of patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) receiving ibrutinib plus bendamustine and rituximab (BR) versus placebo plus BR: an update of the HELIOS study. // *Leuk Lymphoma*. 2017. Vol. 58. P. 192–194.
65. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.
66. 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.
67. Raanani P. et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. // *Leuk Lymphoma*. 2009. Vol. 50, № 5. P. 764–772.
68. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 289–311.
69. Rubin L.G. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. // *Clin Infect Dis*. 2014. Vol. 58, № 3. P. 309–318.
70. Sinisalo M. et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. // *Br J Haematol*. 2001. Vol. 114, № 1. P. 107–110.
71. Pleyer C. et al. Response to the Shingrix Varicella Zoster Virus (VZV) Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) That Are Treatment Naive or Treated with a

- Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I) // Blood. Content Repository Only!, 2019. Vol. 134, № Supplement_1. P. 3053.
72. Busti F. et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: Role of iron replacement therapy // Pharmaceuticals. MDPI AG, 2018. Vol. 11, № 4.
73. Rai K.R., Stilgenbauer S. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-chronic-lymphocytic-leukemia> (accessed: 30.10.2020).
74. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am J Phys Med Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
75. Reda G. et al. Secondary Malignancies in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Single Centre Retrospective Analysis of 514 Cases // Blood. 2015. Vol. 126, № 23.
76. Beiggi S. et al. Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study. // Br J Cancer. 2013. Vol. 109, № 5. P. 1287–1290.
77. Wołowiec D. et al. Safety and Efficacy of Bendamustine Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Polish Lymphoma Research Group Real-Life Analysis // Chemotherapy. 2019. Vol. 64, № 3. P. 155–162.
78. Baltasar P. et al. Efficacy and Safety of Treatment Venetoclax Monotherapy or Combined with Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Real -World Setting in Spain: The Venares Study // Blood. 2021. Vol. 138, № Supplement 1. P. 1561–1561.
79. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am J Clin Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
80. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // J Am Geriatr Soc. 1968. Vol. 16, № 5. P. 622–626.
81. D. Catovsky, S. Richards, E. Matutes, et al., UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 trial): a randomised controlled trial Lancet, 370 (2007), pp. 230-239

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

1. **Аль-Ради Любовь Саттаровна**, к.м.н., зам. заведующего консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной терапии «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
2. **Бялик Татьяна Евгеньевна**, к.м.н., врач-онкогематолог, ассистент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
3. **Капланов Камиль Даниялович**, к.м.н., заведующий гематологическим отделением №11, ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, член Российского общества онкогематологов, член Национального гематологического общества.
4. **Лопаткина Татьяна Николаевна**, к.м.н., врач-терапевт, гастроэнтеролог, доцент кафедры терапии, профессиональных болезней и пульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
5. **Луговская Светлана Алексеевна**, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Национального гематологического общества.
6. **Мухортова Ольга Валентиновна**, д.м.н., врач-радиолог высшей категории, старший научный сотрудник отдела ядерной диагностики (ПЭТ-центра) на базе ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.
7. **Никитин Евгений Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, член правления Российского общества онкогематологов, член правления Национального гематологического общества.
8. **Османов Евгений Александрович**, д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава Росси, член правления Национального гематологического общества.
9. **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.

10. **Самойлова Ольга Сергеевна**, к.м.н., врач-гематолог, заведующая гематологическим отделением Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, главный внештатный гематолог Приволжского федерального округа, член Российского общества онкогематологов, член Национального гематологического общества.
11. **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.
12. **Стефанов Дмитрий Николаевич**, научный сотрудник научно-организационного отдела, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач-резидент отделения патологии, медицинский центр Шиба Тель аШомер, член Российского общества онкогематологов
13. **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.
14. **Байков Вадим Валентинович**, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
15. **Ковригина Алла Михайловна**, д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-гематологи;
- врачи-онкологи;
- 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.

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. А1–А3).

В настоящих клинических рекомендациях приведены уровни достоверности доказательств и уровни убедительности рекомендаций в соответствии рекомендациями по разработке и актуализации клинических рекомендаций (приказ Минздрава России от 28.02.2019 г. № 103н).

Таблица А1. 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 А2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Таблица А3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017–2018 гг., на форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Актуализация проводится не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих ХЛЛ/ЛМЛ, но не чаще 1 раза в 6 месяцев. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений медицинских профессиональных некоммерческих организаций. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

Приложение А3.1. Значение маркеров вируса гепатита В при ХЛЛ

Клетки ХЛЛ могут быть дополнительным резервуаром для вируса гепатита В. Латентная инфекция, вызванная HBV, выявляется у пациентов с ХЛЛ чаще. Значение маркеров HBV-инфекции и предполагаемые действия представлены в табл. 3.1.

Таблица А3.1. Значение маркеров вирусного гепатита В

Расшифровка	HBs -Ag	Анти- HBc	Анти- HBs	ДНК HBV	Действия
Не контактировал с HBV	—	—	—	—	Провести вакцинацию. Противопоказаний к CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторам нет
Вакцинация проведена	—	—	+	—	Противопоказаний к CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторам нет
Реконвалесцент	—	+	+	—	Противопоказаний к CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторам нет
Возможное латентное носительство HBV	—	+	—	+/-	Контроль ДНК HBV каждые 2 мес. во время терапии CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторами назначение противовирусной терапии при появлении HBsAg или ДНК HBV
Неактивное носительство HBsAg	+	±	—	±	Назначение противовирусных

					препаратов системного действия во время терапии CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторы + + год после окончания
Хронический гепатит В	+	*	*	±	Отказаться от CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторов или противовирусная терапия до терапии, весь период лечения + 1 год после окончания*

* При необходимости назначения CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторов показан постоянный прием энтекавира** 0,5 мг/сут. Энтекавир** назначают на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром** после завершения терапии ритуксимабом** не определена. Если пациенту с ХЛЛ специфическая терапия не показана, в профилактическом назначении энтекавира** нет необходимости. Ламивудин** не должен применяться у пациентов с ХЛЛ, поскольку речь всегда идет о длительном приеме противовирусных препаратов системного действия. К концу 2-го года приема ламивудина** к этому препарату устойчиво более 40 % штаммов HBV, к концу 4-го года приема — 70 % штаммов HBV. При развитии устойчивости к энтекавиру** показан переход на тенофовир**.

Приложение А3.2. Показания к началу лечения ХЛЛ/ЛМЛ

Терапия ХЛЛ/ЛМЛ должна начинаться при наличии как минимум 1 из следующих показаний по критериям IWCLL 2018 [12]:

1. Стадия С по J.L. Binet.
2. Один или более симптомов интоксикации:
 - потеря >10% массы тела за 6 мес. (если пациент не принимал меры для похудения);
 - слабость (общее состояние по ECOG ≥ 2 , нетрудоспособность);
 - субфебрильная лихорадка в течение ≥ 2 нед. без признаков инфекции;

- ночные поты, сохраняющиеся более 1 мес., без признаков инфекции.
3. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга.
 4. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентная к преднизолону.
 5. Большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явное увеличение органа.
 6. Массивная (≥ 10 см в максимальном диаметре) и/или нарастающая лимфаденопатия.
 7. Время удвоения числа лимфоцитов менее 6 мес.
 8. Экстранодальное поражение, симптомное или влияющее на функцию пораженного органа.

Приложение А3.3. Режимы лекарственного лечения ХЛЛ

Монотерапия

Монотерапия хлорамбуцилом — курсовой формат [81];**

- #Хлорамбуцил** — 10 мг/м² внутрь в 1–7-й дни.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Монотерапия #хлорамбуцилом — постоянный формат [55];**

- #Хлорамбуцил** — 60–70 мг/м² внутрь ежедневно в течение 2–4 нед. с последующим подбором дозы.

Монотерапия #бендамустином [77]**

- #Бендамустин** — 100 мг/м² в/в в 1-й, 2-й дни.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Монотерапия ибрутинибом [32].**

- Ибрутиниб** — 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Монотерапия акалабрутинибом [59];**

- Акалабрутиниб** — 100 мг (1 капсула) внутрь 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Монотерапия венетоклаксом [78]**

- Венетоклакс** — 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Монотерапия #занубрутинибом [30, 31]

- #Занубрутиниб — 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Полихимиотерапия

FCR внутривенный [32, 44, 46]

- Ритуксимаб** — 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. или #ритуксимаб** 1600 мг п/к, день 1 [48].
- #Флударабин** — 25 мг/м² в/в кап., дни 1–3.
- #Циклофосфамид** — 250 мг/м² в/в кап., дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Рекомендованное количество циклов 6.

FCR пероральный [44]

- Ритуксимаб** — 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. или #ритуксимаб** 1600 мг п/к, день 1 [48].
- #Флударабин** — 40 мг/м² внутрь, дни 1–3.
- #Циклофосфамид** — 250 мг/м² внутрь, дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

FCR-Lite [44, 51]

- Ритуксимаб** — 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап.
- #Флударабин** — 20 мг/м² внутрь, дни 1–3.
- #Циклофосфамид** — 150 мг/м² внутрь, дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

RB [38, 49, 50]

- Ритуксимаб** — 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап.
- #Бендамустин** — 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2.

Лечение возобновляется на 29-й день.

ChI-R [53]

- Ритуксимаб** — 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап.
- #Хлорамбуцил** — 10 мг/м² внутрь, дни 1–7.

Лечение возобновляется на 29-й день.

ChI-G [21, 40, 54]

- Обинутузумаб** — 1000 мг в/в, день 1 (100 мг в течение 4 часов), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6).
- #Хлорамбуцил** — 0,5 мг/кг внутрь, дни 1, 15.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Акалабрутиниб + #обинутузумаб** [21, 36]**

- Акалабрутиниб** — 100 мг (1 капсула) внутрь 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.
- #Обинутузумаб** — 100 мг, день 1 цикла 2; 900 мг день 2 цикла 2; 1000 мг день 8 цикла 2; 1000 мг день 15 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–7.

Лечение возобновляется на 29-й день, всего 7 циклов.

Венетоклакс + ритуксимаб** [57, 78]**

- Венетоклакс** — 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом**.
- Ритуксимаб** — 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса** 400 мг/сут, далее — ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап. ежемесячно, всего 6 введений.

Венетоклакс + #обинутузумаб** [22]**

- #Обинутузумаб** — 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6.
- Венетоклакс** — 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 циклов по 28 дней каждый.

#Венетоклакс + ибрутиниб** [23, 24]**

- Ибрутиниб** — 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день в течение 3 циклов, далее в комбинации с венетоклаксом** в течение 12 циклов
- #Венетоклакс** — 20 мг/сут 1 неделя, 50 мг/сут 2 неделя; 100 мг/сут 3 неделя; 200 мг/сут 4 неделя; 400 мг/сут 5 неделя и далее 400 мг/сут, с 1 дня 4 цикла ибрутиниба**.

Ибрутиниб + BR [63, 64]**

- Ибрутиниб** — 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) — до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.
- #Бендамустин** — 70 мг/м² в/в кап., дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6.
- Ритуксимаб** — 375 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 1; ритуксимаб** 500 мг/м² в/в кап.

Лечение возобновляется на 29-й день, всего 6 циклов.

Ибрутиниб + #обинутузумаб** [40]**

- Ибрутиниб** — 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) — до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.
- #Обинутузумаб** — 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6.

Приложение А3.4. Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител и конъюгатов антитело-лекарственное средство у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ.

Моноклональные антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство — это класс препаратов, которые обладают высокой селективностью в отношении молекулярной мишени, являющейся, как правило, одним из ключевых компонентов патологического процесса. Антитела обладают способностью точно связываться с антигеном благодаря специальным антигенсвязывающим участкам, имеющим к нему высокую специфичность.

В последнее десятилетие методы таргетного воздействия на опухолевые клетки при злокачественных новообразованиях крови показали свою высокую эффективность и были включены в многочисленные национальные рекомендации по лечению гемобластозов, как при рецидиве, так и в первой линии терапии.

Учитывая, что моноклональные антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство представлены белковой молекулой, способной вызывать нежелательные реакции, главным образом инфузионные, разработан алгоритм, позволяющий упразднить побочные явления, связанные с введением терапевтических моноклональных антител и конъюгаты антитело-лекарственное средство.

Моноклональные антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство вызывают развитие широкого спектра побочных эффектов: от головной боли и сыпи до анафилаксии и токсидермии. Инфузионные реакции на введение моноклональных антител и конъюгаты антитело-лекарственное средство предположительно имеют в своей основе иммунные механизмы: массивное высвобождение цитокинов и IgE-опосредованные механизмы.

Для предупреждения развития инфузионных реакций непосредственно перед введением моноклональных антител и конъюгатов антитело-лекарственное средство рекомендовано проведение премедикации.

При возникновении инфузионных реакций: заложенность носа, кашель, аллергический ринит, озноб, першение в горле, одышка, тошнота, отек, изменение

артериального давления — любой степени тяжести, следует немедленно прекратить введение препарата и устранить возникшие симптомы путем введения глюкокортикоидов, кислорода, препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, антигистаминных средств системного действия, затем решить вопрос о возможности продолжения введения. При развитии тяжелых или трудно купируемых инфузионных реакций проводится осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный. При развитии анафилактического шока первым вводится эпинефрин** и инфузионная нагрузка с последующим введением дексаметазона** или преднизолона**.

A3.4.1. Ритуксимаб**

Введение ритуксимаба** может сопровождаться инфузионными реакциями: озноб, слабость, одышка, диспепсия, тошнота, сыпь, артериальная гипотензия или гипертензия, лихорадка, зуд, крапивница, раздражение глотки, ринит, тахикардия, рвота, боли, признаки синдрома лизиса опухоли. Препарат вводят согласно инструкции.

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. 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**.

A3.4.2. Обинтузумаб**

Рекомендуемая доза обинутумаба** при хроническом лимфолейкозе составляет 1000 мг внутривенно в дни 1 (или 1 + 2), в день 8 и день 15 1-го 28-дневного цикла (таб.3), затем 1000 мг в циклах 2-6; при лимфомах доза обинутумаба** составляет 1000 мг в каждом цикле лечения. Препарат вводят согласно инструкции.

При применении обинутумаба** могут наблюдаться инфузионные реакции (в том числе, тяжелые. Наиболее частые — тошнота, рвота, озноб, понижение / повышение АД, повышение температуры тела, одышка, приливы, головная боль, тахикардия и диарея. В соответствии с инструкцией по применению препарата, для предупреждения развития инфузионных реакций всем пациентам следует проводить премедикацию препаратами из группы анальгетиков (N02 по АТХ), антигистаминных средств системного действия (R06A по АТХ) и глюкокортикоидов (H02AB по АТХ); отменять прием антигипертензивных препаратов (C02 по АТХ) утром в день первой инфузии, а также поэтапно вводить дозу в цикле 1.

При развитии инфузионной реакции следует скорректировать скорость инфузии в зависимости от степени тяжести наблюдаемой реакции: при развитии реакции 1–3 степени следует временно приостановить инфузию и провести медикаментозную терапию, необходимую для устранения симптомов. При развитии реакции 4-й степени следует прервать инфузию и полностью прекратить терапию. После разрешения симптомов инфузионной реакции инфузию можно возобновить (за исключением случаев 4-й степени) со скоростью в 2 раза ниже, чем скорость, при которой развились реакции. Если у пациента не наблюдается повторение того же самого нежелательного явления той же самой степени тяжести, можно повышать скорость инфузии с тем же шагом и интервалом, которые рекомендованы. Если скорость возобновленной инфузии переносится плохо, необходимо следовать рекомендациям по скорости инфузии для цикла 1, день 1 и день 2.

Во время инфузии обинутумаба** возможно понижение АД. В связи с этим следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными препаратами в течение 12 ч перед каждой инфузией, на протяжении каждой инфузии и в продолжение 1 ч после введения обинутумаба**.

На фоне терапии обинутумабом** возможно развитие анафилаксии, при этом возможны затруднения при дифференциальной диагностике реакции гиперчувствительности и инфузионной реакции. Если во время инфузии подозревается развитие реакции гиперчувствительности (развитие симптомов происходит, как правило, при последующих введениях, очень редко симптомы развиваются во время первой инфузии), введение должно быть прекращено, и терапию обинутумабом** следует отменить.

Пациентам из группы риска развития синдрома лизиса опухоли (с большой опухолевой массой и/или высоким содержанием лимфоцитов в периферической крови и/или почечной недостаточностью с клиренсом креатинина <70 мл/мин) необходимо провести профилактику синдрома, включающую адекватную гидратацию и назначение ингибиторов образования мочевой кислоты до начала инфузии.

Приложение А3.5. Профилактика инфекционных осложнений

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении ХЛЛ/ЛМЛ, частота инфекционных осложнений варьирует от 10 до 30%, она выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте заболевания, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима. Важным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений, является нейтропения (нейтрофилы $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1\,000 \times 10^9/\text{л}$), а также длительность нейтропении — частота инфекций существенно возрастает при длительности нейтропении более 10 дней. Риск развития инфекций возрастает при нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов, при дефектах клеточного и гуморального иммунитета, повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III–IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК). Источником развития инфекции, как правило, является желудочно-кишечный тракт, когда активно происходит транслокация микроорганизмов со слизистой оболочки, поврежденной в результате химиотерапии. Другие основные входные ворота инфекции при нейтропении — ЦВК. Инфекционные осложнения у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса.

Высокая частота инфекционных осложнений у гематологических пациентов, особенно в период нейтропении, диктует необходимость назначения препаратов для профилактики. 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 [65, 66]:

- Показания:
 - Терапия глюкокортикоидами.
 - Лечение препаратами, приводящими к снижению числа лимфоцитов CD4.
 - Пациенты, имеющие в анамнезе пневмоцистную пневмонию.
- Назначают один из следующих препаратов:

- Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** назначают по 800 мг + 160 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. В случае плохой переносимости препарата можно рассмотреть снижение суточной дозы до 400 мг + 80 мг ежедневно.
 - #Дапсон** 100 мг внутрь ежедневно.
- Препараты могут применяться в период цитостатической терапии и в течение всего периода нейтропении.
- Использование Ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*.

Противогрибковая профилактика [65]:

- Проводится пациентам с отягощенным анамнезом (острый диссеминированный кандидоз, хронический диссеминированный кандидоз, мукормикоз или инвазивный аспергиллез).
- Назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза.
- Пациенты с наличием в анамнезе острого или хронического диссеминированного кандидоза (обычно один препарат из перечня) в дозировках согласно инструкции по применению:
 - Флуконазол**, по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь;
 - #Микафунгин**, по 50 мг в сутки внутривенно;
- Пациенты с наличием в анамнезе инвазивного аспергиллеза (обычно один препарат из перечня) в дозировках согласно инструкции по применению:
 - #Вориконазол**, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (в таблетках, натошак) или 3–4 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно;
 - Позаконазол**, по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды);
 - #Итраконазол, по 5 мг/кг 2 раза в сутки внутрь (натошак).
- Пациенты с наличием в анамнезе мукормикоза:
 - Позаконазол** (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).

Профилактика вирусных инфекций [65]:

- Показана пациентам, имеющим отягощенный анамнез (частые, рецидивирующие эпизоды герпетических инфекций).
- Используют следующие препараты для профилактики вирусных инфекций в дозировках согласно инструкции по применению:
 - #Ацикловир**;

- Валациковир**;
- #Фамцикловир.
- Противовирусную профилактику применяют в течение 3–5 недель с 1-го дня специфической терапии. Перевод с пероральной на внутривенную форму проводят у пациентов с мукозитом.

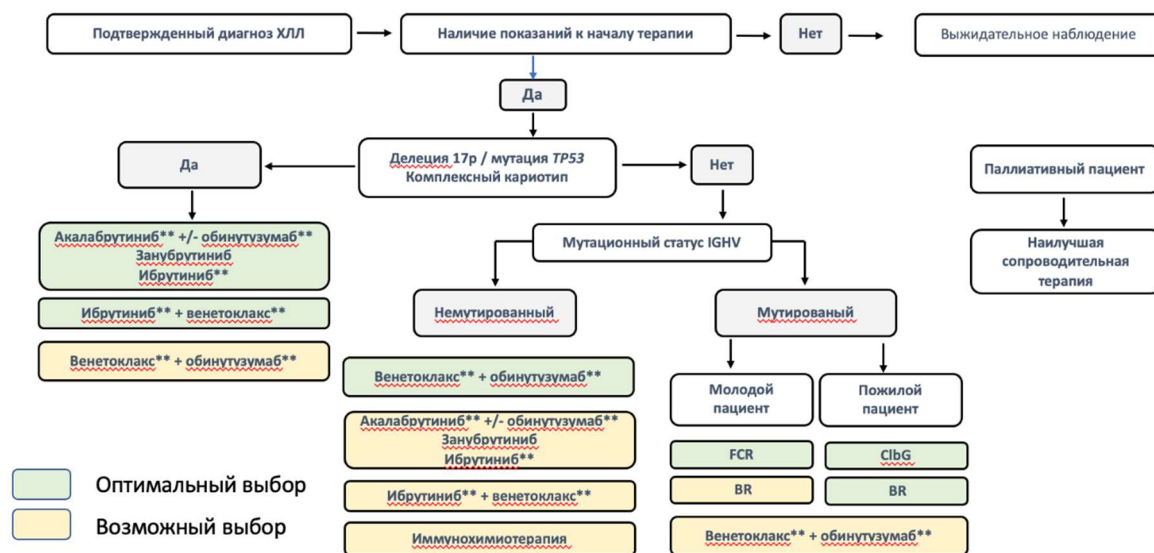
Приложение А3.6. Применение компонентов донорской крови

Применение компонентов донорской крови у пациентов с хроническим лимфолейкозом регламентируется Приказами Минздрава РФ 797, 1170н, 1134н, 1128н.

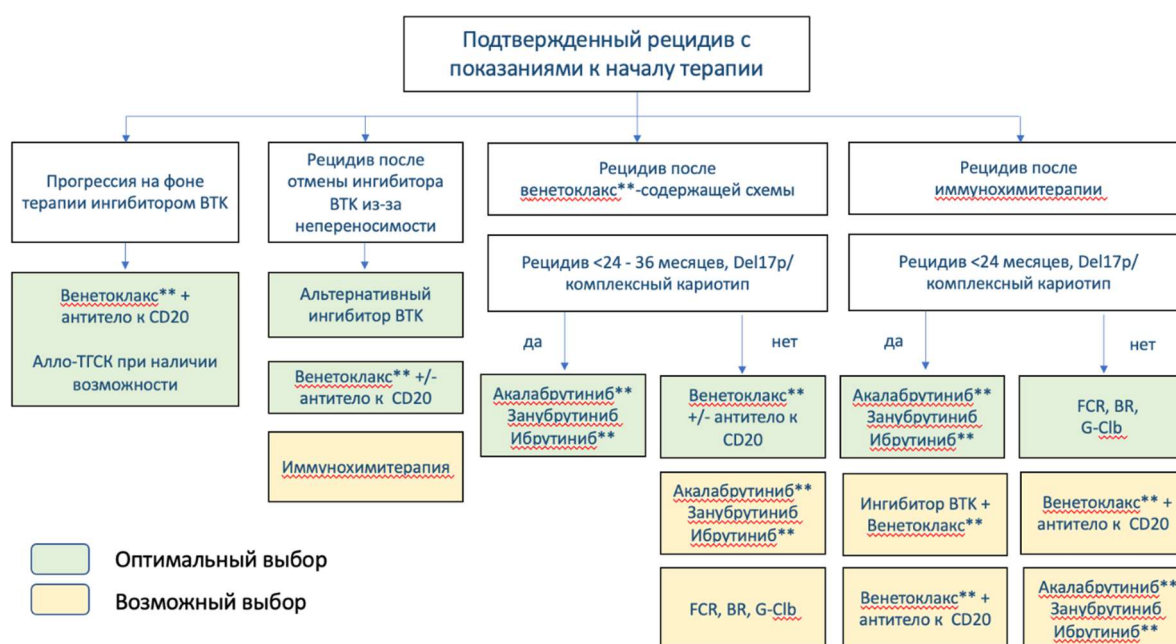
Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у гематологических пациентов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов гематологическим пациентам проводят с целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм выбора первой линии терапии пациента с ХЛЛ/ЛМЛ



Приложение Б2. Алгоритм выбора терапии рецидива ХЛЛ/ЛМЛ



Приложение В. Информация для пациентов

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) представляет собой онкологическое заболевание, поражающее клетки крови и костного мозга. При хроническом ХЛЛ костный мозг вырабатывает патологически измененные, не способные выполнять свои функции лимфоциты. Они накапливаются в крови и различных органах и вытесняют нормальные клетки крови. Слово «хронический» в названии указывает, что это заболевание протекает доброкачественно.

Лимфомой из малых лимфоцитов (ЛМЛ) называется особое проявление хронического ХЛЛ, при котором патологические лимфоциты накапливаются не в крови или костном мозге, а в лимфатических узлах.

Еще 10 лет назад считалось, что ХЛЛ/ЛМЛ заболевают в основном пожилые люди. Однако по мере улучшения диагностики оказалось, что это заболевание может возникать и у молодых людей (40–50 лет), причем в этом возрасте оно протекает менее благоприятно.

Врач может заподозрить ХЛЛ/ЛМЛ, опираясь на Ваши жалобы и обнаружив соответствующие симптомы при осмотре. В этом случае будет необходимо пройти ряд обследований, включая анализ крови и костного мозга. При ХЛЛ самый важный анализ — это анализ крови, без него диагноз не ставится. В анализе крови выявляется увеличение числа лимфоцитов. Диагноз обязательно подтверждается специальным исследованием — иммунофенотипированием лимфоцитов. Могут понадобиться и другие уточняющие

диагноз исследования. При ЛМЛ диагноз ставится по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования пораженного лимфатического узла.

К сожалению, на сегодняшний день ХЛЛ/ЛМЛ неизлечим. Однако у некоторых пациентов необходимость в лечении не возникает никогда — ХЛЛ/ЛМЛ может оставаться в стабильном состоянии в течение многих лет и даже десятилетий. Было проведено много исследований, в которых сравнивалось выжидательное наблюдение и раннее начало терапии (сразу после установления диагноза). Оказалось, что лечение на ранних этапах никакого преимущества не дает, но вызывает токсические эффекты. Поэтому тактика ведения ХЛЛ/ЛМЛ выстраивается с учетом течения этой болезни — лечение применяют по мере необходимости, поскольку оно само по себе небезопасно, и тактика выжидательного наблюдения остается стандартом для многих пациентов.

Если имеются четкие признаки прогрессирования заболевания — устойчивый рост лимфоцитоза, увеличение лимфатических узлов, селезенки, появление анемии и тромбоцитопении, врач предложит определенный курс лечения.

Выбирая лечение, доктор учитывает:

- состояние болезни (клиническую картину и прогностические факторы);
- состояние пациента (возраст, сопутствующие заболевания);
- какое лечение проводилось раньше и когда наступил рецидив.

В результате у большинства пациентов заболевание удается эффективно контролировать современными лекарствами.

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

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

Клиническая оценка общего состояния пациента с ХЛЛ/ЛМЛ проводится по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) [79].

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–65

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

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

Приложение Г2. Шкала оценки коморбидности CIRS

Клиническая оценка коморбидности пациента с ХЛЛ/ЛМЛ может проводиться по Кумуляционной шкале коморбидности [80].

Оригинальное название: Cumulative Illness Rating Scale

Источник: Linn, B. et al. Cumulative Illness Rating Scale. Journal of the American Geriatrics Society.

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка коморбидности

Содержание и интерпретация:

	Баллы				
	0	1	2	3	4
Болезни сердца					
Болезни сосудов (кровеносных и лимфатических)					
Болезни крови (костного мозга, селезенки и периферической крови)					
Болезни органов дыхательной системы (трахеи, бронхов и легких)					
Болезни органов чувств (глаз, носа, ушей, глотки и гортани)					
Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы (не включая СД) и желчного пузыря)					
Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы (тонкого и толстого кишечника)					
Болезни печени					
Болезни почек					
Болезни органов мочеполовой системы (мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы и половых органов)					
Болезни органов опорно-двигательной системы (мышц, суставов, костей) и кожных покровов					
Болезни органов центральной и периферической нервной системы (головного мозга, спинного мозга и нервов)					
Болезни органов эндокринной системы и нарушения метаболизма (включая сахарный диабет)					
Психические нарушения					
Сумма баллов					

Оценка органов и систем:

0 баллов: отсутствие заболеваний в этой системе органов или наличие патологии, которая не мешает нормальной жизнедеятельности, не влияет на прогноз и не требует лечения.

1 балл: лёгкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания.

2 балла: заболевание, при котором необходимо назначение медикаментозной терапии.

3 балла: заболевание, ставшее причиной инвалидности.

4 балла: жизнеугрожающее заболевание, требующее проведения неотложной терапии.

Железодефицитная анемия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D50, D50.0, D50.1, D50.8, D50.9, E61.1, O99.0, D53.8, D 62

Возрастная группа: Взрослые/дети

Год утверждения: 202

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга
"Национальное гематологическое общество"

Председатель, д.м.н.

Е.Н. Паровичникова

- Российское общество детских гематологов и онкологов

Президент общества, д.м.н, профессор

С.Р. Варфоломеева

- Российская ассоциация геронтологов и гериатров

Президент, д.м.н, профессор, член-корреспондент РАН

О.Н. Ткачева

- Российское научное медицинское общество терапевтов

Президент, академик РАН, д.м.н., профессор

А.И. Мартынов

- Эндоскопическое общество РФ РЭНДО

Председатель, д.м.н., профессор

М.П. Королев

- Федерация лабораторной медицины

Президент, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

А.М. Иванов

- Российское общество профилактики инфекционных заболеваний

Президент, д.м.н., профессор, академик РАН

О.М. Драпкина

- Российское общество акушеров-гинекологов

Президент общества, д.м.н., профессор, академик РАН

В.Н. Серов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	10
2.1 Жалобы и анамнез	10
2.2 Физикальное обследование	10
2.3 Лабораторные диагностические исследования	11
2.4 Инструментальные диагностические исследования	17
2.5 Иные диагностические исследования	19
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	19
3.1 Консервативное лечение	19
3.1.1 Лечение пероральными препаратами железа	20
3.1.2 Лечение парентеральными препаратами железа	23
3.1.3 Гемотрансфузионная терапия.....	26

3.1.4	Мониторинг эффективности лечения препаратами железа на этапе лечения ..	27
3.2	Хирургическое лечение	28
3.3	Диетотерапия	28
3.4.	Иное лечение.....	28
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.....	28
5.	Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	28
6.	Организация оказания медицинской помощи.....	31
7.	Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	31
	Критерии оценки качества медицинской помощи.....	34
	Список литературы	35
	Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	43
	Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	47
	Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	50
	Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	53
	Приложение В. Информация для пациентов	54
	Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	56

Список сокращений

ЖДА – железодефицитная анемия

ХПА – хроническая постгеморрагическая анемия

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

НТЖ – насыщение трансферрина железом

СЖ – сывороточное железо

СФ – сывороточный ферритин

АХЗ – анемия хронических заболеваний

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

УЗИ – ультразвуковое исследование

ПРА – послеродовая анемия

MCV – средний объем эритроцита

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроциты

IRIDA - рефрактерная к ферротерапии железодефицитная анемия

Термины и определения

Железодефицитная анемия (ЖДА) – это приобретенное заболевание, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, развивается гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях.

Латентный железодефицит – это состояние, характеризующееся истощением запасов железа в организме при нормальной концентрации гемоглобина.

Ферротерапия – лечение лекарственными препаратами железа.

Ретикулоцитарный криз или ретикулоцитарная реакция – повышение количества ретикулоцитов более, чем на 20-25% от исходного.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЖДА — полиэтиологичное заболевание, развитие которого связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента, характеризующееся микроцитозом эритроцитов и гипохромной анемией.

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

Основными причинами развития ЖДА у женщин в репродуктивном возрасте служат обильные менструальные кровотечения, беременность, роды (особенно повторные) и лактация. У женщин в постменопаузе и у мужчин основной причиной развития железодефицита является кровопотеря из желудочно-кишечного тракта. Дефицит железа может развиваться и без кровопотери, например, в период интенсивного роста детей, при растительной диете, вследствие резекции желудка или кишечника, а также в результате нарушения всасывания железа у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника. Развитие ЖДА возможно у доноров крови, постоянно сдающих кровь в течение многих лет, а также у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе (еженедельные потери 30-40 мл крови в контуре диализатора) [1–3].

Основными причинами развития ЖДА в детской практике являются:

- дефицит железа при рождении ребенка;
- алиментарный дефицит железа вследствие несбалансированного питания;
- повышенные потребности организма в железе вследствие бурного роста ребенка;
- потери железа из организма, превышающие физиологические.

Алиментарно-зависимыми факторами в развитии дефицита железа у детей являются:

- недостаточное поступление железа с пищей;
- сниженное всасывание железа;
- увеличенные потери железа из-за микрокровоотечений из кишечника (обусловленные ранним введением кефира и цельного коровьего/козьего молока в рацион детей раннего возраста; глистные инвазии, инфекционно-воспалительные заболевания кишечника) [4].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, а также одной из основных причин нетрудоспособности населения [3,5]. Распространенность анемии, в том числе ЖДА, зависит от многих причин: социально-экономических условий проживания, качества питания, кровотечений различной локализации, поражения инфекционными и паразитарными заболеваниями и др. Экспертами ВОЗ было показано, что анемия чаще встречается в развивающихся странах и наиболее подвержены анемии две группы населения – дети раннего возраста и беременные женщины [6] (табл. 1). По данным Росстата от 2021 г. анемия (без уточнения этиологии) определяется у 35,5 % беременных женщин, без существенного снижения частоты заболевания за последние годы, в то время как распространенность анемии у детей раннего возраста в России ниже общепопуляционной и составляет около 0,8 % [7].

У лиц пожилого и старческого возраста анемия регистрируется, по разным оценкам, с частотой 23 – 46 % и наиболее характерна для пациентов старше 80 лет [8]. В этиологической структуре анемий у пожилых пациентов преобладают дефицитные состояния [8].

Высокая частота анемии характерна для пациентов в периоперационном периоде: в предоперационном периоде анемия регистрируется, по данным различных исследований, с частотой от 12 до 70 %, в послеоперационном периоде – частота встречаемости достигает 90 %. На ЖДА приходится до 60-75% случаев предоперационных анемий [9,10].

Таблица 1. Распространенность анемии в мире в зависимости от возраста, пола и социально-экономических условий (цит. по [11])

Группа населения	Распространенность анемии, %		
	Развитые страны	Развивающиеся страны	Весь мир
Дети в возрасте 0–4 лет	12	51	43
Дети в возрасте 5–12 лет	7	46	37
Мужчины	2	26	18
Беременные женщины	14	59	51
Все женщины	11	47	35

По мнению экспертов ВОЗ, распространенность ЖДА в популяции может быть умеренной – от 5 до 19,9%, средней – от 20 до 39,9% и высокой – 40% и более [11].

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

Рубрики, присвоенные различным железодефицитным состояниям в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), представлены в табл. 2. [12].

Таблица 2. Рубрики в МКБ-10, присвоенные железодефицитным состояниям [6].

Железодефицитное состояние	Рубрика по МКБ-10
Латентный дефицит железа	E61.1
ЖДА	D50
ХПА	D50.0
Сидеропеническая дисфагия	D50.1
Другие железодефицитные анемии	D50.8
ЖДА неуточненная	D50.9
Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период	O99.0
Острая постгеморрагическая анемия	D62
Другие уточненные анемии, связанные с питанием	D53.8

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с преобладающим механизмом развития железодефицита, выделяют анемии, связанные с кровопотерей, нарушением всасывания, повышенной потребностью в железе и особенностями диеты (Табл. 3) [3,13–15].

Таблица 3. Классификация ЖДА

Вследствие кровопотери
- Желудочно-кишечная
- При менструациях и родах
- Легочная (гемосидероз легких)
- Через мочеполовой тракт (заболевания почек, гемоглобинурия)
Вследствие нарушения всасывания железа
- Резекция желудка и кишечника
- Недостаточность поджелудочной железы
- Глютеновая энтеропатия, спру
- Болезнь Крона
Вследствие повышения потребности в железе
- Быстрый рост (недоношенные новорожденные дети, подростки)
- Беременность и лактация
Вследствие недостаточного поступления с пищей
- Вегетарианская или веганская диета

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

Основными клиническими проявлениями ЖДА являются гипоксический и сидеропенический синдромы. Гипоксический синдром включает общие для всех анемий

симптомы: бледность, усиленное сердцебиение, шум в ушах, головная боль, слабость. К проявлениям сидеропенического синдрома относятся извращения вкуса, сухость кожи, изменение ногтей, выпадение волос, ангулярный стоматит, жжение языка, диспептический синдром. Многообразие клинических симптомов железодефицита объясняется широким спектром метаболических нарушений, к которым приводит дисфункция железосодержащих и железозависимых ферментов [13–16].

К менее известным клиническим проявлениям железодефицита следует отнести невротические реакции и неврастению, снижение работоспособности мышц и общей толерантности к физической нагрузке, нарушения метаболических процессов в миокарде, нарушения периферического кровообращения (снижение периферического сопротивления и венозного тонуса, уменьшение функциональных резервов артериол) и микроциркуляции. При длительном течении ЖДА у пациентов постепенно нарастают явления миокардиодистрофии и симпатикотонии в вегетативной регуляции сердечной деятельности [3,14].

При ЖДА наблюдаются поражения желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся в виде хронических гастритов и синдромов нарушения всасывания в кишечнике. При этом снижение секреции и кислотообразования при хронических гастритах рассматривается как следствие, а не причина железодефицита и объясняется дисрегенераторными процессами в слизистой желудка. Предполагается, что дефицит железа в кишечной стенке может вызвать повышенную абсорбцию и накопление в организме токсических концентраций металлов-антагонистов железа, например, кадмия [14,15].

Нарушения противоинфекционного иммунитета у пациентов с ЖДА имеют сложный характер. С одной стороны, железодефицит препятствует развитию патогенных микроорганизмов, нуждающихся в железе для собственного роста и размножения. С другой стороны, железодефицит опосредованно приводит к нарушению клеточных механизмов резистентности к инфекциям (снижение микробицидной активности гранулоцитов, нарушение пролиферации лимфоцитов). В целом, предрасположенность пациентов с ЖДА к развитию инфекционных заболеваний не столь велика, как это предполагалось ранее. Напротив, лечение железодефицитных состояний парентеральными препаратами железа значительно увеличивает риск развития инфекций, вероятно, вследствие доступности вводимого железа для использования микроорганизмами и их быстрого роста [14].

У пациентов пожилого и старческого возраста ЖДА может сопровождаться появлением или прогрессированием гериатрических синдромов — старческой астении, саркопении, падений, когнитивных расстройств, депрессии и др.

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

Диагноз ЖДА основывается на характерной клинико-гематологической картине заболевания и наличии лабораторных доказательств абсолютного дефицита железа.

2.1 Жалобы и анамнез

См. раздел «клиническая картина»

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам проведение физикального обследования при подозрении на ЖДА, необходимо обращать внимание на характерные признаки сидеропенического и анемического синдромов для верификации диагноза [13–17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –

5)

Комментарии: основными проявлениями сидеропенического синдрома являются [13–17]:

- *изменения кожи (пигментации цвета кофе с молоком) и слизистых оболочек (заеды в углу рта);*
- *изменения ногтей (ломкость, мягкость, поперечная исчерченность, вогнутость);*
- *изменения волос (ломкость, тусклость, раздваивание кончиков, алопеция);*
- *гипотония (мышечная, артериальная);*
- *изменения обоняния (пристрастие к запахам лака, красок, ацетона, выхлопных газов автомобиля);*
- *изменения вкуса (пристрастие к мелу, глине, сырым продуктам).*

Основные проявления анемического синдрома, обусловленного развитием анемической гипоксии, включают [13,14]:

- *слабость, головную боль, головокружение;*
- *плохую переносимость физических нагрузок;*
- *снижение аппетита;*
- *снижение работоспособности, внимания, обучаемости;*
- *бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек;*
- *тахикардию, систолический шум.*

Несмотря на четко очерченную клиническую картину ЖДА, симптомы анемии и сидеропении обладают низкой диагностической ценностью и не позволяют уверенно диагностировать ЖДА [3,13,15]. Решающее значение в диагностике ЖДА имеют лабораторные исследования.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови, оценки гематокрита, исследования уровня эритроцитов в крови, исследования уровня ретикулоцитов в крови, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов у пациентов с анемическим синдромом с целью диагностики ЖДА [18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при ЖДА отмечается снижение уровня гемоглобина, гематокрита, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСН и МСНС, соответственно), среднего объема эритроцитов (MCV). Количество эритроцитов обычно находится в пределах нормы. Ретикулоцитоз - не характерен, но может присутствовать у пациентов с кровотечениями. Морфологическим признаком ЖДА является гипохромия эритроцитов и анизоцитоз со склонностью к микроцитозу [13,14,16,19,20]. Перечисленные морфологические характеристики не позволяют отличить железodefицитную анемию от, так называемой, «анемии хронических заболеваний», в основе которой лежит перераспределительный дефицит железа, связанный с наличием в организме очага воспаления, инфекции или опухоли.

Современные гематологические анализаторы способны определять дополнительные параметры, являющиеся индикаторами железodefицитного эритропоэза, к ним относятся Ret-He (содержание гемоглобина в ретикулоцитах) и НУРО-He (процент гипохромных эритроцитов). Снижение показателя Ret-He менее 30,6 пг и увеличение НУРО-He более 5 % свидетельствует о наличии дефицита железа [21,22]. На значения этих показателей не влияют воспалительные процессы, уремия и беременность, что является важным преимуществом перед биохимическими маркерами метаболизма железа. Увеличение показателя Ret-He на фоне ферротерапии является ранним маркером эффективности лечения ЖДА и опережает развитие ретикулоцитарного криза и повышение концентрации гемоглобина [21].

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ЖДА исследовать сывороточные показатели обмена железа – исследование уровня ферритина в крови, исследование

уровня трансферрина сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), исследование уровня железа сыворотки крови и исследование насыщения трансферрина железом (НТЖ) для верификации наличия абсолютного дефицита железа [23–25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: отличительными признаками ЖДА являются низкий уровень сывороточного ферритина, отражающий истощение тканевых запасов железа, и повышенные показатели ОЖСС и трансферрина (Табл.2.). Показатели сывороточного железа и коэффициент НТЖ в типичных случаях снижены, однако наличие нормальных и даже повышенных показателей не исключает диагноз ЖДА, поскольку прием пациентом накануне исследования железосодержащих препаратов, мясная диета или предшествующая (за 10-14 дней) трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови могут сильно исказить показатель сывороточного железа и, соответственно, коэффициент НТЖ, что необходимо учитывать при оценке результатов исследования. Развитию ЖДА предшествует период латентного железодефицита, лабораторными критериями которого служат низкие показатели сывороточного железа и ферритина на фоне нормального уровня гемоглобина.

В клинической практике наиболее часто возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики между ЖДА и анемией хронических заболеваний (АХЗ). Различить эти состояния позволяет исследование полной панели параметров метаболизма железа в комплексе с оценкой клинического статуса больного и базовых лабораторных показателей, отражающих функциональную способность печени и почек. Дополнительную информацию может предоставить определение лабораторных показателей - концентрации С-реактивного белка (СРБ) и расчетный параметр - Delta-He (разница между средним содержанием гемоглобина в ретикулоцитах и средним содержанием гемоглобина в эритроцитах, расчет проводится автоматически в современных гематологических анализаторах). Для АХЗ характерны отрицательные показатели Delta-He и повышенный уровень СРБ.

Микроцитарная гипохромная анемия является характерным морфологическим признаком β -талассемии, тяжелые формы которой ассоциируются с глубокой анемией и выраженными признаками перегрузки железом (повышенные показатели сывороточного ферритина и НТЖ, сниженные – трансферрина и ОЖСС). Однако легкие субклинические формы талассемии, протекающие с легкой микроцитарной гипохромной анемией, зачастую расцениваются как железодефицитные без исследования сывороточных показателей

метаболизма железа, что влечет за собой назначение неадекватной ферротерапии, способной привести к ускоренному развитию тканевой перегрузки железом.

Таблица 2. Показатели метаболизма железа у больных с ЖДА, АХЗ и врожденными анемиями, протекающими с перегрузкой железом [26]

Показатель	Норма*	ЖДА	АХЗ	Перегрузка железом (β-талассемия)
Сывороточное железо	10,7–32,2 мкмоль/л	↓	↓ N	↑
ОЖСС	46 – 78 мкмоль/л	↑	N	↓
Трансферрин	200 – 360 мг/дл	↑	↓ N	↓
НТЖ	17,8-43,3%	↓	↓ N	↑
Ферритин сыворотки	11,0-306,8 нг/мл	↓	N ↑	↑

*В качестве нормы приведены референсные значения централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, которые могут отличаться в различных клинико-диагностических лабораториях в зависимости от используемых коммерческих тест-систем. У детей нормальные значения ферритина сыворотки отличаются от указанных в таблице.

N – нормальное значение показателя; ↓ – снижение показателя; ↑ – повышение показателя.

- **Рекомендуется:** у всех пациентов с ЖДА проводить комплекс исследований для выяснения причины развития ЖДА и диагностики сопутствующей патологии [3,26,27]:
 - исследование общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови с целью оценки белково-синтетической функции печени и корректной интерпретации показателей метаболизма железа [28–30]
 - исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови с целью дифференциальной диагностики ЖДА с гемолитическими анемиями [31];
 - определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови для исключения цитолитического синдрома с целью корректной интерпретации показателей метаболизма железа [30]
 - определение уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови с целью исключения анемии, ассоциированной с заболеванием почек [27];

- общий (клинический) анализ мочи с целью исключения гематурии как причины железодефицитного состояния [32,33]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: результаты перечисленных базовых исследований могут указывать направление дальнейшего диагностического поиска. Оценка биохимических показателей функции печени необходима для правильной интерпретации параметров обмена железа, так как нарушение белково-синтетической функции печени приводит к снижению продукции гепатоцитами трансферрина и, как следствие, к снижению показателей сывороточного трансферрина и ОЖСС, искажению расчетного коэффициента НТЖ [26]. Нарушение функции почек может приводить к развитию как относительного, так и абсолютного железодефицита [27]. Оценка других биохимических показателей используется при дифференциальной диагностике с анемиями иной этиологии.

- **Не рекомендуется** проводить исследования костного мозга для подтверждения диагноза ЖДА за исключением отдельных случаев [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимость в проведении пункции (получение цитологического препарата костного мозга путем пункции) и трепанобиопсии (получение гистологического препарата костного мозга) костного мозга может возникнуть в случаях упорной, резистентной к лечению анемии и/или при наличии других цитопений (лейко- или тромбоцитопении). При ЖДА в костном мозге какие-либо патологические признаки не определяются, клеточность, как правило, нормальная, может отмечаться умеренная гиперплазия эритроидного ростка. Характерной особенностью костного мозга при ЖДА является уменьшение количества сидеробластов – эритрокариоцитов, содержащих гранулы железа (в норме 20-40%).

ЖДА необходимо дифференцировать с анемиями, осложняющими течение хронических воспалительных и опухолевых заболеваний («анемия хронических заболеваний»), а также с гипохромными анемиями, протекающими с перегрузкой железом: α - и β -талассемии, порфирии, свинцовая интоксикация.

- **Рекомендуется** выполнять комплекс исследований для диагностики железодефицитной анемии (B03.005.013) с целью скрининга на наличие ЖДА и латентного дефицита железа (включает выполнение общего (клинического) анализа крови, оценку гематокрита,

исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня ретикулоцитов в крови, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов, исследование уровня ферритина в крови) у пациентов пожилого и старческого возраста с целью своевременной коррекции дефицита железа и сохранения функционального и когнитивного статуса [35–37].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *анемия ассоциируется с рядом гериатрических синдромов: старческой астенией [38,39], саркопенией [40], падениями и переломами [41,42], деменцией [43].*

- **Рекомендуется** выполнять комплекс исследований для диагностики железодефицитной анемии (B03.005.013) с целью скрининга на наличие ЖДА и латентного дефицита железа (включает выполнение общего (клинического) анализа крови, оценку гематокрита, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня ретикулоцитов в крови, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов, исследование уровня ферритина в крови) у всех пациентов в предоперационном периоде, а также у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство с кровопотерей более 500 мл – в послеоперационном периоде [44,45].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *ЖДА — частая патология у пациентов, которым планируется выполнение хирургических вмешательств [9,10]. Наличие анемии в предоперационном периоде негативно влияет на исход операций [46], что обуславливает необходимость своевременной диагностики (оптимально — сразу после определения показаний к плановой операции) и коррекции анемии на этапе первичной медико-санитарной помощи.*

- **Рекомендуется:** всем беременным выполнение общего (клинического) анализа крови с оценкой гематокрита, исследованием уровня эритроцитов в крови, исследованием уровня ретикулоцитов в крови, определением среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определением размеров эритроцитов для скрининга анемии при первом обращении, на 28-й неделе и 34 неделе беременности, а также в любое время во время беременности, если есть симптомы анемии [47,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: анемия - наиболее часто встречающееся осложнение при беременности, способное отрицательно влиять на ее исходы [49]. Диагноз анемии при беременности основывается на определении концентрации гемоглобина крови: *Hb* менее 110 г/л в первом и третьем триместрах беременности и *Hb* менее 105 г/л во втором триместре беременности; в послеродовом периоде – *Hb* менее 100 г/л через 24–48 ч после родов [50]. Также определяют послеродовую анемию (ПРА) как концентрацию *Hb* менее 110 г/л через 1 неделю после родов и концентрацию *Hb* менее 120 г/л через 8 недель после родов [51]. В зависимости от концентрации *Hb* выделяют следующие степени тяжести анемии [52,53]:

- 90-110 г/л – легкая;
- 90-70 г/л – средняя;
- менее 70 г/л – тяжелая.

Критерии ЖДА при беременности не отличаются от таковых у всех остальных пациентов.

Рекомендуется: всем беременным с подозрением на ЖДА исследовать показатели обмена железа: исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), исследование уровня железа сыворотки крови и исследование насыщения трансферрина железом (НТЖ) для верификации наличия абсолютного дефицита железа [47,54,55]:

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: интерпретация показателей представлена в разделе 2.3

- **Рекомендуется:** всем родильницам с анемией во время беременности или с кровотечением 500 мл и более при естественных родах и 1000 мл и более после оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения выполнение общего (клинического) анализа крови и исследование уровня ферритина в крови после родов/операции и через 4–8 недель после родов для оценки степени анемии и запасов железа и диагностики ЛДЖ/ЖДА и назначения терапии [47,48,51,56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: следует проводить скрининг на ПРА, чтобы обеспечить раннее и соответствующее лечение. Из-за сочетания кровотечения в родах и гемодинамических изменений, концентрация Hb в послеродовом периоде должна стабилизироваться после родов в течение как минимум 48 ч, прежде чем можно будет поставить точный диагноз ПРА. В случае массивной кровопотери (более 1500 мл) должен быть применен протокол для лечения кровотечений (включая последовательные исследования концентрации Hb) [56]. Послеродовая анемия (ПРА) диагностируется при концентрации Hb <100 г/л в течение 48 часов после родов и Hb <120 г/л через 8 недель после родов [48,51].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Выявление ЖДА требует проведения стандартного комплекса инструментальных исследований для выяснения причины развития анемии.

- **Рекомендуется:** всем пациентам с впервые установленным диагнозом ЖДА проведение следующих инструментальных исследований для поиска возможного источника кровотечения и выявления сопутствующей патологии [3,16,17,57,58]:
 - Рентгенография легких или КТ органов грудной полости;
 - Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), забрюшинного пространства, малого таза (комплексное);
 - Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез;
 - Регистрация электрокардиограммы.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –

5)

- **Рекомендуется:** всем пациентам с впервые установленным диагнозом ЖДА мужского пола, а также женщинам в постменопаузе либо в репродуктивном возрасте, у которых ЖДА не коррелирует с ежемесячной потерей менструальной крови или родами, проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии и интестиноскопии в указанном порядке, до момента обнаружения достоверного источника кровопотери в ЖКТ, либо его исключения [59–61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –

5)

Комментарии: исследование верхнего (ЭГДС) и нижнего (колоноскопия или компьютерно-томографическая колоноскопия) отделов ЖКТ проводится у всех взрослых пациентов с впервые установленным диагнозом ЖДА мужского пола и у женщин в

постменопаузе либо в репродуктивном возрасте, у которых ЖДА не коррелирует с ежемесячной потерей менструальной крови или родами. Выявление по данным ЭГДС эзофагита, эрозий или язв не должно рассматриваться в качестве основной причины ЖДА до момента исследования нижних отделов ЖКТ. При недоступности или наличии противопоказаний к колоноскопии, а также при незавершенной колоноскопии возможно выполнение компьютерно-томографической колоноскопии или толстокишечной эндоскопии видеокапсульной (код медицинской услуги А03.18.001.006). Превосходство толстокишечной эндоскопии видеокапсульной по сравнению с КТ-колоноскопией описано в исследовании С. Spada и соавт., 2015 г. [62].

В случаях, когда источник кровопотери в верхнем и нижнем отделах желудочно-кишечного тракта найти не удастся, необходимо провести эндоскопическое исследование тонкой кишки (интестиноскопию). Это исследование целесообразно провести с использованием метода тонкокишечной эндоскопии видеокапсульной (код медицинской услуги А03.17.002.002). Впоследствии, в случае обнаружения при тонкокишечной эндоскопии видеокапсульной патологии, требующей морфологической верификации диагноза и/или элиминации источника кровотечения, может быть применен метод интестиноскопии двухбаллонной (А03.17.002.001).

Наиболее трудными для диагностики являются кровопотери в замкнутые полости, которые наиболее часто встречаются при эндометриозе - эктопическом разрастании эндометрия, чаще всего в мышечном и подслизистом слоях матки, реже - экстрагенитально. При этом излившееся с кровью железо повторно не используется для эритропоэза, что приводит к развитию железодефицита. Аналогичная ситуация в виде кровопотерь в замкнутые полости наблюдается при изолированном легочном сидерозе, а также гломических опухолях, возникающих в замыкающихся артериях и встречающихся в некоторых артерио-венозных анастомозах, например, в легких, плевре. Эти опухоли, особенно при изъязвлении, могут приводить к кровопотерям и развитию ЖДА.

Другими источниками кровопотерь могут быть носовые кровотечения, главным образом, у пациентов с геморрагическими диатезами (наследственная телеангиэктазия, иммунная тромбоцитопения и др.), гематурии различного происхождения (хронический гематурический нефрит, IgA-нефропатии, мочекаменная болезнь, перманентный внутрисосудистый гемолиз), ятрогенные кровопотери (частые повторные заборы крови для исследований), кровопускания (при эритремии).

- **Рекомендуется:** беременным с установленным диагнозом ЖДА проведение ультразвукового исследования органов малого таза (комплексное) и плода для поиска возможного источника кровотечения [47,63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется:** беременным с ЖДА с нарушением ритма ЧСС плода (тахикардия, брадикардия, аритмия) проведение ультразвукового исследования плода, ультразвуковой доплерографии маточно-плацентарного кровотока [47,63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: проведение у беременной ультразвуковой доплерографии маточно-плацентарного кровотока с оценкой мозгового кровообращения плода позволяет оценить состояние плода, его гемодинамические показатели. Тяжелая анемия беременной связана с выраженной гемодинамической дезадаптацией плода, требует быстрого оптимального лечения анемии беременной [49,64] или решения вопроса об индукции родов/родоразрешения посредством операции кесарева сечения [47,63].

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется:** у пациентов детского возраста с ЖДА проводить определение содержания антител к тканевой транскляминазе или определение содержания антител к эндомиозию в крови для исключения целиакии [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: целиакия может приводить к нарушению всасывания железа в ЖКТ вследствие аутоиммунного повреждения слизистой кишечника, а также вследствие хронического скрытого кровотечения.

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

3.1 Консервативное лечение

Целью лечения ЖДА является введение железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглобина (у женщин 120-140 г/л, у мужчин 130-160 г/л) и восполнения тканевых запасов железа (ферритин сыворотки > 40-60 нг/мл). Для лечения и профилактики используют пероральные препараты двухвалентного железа (код B03AA по АТХ

классификации) или пероральные препараты трехвалентного железа (код B03AB по АТХ классификации). Количественный и качественный состав лекарственных препаратов железа сильно варьирует: высоко- и низкодозированные, односоставные и комбинированные. В соответствии с рекомендацией ВОЗ оптимальная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг в день, для профилактики железодефицита – 60 мг в день. Однако, к настоящему времени получены доказательства того, что применение препаратов железа в низких дозах короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца) имеет достаточную эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем применявшиеся ранее препараты железа в высоких дозах, в том числе в виде повторных (2-3 раза в день) приемов [3].

У детей доза препаратов железа (B03A) зависит от возраста и составляет 3 мг/кг в сутки у детей до трех лет, у детей старше трех лет – 45–60 мг в сутки, у подростков – до 120 мг в сутки. Примерно у 20% пациентов на фоне лечения развиваются понос или запор, которые купируют симптоматической терапией. Признаки раздражения желудка, такие как тошнота и ощущение дискомфорта в эпигастральной области, минимизируют, принимая препараты железа во время еды или снижая их дозу. Применение препаратов железа (B03A) в высоких дозах (более 120 мг/сутки) сопровождается увеличением частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Длительность лечения определяется глубиной исходного железодефицита и может варьировать от 1 до 3 месяцев. Лечение целесообразно сочетать с назначением поливитаминов для полноценного обеспечения пластических процессов.

Таблица 5. Нормальная концентрация Hb у детей разного возраста (цит. по [66–68])

Возраст	Концентрация Hb (в г/л) менее которой диагностируется анемия
0–14 дней	145
15–28 дней	120
1 месяц–5 лет	110
6–11 лет	115
12–14 лет	120

3. 1.1 Лечение пероральными препаратами железа

- **Рекомендуется** пациентам с ЖДА легкой или средней степени тяжести назначение пероральных препаратов двухвалентного железа или пероральных препаратов

трехвалентного железа с целью возмещения дефицита железа в организме. Дозы препаратов железа и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и терапевтического плана лечения (Приложение А3). Применение некоторых препаратов железа (B03A) ограничено у детей [3,14,15,68–71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –

5)

- **Рекомендуется** пациентам с латентным дефицитом железа назначение пероральных препаратов двухвалентного железа или пероральных препаратов трехвалентного железа с целью восполнения тканевых запасов железа. Дозы препаратов железа и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и терапевтического плана лечения (Приложение А3). Применение некоторых препаратов железа (B03A) ограничено у детей [3,14,15,68,69,72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –

5)

Комментарии:

Целью лечения латентного дефицита железа является нормализация концентрации тканевых запасов железа (повышение ферритина более 40-60 нг/мл) и регресс проявлений сидеропенического синдрома.

АТХ классификация разделяет препараты железа в лекарственной форме для перорального применения для лечения ЖДА на пероральные препараты двухвалентного железа (B03AA) и пероральные препараты трехвалентного железа (B03AB) Рандомизированные исследования последних лет доказали, что эффективность пероральных препаратов двухвалентного и трехвалентного железа одинакова [3,68,73,74].

Лечение ЖДА у детей имеет некоторые особенности, которые следует учитывать в лечебном протоколе [68,74–76].

1) В процессе лечения ЖДА пероральными препаратами двухвалентного железа у детей могут возникать следующие проблемы:

- *передозировка и даже отравление вследствие неконтролируемого организмом всасывания;*
- *взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;*
- *выраженный металлический привкус; окрашивание эмали зубов и десен;*
- *частый отказ пациентов от лечения (до 30–35% приступивших к лечению), что свидетельствует о низкой комплаентности детей к лечению ЖДА пероральными препаратами двухвалентного железа.*

Большинства перечисленных проблем можно избежать при использовании пероральных препаратов трехвалентного железа, имеющих следующие свойства и преимущества:

- высокую безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений; отличная переносимость;*
- отсутствие пигментации десен и зубов, приятный вкус;*
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания; наличие антиоксидантных свойств.*

Перечисленные свойства пероральных препаратов трехвалентного железа обеспечивают высокую комплаентность детей к лечению ЖДА [74,76].

2) Прием 100% дозы перорального препарата трехвалентного железа в течение всего периода лечения пациентов-детей ассоциируется с 100% приверженностью к лечению, незначительным количеством (6,3%) нежелательных явлений и высокой эффективностью лечения. Таким образом, пероральные препараты трехвалентного железа являются оптимальными лекарственными препаратами для терапии ЖДА у детей и подростков [74]. Важным является наличие на рынке препаратов железа в различных лекарственных формах для перорального применения (капли, сироп, таблетки), что делает возможным их применение у детей разного возраста и подростков.

- **Рекомендуется** всем беременным при легкой и средней степени ЖДА на ранних сроках беременности (первый и второй триместры) назначать пероральные препараты двухвалентного железа или пероральные препараты трехвалентного железа в дозе от 60 до 100 мг элементарного железа в день [47,53,77].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –

1)

***Комментарии:** терапевтические подходы при ЛДЖ и ЖДА у беременных зависят от срока беременности и степени тяжести анемии. При ЛДЖ (СФ менее 30 нг/мл) в начале беременности – рекомендуется прием 60 мг элементарного железа в день из-за дополнительной потребности в железе во время беременности [78].*

- **Рекомендуется:** всем беременным с анемией после нормализации концентрации Нб продолжить прием пероральных препаратов двухвалентного железа или пероральных препаратов трехвалентного железа в течение, по крайней мере, трех месяцев для восполнения запасов железа в организме [77,79].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –

1)

Комментарии: сегодня имеются доказательства достаточно высокой эффективности и меньшей частоты побочных реакций при применении препаратов железа в низких дозах короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца), чем применявшиеся ранее препараты железа в высоких дозах, в том числе в виде повторных (2-3 раза в день) приемов.

- **Рекомендуется:** родильницам с легкой и средней степени тяжести ПРА, у которых гемодинамика стабильна и у которых отсутствуют или слабо выражены симптомы анемии, назначать пероральные препараты двухвалентного железа или пероральные препараты трехвалентного железа от 40 до 100 мг элементарного железа в день ежедневно в течение трех месяцев [48,53,79]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.2 Лечение парентеральными препаратами железа

- **Рекомендуется** назначение парентеральных препаратов трехвалентного железа с тяжелой ЖДА (концентрация гемоглобина менее 70 г/л), продолжающейся кровопотерей, а также в случаях неэффективности, плохой переносимости или наличия противопоказаний к применению препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения для достижения излечения (Приложение А3). Длительность терапии рассчитывается индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и степени дефицита железа. Применение некоторых препаратов железа (B03A) ограничено у детей [3,14,15,80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: применение парентеральных препаратов трехвалентного железа показано пациентам с расстройствами всасывания вследствие предшествующей обширной резекции кишечника, пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и синдромом мальабсорбции, пациентам с ХБП в преддиализном и диализном периодах, пациентам с ХСН, а также в случае необходимости получить быстрый эффект в виде восполнения запасов железа и повышения эффективности эритропоэза [3,81].

Возможные побочные эффекты внутривенных препаратов железа включают: анафилактические реакции (менее 1% пациентов), развитие перегрузки железом (при длительном и бесконтрольном применении парентеральных препаратов), а также

токсических реакций, связанных с активацией ионами железа свободнорадикальных реакций биологического окисления (перекисное окисление липидов).

Внутримышечное введение препаратов железа не используется из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения.

- **Рекомендуется** назначение парентеральных препаратов трехвалентного железа пациентам с ЖДА в предоперационном периоде в случае анемии тяжелой степени и/или сроке ожидания операции менее 6 недель с целью быстрой коррекции дефицита железа и минимизации связанных с гипоксией послеоперационных осложнений [82].

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

Комментарии: частота анемии у пациентов с планируемыми хирургическими вмешательствами значительно превышает аналогичный показатель в общей популяции и варьирует, по данным различных исследований, в диапазоне от 12 до 70 %, при этом на ЖДА приходится до 60-75% случаев предоперационных анемий [9,10]. Наличие анемии в предоперационном периоде негативно влияет на исход операций [46], что обуславливает необходимость своевременной диагностики (оптимально — сразу после определения показаний к плановой операции) и коррекции анемии. Современный подход к коррекции ЖДА при подготовке к плановым оперативным вмешательствам предполагает заблаговременное восполнение тканевых запасов железа с целью нормализации концентрации гемоглобина и сокращения количества трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови [32]. При необходимости выполнения срочных или экстренных хирургических вмешательств коррекция ЖДА в предоперационном периоде, как правило, невозможна, в связи с чем, при наличии показаний, прибегают к заместительной гемокомпонентной терапии.

Анемия в послеоперационном периоде наблюдается у большинства пациентов, перенесших большие оперативные вмешательства [83]. Помимо периоперационной кровопотери, развитию анемии способствует дефицит гемопоэтических факторов (фолатов, витамина В12) вследствие пониженного питания, частый забор крови для лабораторных исследований, островоспалительный ответ, сопровождающий репаративные процессы после перенесенного хирургического вмешательства.

В раннем послеоперационном периоде назначение парентеральных препаратов трехвалентного железа сопряжено с риском развития острых инфекционно-воспалительных процессов или обострения хронических инфекций, так как анемия в этот период носит,

преимущественно, характер анемии воспаления и характеризуется перераспределительным (или функциональным) дефицитом железа.

Вместе с тем, негативные эффекты послеоперационной анемии проявляются более длительным периодом восстановления, развитием хирургических и нехирургических осложнений, повышенной летальностью. Исследование сывороточных показателей метаболизма железа может быть неинформативным в первые 7-10 дней после операции вследствие развития воспалительного ответа на оперативную травму. В случае доказанного абсолютного дефицита железа, при отсутствии инфекционных осложнений, терапией первой линии являются парентеральные препараты железа в связи с низкой биодоступностью пероральных форм в послеоперационном периоде [50–53].

- **Рекомендуется:** назначение парентеральных препаратов трехвалентного железа пациенткам с ЖДА во II-III триместре беременности в случае анемии средней и тяжелой степени, непереносимости и/или неэффективности терапии пероральными препаратами железа [47,48]. Доза парентерального препарата трехвалентного железа рассчитывается с учетом дефицита железа и массы тела женщины.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Переход на парентеральный препарат трехвалентного железа показан в следующих случаях:

- 1) отсутствие ответа на терапию пероральным препаратом железа (повышение концентрации Нв менее чем на 10 г/л через 4 недели терапии);
- 2) плохая комплаентность или непереносимость пероральных препаратов железа (нежелательные явления со стороны ЖКТ);
- 3) тяжелая, прогрессирующая железodefицитная анемия;
- 4) необходимость быстрого лечения анемии (например, срок беременности более 34 недель, отказ от переливания компонентов крови).

Женщины должны быть проинформированы о возможных нежелательных явлениях внутривенных препаратов железа.

Доказана высокая эффективность и безопасность высокодозных парентеральных препаратов трехвалентного железа [84,85]. Внутривенные препараты железа не следует назначать

одновременно с пероральными препаратами железа или при наличии активной инфекции. Противопоказания для терапии парентеральными препаратами железа: анемии, не связанные с дефицитом железа, анафилактическая реакция на парентеральный препарат железа в анамнезе, I триместр беременности, активная острая или хроническая инфекция, хроническое заболевание печени.

- **Рекомендуется:** назначение парентеральных препаратов трехвалентного железа всем родильницам с анемией тяжелой степени, а также родильницам, у которых не эффективна терапия пероральными препаратами железа и/или имеется непереносимость пероральных препаратов железа [48,86].
- **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

Комментарии: Доказана высокая эффективность и высокий профиль безопасности парентеральных форм трехвалентного железа. Доступная в настоящее время информация свидетельствует в пользу назначения внутривенных высокодозных препаратов железа родильницам с тяжелой анемией [87].

- **Рекомендуется** назначение препаратов трехвалентного железа пациентам с ЖДА и синдромом старческой астении с целью нормализации концентрации гемоглобина и улучшения функционального статуса [88,89].

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

Комментарии: старческая астения ассоциирована с избыточным синтезом провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-альфа) [60,61], что способствует формированию функционального (перераспределительного) дефицита железа вследствие увеличения синтеза гепсидина, снижения активности ферропортина и нарушения всасывания железа в тонком кишечнике. В этом случае пероральные препараты железа оказываются малоэффективными [90,91]. Для нормализации уровня гемоглобина и улучшения функционального статуса пациентам с синдромом старческой астении и подтвержденным дефицитом железа предпочтительно назначение парентеральных препаратов трехвалентного железа [92–95].

3.1.3 Гемотрансфузионная терапия

- **Рекомендуется** проведение гемотрансфузионной терапии по индивидуальным показаниям пациентам с ЖДА тяжелой степени и пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, если есть риск декомпенсации состояния на фоне анемии [61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –

5)

Комментарии: показания для начала гемотрансфузионной терапии должны определяться лечащим врачом в индивидуальном порядке. При определении показаний к трансфузии следует принимать во внимание наличие у пациента сопутствующей патологии, например, ишемической болезни сердца, что может потребовать проведения гемотрансфузионной терапии даже при умеренном снижении гемоглобина.

- **Рекомендуется** проведение гемотрансфузионной терапии беременным при наличии выраженных симптомов анемии и/или снижении концентрации Hb менее 70 г/л [96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –

5)

Комментарии: проведение гемотрансфузионной терапии назначается по индивидуальным показаниям беременным с анемией тяжелой степени, с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, если есть риск декомпенсации состояния на фоне анемии [97]. Переливание эритроцит содержащих компонентов должно быть предусмотрено у женщин с риском дальнейшего кровотечения, нарушениями сердечной деятельности или при наличии симптомов, требующих немедленного лечения. Тяжелая анемия у беременных женщин с концентрацией Hb менее 70 г/л ассоциирована с нарушением оксигенации у плода, что приводит к нарушению сердечной деятельности у плода, уменьшению объема амниотической жидкости, расширению сосудов головного мозга у плода и гибели плода [98]. В таких случаях переливание эритроцит содержащих компонентов беременной женщине следует проводить по показаниям со стороны плода. При отсутствии кровотечения и необходимости гемотрансфузии следует перелить 1 единицу эритроцит содержащего компонента с последующей оценкой клинического состояния и определения концентрации Hb для решения вопроса о необходимости дальнейших гемотрансфузий [96].

3.1.4 Мониторинг эффективности лечения препаратами железа на этапе лечения

- **Рекомендуется** проводить контроль эффективности лечения ЖДА на основе мониторинга общего (клинического) анализа крови с оценкой гематокрита, исследования уровня эритроцитов в крови, исследования уровня ретикулоцитов в крови, определения среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах,

определения размеров эритроцитов, исследования уровня ферритина в крови, исследования уровня трансферрина сыворотки крови, исследования железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), исследования уровня железа сыворотки крови и исследования насыщения трансферрина железом (НТЖ) у всех пациентов, получающих лечение препаратами железа [3,17,99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –

5)

Комментарии: *эффективность лечения пациентов с ЖДА определяется по динамике клинических и лабораторных показателей. Самочувствие пациентов начинает улучшаться через 5-6 дней после начала ферротерапии, содержание ретикулоцитов повышается через 8-12 дней, концентрация гемоглобина возрастает через 2,5-3 недели и нормализуется в большинстве случаев через месяц или позже. По окончании курса лечения препаратами железа необходимо контролировать показатели гемоглобина ежемесячно в течение года для определения необходимости поддерживающей ферротерапии.*

3.2 Хирургическое лечение

Не применяется

3.3 Диетотерапия

Не применяется

3.4. Иное лечение

Обезболивание не применяется

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

Не требуется.

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

Проблема дефицита железа – это прежде всего проблема питания, поэтому первичная профилактика ЖДА и латентного дефицита железа – это адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте. Ежедневная потребность взрослого человека в железе составляет около 1–2 мг, ребенка – 0,5–1,2 мг. Обычная диета обеспечивает поступление от

5 до 15 мг элементарного железа в день. В ЖКТ (двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тощей кишки) всасывается лишь 10–15% железа, содержащегося в пище.

- **Рекомендуется** назначение профилактических доз пероральных препаратов двухвалентного железа или пероральных препаратов трехвалентного железа лицам из группы риска развития латентного железодефицита и ЖДА [3,68,69,100]:
 - детям, находящимся на грудном и смешанном вскармливании, начиная с 4-месячного возраста и до введения прикорма (1 мг железа на 1 кг массы тела в сутки);
 - детям, родившимся недоношенными, находящимся на грудном вскармливании, начиная с 1-го месяца жизни и до перехода на искусственное вскармливание молочными смесями, обогащенными железом, или до введения прикорма (2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки);
 - детям и взрослым, у которых невозможно устранить причину развития железодефицитного состояния (хроническая кровопотеря при менометроррагиях, заболевания желудочно–кишечного тракта, сопровождающиеся нарушениями всасывания (мальабсорбция, целиакия и др.) или рецидивирующими кровотечениями (болезнь Крона, НЯК, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и др.); пациенты на программном гемодиализе; пациенты с неоперабельными опухолями любой локализации, сопровождающимися рецидивирующими кровотечениями;
 - взрослым лицам, соблюдающим вегетарианскую или веганскую диету;
 - донорам, регулярно осуществляющим донации крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –

5)

Комментарии: доношенные здоровые дети имеют достаточные запасы железа в первые 4 мес. жизни. В связи с небольшим содержанием железа в грудном молоке детям, находящимся на грудном и смешанном вскармливании, показано дополнительное назначение железа с 4-месячного возраста до введения прикорма. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, получают достаточное количество железа из молочных смесей или прикорма. Дети в возрасте 6–12 мес. должны получать 11 мг железа в сутки. В качестве блюд прикорма следует назначать красное мясо и овощи с высоким содержанием железа. В случае недостаточного поступления железа с молочными смесями или прикормом следует дополнительно назначить железо в виде капель или сиропа. Дети в возрасте 1–3 лет должны получать 7 мг железа в сутки, лучше в виде пищи, содержащей достаточное количество красного мяса, овощей с высоким содержанием железа и фруктов с большим содержанием

витамина С, который усиливает всасывание железа. Также возможно дополнительное назначение жидких форм препаратов железа или поливитаминов.

Взрослым пациентам из группы риска развития железодефицитного состояния показана терапия препаратами железа в лекарственной форме для перорального применения в дозе 30-60 мг/сутки в ежедневном режиме, либо в режиме приема через день под контролем сывороточных показателей метаболизма железа.

- **Рекомендуется** проводить вторичную профилактику дефицита железа при каждом обращении пациента к врачу, проведении диспансеризации, медицинских осмотров. Профилактика железодефицита подразумевает проведение скрининговых исследований для выявления ЖДА или латентного железодефицита: выполнение общего (клинического) анализа крови, оценки гематокрита, исследования уровня эритроцитов в крови, исследования уровня ретикулоцитов в крови, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов. Сывороточные показатели метаболизма железа: исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), исследование уровня железа сыворотки крови и исследование насыщения трансферрина железом (НТЖ) следует использовать для подтверждения диагноза ЖДА или латентного дефицита железа [3,68,69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у детей в возрасте 2–5 лет, не имеющих факторов риска, обследование на предмет выявления ЖДА проводится ежегодно. Среди детей школьного возраста и мальчиков подросткового возраста скрининговому обследованию для выявления анемии подлежат дети, имеющие ЖДА в анамнезе или особые потребности, обусловленные состоянием здоровья или низким поступлением железа с пищей.

Начиная с подросткового возраста, скрининг для выявления анемии проводят у всех небеременных женщин каждые 5–10 лет в течение всего детородного возраста. Ежегодному скринингу подлежат женщины с факторами риска развития ЖДА (обильная кровопотеря при менструации или иной природы, недостаточное потребление железа и предшествующий диагноз ЖДА).

Диспансерное наблюдение за детьми и подростками с ЖДА проводится в нашей стране в течение одного года с момента установления диагноза. Контролируются самочувствие и общее состояние пациента. Перед снятием пациента с диспансерного наблюдения

выполняется общий (клинический) анализ крови, все показатели которого должны быть в пределах нормы.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) Развитие симптомов декомпенсации ЖДА.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) диспансерное обследование, в том числе при первичной постановке диагноза ЖДА умеренной или тяжелой степени.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) регресс симптомов декомпенсации ЖДА, окончание обследования для выявления причины ЖДА.

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

Критериями эффективности лечения ЖДА пероральными препаратами железа являются:

- повышение показателя Ret-He, отражающего активацию эритропоэза и синтез гемоглобина в клетке, на 2-3 дни ферротерапии;
- ретикулоцитарная реакция: на 7–10-й день от начала лечения препаратами железа количество ретикулоцитов повышается (обычно на 2–3% или 20–30%) по сравнению с их количеством до начала лечения;
- повышение концентрации Hb к концу 4-й недели лечения препаратами железа на 10 г/л и Hct на 3% по отношению к изначальным значениям до лечения [101];
- исчезновение клинических проявлений заболевания через 1–1,5 мес. от начала лечения препаратами железа;
- преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3–6 мес. от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации СФ (более 30 нг/мл).

Рефрактерность ЖДА к лечению препаратами железа чаще всего обусловлена неадекватностью назначенной терапии или анемией, не связанной с дефицитом железа. Отсутствие положительного ответа на адекватную ферротерапию может указывать на наличие у пациента, так называемой, «рефрактерной к ферротерапии железodefицитной анемии» (iron-refractory iron deficiency anemia – IRIDA) [102–104].

IRIDA – это наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, описаны

семейные случаи. Известно, что лечение этой разновидности ЖДА пероральными препаратами железа неэффективно, частичный эффект можно получить при использовании парентеральных препаратов железа. Причиной IRIDA является врожденный генетический дефект - мутация гена, кодирующего трансмембранную сериновую протеазу 6 (*TMPRSS6*). Следствием данного генетического дефекта является гиперпродукция гепсидина, который подавляет всасывание железа в кишечнике, рециркуляцию и высвобождение железа из тканевых запасов [103,104].

ЖДА при своевременной диагностике, выявлении причин возникновения, правильном лечении подлежит излечению в 100% случаев. Так называемые, «рецидивы» ЖДА чаще всего свидетельствуют о невыявленной (неустраненной) причине развития заболевания или неправильных диагностике и лечении.

Для того чтобы терапия парентеральными препаратами трехвалентного железа была эффективной и безопасной для пациента необходимо строгое выполнение следующих принципов лечения:

- применение современных парентеральных препаратов трехвалентного железа с меньшей токсичностью и без анафилактоидных реакций, опасных для жизни пациента;
- прекращение терапии после восполнения дефицита железа во избежание развития перегрузки железом. По этим же соображениям целесообразно проводить терапию парентеральными препаратами трехвалентного железа под контролем сывороточных показателей метаболизма железа;
- соблюдение техники проведения внутривенной инфузии парентеральных препаратов трехвалентного железа;
- обязательное выполнение требования инструкции по применению парентерального препарата трехвалентного железа, если предусмотрено введение пробной дозы перед началом лечения;
- лечение рекомендуется проводить в диапазоне безопасных доз, так как нежелательные явления парентеральных препаратов трехвалентного железа являются дозозависимыми.

Проведение профилактических прививок детям с ЖДА не противопоказано, не требует нормализации концентрации Нв и должно проводиться у пациентов с нетяжелой анемией в обычные сроки, поскольку количество иммунокомпетентных клеток у пациентов достаточное. В нашей стране издан официальный документ «Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания» [105]. Согласно этому документу анемии, в том числе и ЖДА, не должны быть противопоказанием к проведению вакцинации. В разделе 13.4. этого документа написано: «Анемия нетяжелая, алиментарного генеза не должна быть

причиной отвода от прививки, после которой ребенку назначают соответствующее лечение. Тяжелая анемия требует выяснения причины с последующим решением вопроса о времени вакцинации».

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнены общий (клинический) анализ крови, оценка гематокрита, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня ретикулоцитов в крови, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов	C	5
2.	Проведено исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), исследование уровня железа сыворотки крови и исследование насыщения трансферрина железом (НТЖ)	C	5
3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови)	C	5
4.	Проведены инструментальные исследования для поиска источника кровотечения: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия и интестиноскопия у всех пациентов мужского пола и у женщин в постменопаузе	C	5
5.	Выполнено лечение пероральными препаратами двухвалентного железа, пероральными препаратами трехвалентного железа или парентеральными препаратами двухвалентного железа пациентам с ЖДА в соответствии с показаниями	C	5

Список литературы

1. Идельсон Л.И., Воробьев П.А. Железодефицитные анемии // Руководство по гематологии. Под ред. В.И. Воробьева. Москва, Ньюдиамед, 2005. Р. 171–190.
2. Воробьев А.И., Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови / Воробьев А.И., Аль-Ради Л.С., Андреева Н.Е. и др.; Под общей ред. А.И. Воробьева - М.: Литтерра 2009. - 688 с. No Title.
3. Camaschella C. Iron deficiency // Blood. 2019. Vol. 133, № 1. Р. 30–39.
4. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей: Пособие для врачей. Под ред. акад. РАН проф. А.Г. Румянцева и проф. И.Н. Захаровой. М.: ООО “КОНТИ ПРИНТ,” 2015. 76 р.
5. Vos T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // The Lancet. 2017. Vol. 390, № 10100. Р. 1211–1259.
6. United Nations Children’s Fund, United Nations University, World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2011. P. 114.
7. Здравоохранение в России. Стат. сб./Росстат. 2021.
8. Guralnik J.M. et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: Evidence for a high rate of unexplained anemia // Blood. 2004.
9. Muñoz M. et al. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery // Anaesthesia. 2017.
10. Muñoz M. et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: A pooled analysis of observational data from 2547 patients // Transfusion (Paris). 2014.
11. United Nations Children’s Fund, United Nations University, World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2011. P. 114.
12. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2nd ed. Geneva PP - Geneva: World Health Organization.
13. Идельсон Л.И., Воробьев П.А. Железодефицитные анемии // Руководство по гематологии. Под ред. В.И. Воробьева. Москва, Ньюдиамед, 2005. Р. 171–190.

14. Воробьев А.И., Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови / Воробьев А.И., Аль-Ради Л.С., Андреева Н.Е. и др.; Под общей ред. А.И. Воробьева - М.: Литтерра 2009. - 688 с. No Title.
15. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited // J Intern Med. 2019. P. joim.13004.
16. Дворецкий Л.И. Анемии: стратегия и тактика диагностического поиска. Справочник поликлинического врача. 2002. №6, с. 5-10.
17. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей: Пособие для врачей. Под ред. акад. РАН проф. А.Г. Румянцева и проф. И.Н. Захаровой. М.: ООО "КОНТИ ПРИНТ," 2015. 76 р.
18. Bermejo F., García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases // World J Gastroenterol. 2009. Vol. 15, № 37. P. 4638.
19. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. Москва. Медицинское Информационное Агентство – 2004 с. 172.
20. Долгов В.В. et al. Лабораторная диагностика анемий. Тверь. ООО Губернская медицина. 2001; 84 с. / ed. Медицина Т.О.Г. 2001. 84 р.
21. Uçar M.A. et al. The importance of RET-He in the diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia and the evaluation of response to oral iron therapy // J Med Biochem. 2019.
22. Urrechaga E., Borque L., Escanero J.F. Percentage of hypochromic erythrocytes as a potential marker of iron availability // Clin Chem Lab Med. 2012.
23. Cook J.D., Baynes R.D., Skikne B.S. Iron Deficiency and the Measurement of Iron Status // Nutr Res Rev. 1992. Vol. 5, № 1. P. 198–202.
24. Guyatt G.H. et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia // J Gen Intern Med. 1992. Vol. 7, № 2. P. 145–153.
25. Bermejo F., García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases // World J Gastroenterol. 2009. Vol. 15, № 37. P. 4638.
26. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клиническая онкогематология. 2015. №4.
27. Gafter-Gvili A., Schechter A., Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease // Acta Haematol. 2019. Vol. 142, № 1. P. 44–50.
28. Pieroni L. et al. A Novel Parameter for the Diagnosis of Iron Deficiency: The Transferrin/Albumin Ratio. // Blood. 2006. Vol. 108, № 11.

29. Büyükaşık N.Ş. et al. Serum iron parameters in cirrhosis and chronic hepatitis: Detailed description // Turkish Journal of Gastroenterology. 2011. Vol. 22, № 6.
30. Hou S.W. et al. Alterations in the iron homeostasis network of hepatocytes caused by hepatitis B virus // Clin Lab. 2019. Vol. 65, № 4.
31. Hevessy Z. et al. Algorithm of differential diagnosis of anemia involving laboratory medicine specialists to advance diagnostic excellence // Clin Chem Lab Med. 2024. Vol. 62, № 3.
32. Damian M.T. et al. Anemia in sports: A narrative review // Life. 2021. Vol. 11, № 9.
33. Urakami S. et al. Macroscopic hematuria caused by running-induced traumatic bladder mucosal contusions // IJU Case Rep. 2019. Vol. 2, № 1.
34. Lopez A. et al. Iron deficiency anaemia // The Lancet. 2016. Vol. 387, № 10021. P. 907–916.
35. Palapar L. et al. Anaemia and physical and mental health in the very old: An individual participant data meta-analysis of four longitudinal studies of ageing // Age Ageing. 2021.
36. Marzban M. et al. Association between anemia, physical performance and cognitive function in Iranian elderly people: evidence from Bushehr Elderly Health (BEH) program // BMC Geriatr. 2021.
37. Wawer A.A., Jennings A., Fairweather-Tait S.J. Iron status in the elderly: A review of recent evidence // Mechanisms of Ageing and Development. 2018. Vol. 175.
38. Ruan Y. et al. Association between anemia and frailty in 13,175 community-dwelling adults aged 50 years and older in China // BMC Geriatr. 2019.
39. Juárez-Cedillo T. et al. Prevalence of anemia and its impact on the state of frailty in elderly people living in the community: SADEM study // Ann Hematol. 2014.
40. Gao Q. et al. Associated factors of sarcopenia in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis // Nutrients. 2021.
41. Teng Y. et al. The analysis for anemia increasing fracture risk // Medical Science Monitor. 2020.
42. Duh M.S. et al. Anaemia and the risk of injurious falls in a community-dwelling elderly population // Drugs Aging. 2008.
43. Hong C.H. et al. Anemia and risk of dementia in older adults: Findings from the Health ABC study // Neurology. 2013.
44. Muñoz M. et al. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery // Anaesthesia. 2017.

45. Muñoz M. et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency // *Anaesthesia*. 2017.
46. Fowler A.J. et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery // *British Journal of Surgery*. 2015.
47. Клинические рекомендации МЗ РФ "Нормальная беременность " 2020 РОАГ https://roag-portal.ru › clinical_recommendations.
48. Muñoz M. et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement // *Transfusion Medicine*. 2018.
49. Means R.T. Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 2.
50. Dept. of Reproductive Health and Research W. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage // *World Health Organization*. 2012.
51. Milman N. Postpartum anemia I: Definition, prevalence, causes, and consequences // *Annals of Hematology*. 2011. Vol. 90, № 11.
52. Who, Chan M. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity // *Geneva, Switzerland: World Health Organization*. 2011.
53. Коноводова Е.Н., С.В.Н., Б.В.А., и соавт. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. Клинический протокол // *Акушерство и гинекология*. 2012. Vol. 4(2). P. 3–9.
54. WHO. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations // *WHO*. 2020.
55. Pavord S. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy // *Br J Haematol*. 2020. Vol. 188, № 6.
56. Клинические рекомендации МЗ РФ “Послеродовое кровотечение” 2021, РОАГ https://roag-portal.ru › clinical_recommendations.
57. Тарасова И.С., Чернов В.М., Лаврухин Д.Б., Румянцев А.Г. Оценка чувствительности и специфичности симптомов анемии и сидеропении // *Гематология и трансфузиология*. — 2011. — Т. 56, №5. — С. 6-13.
58. Goddard A.F. et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia // *Gut*. 2011. Vol. 60, № 10. P. 1309 LP – 1316.
59. Enns R.A. et al. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy // *Gastroenterology*. W.B. Saunders, 2017. Vol. 152, № 3. P. 497–514.

60. Pennazio M. et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline // *Endoscopy*. 2015. Vol. 47. P. 352–376.
61. Goddard A.F. et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia // *Gut*. 2011. Vol. 60, № 10. P. 1309 LP – 1316.
62. Spada C. et al. Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: A prospective, comparative trial // *Gut*. BMJ Publishing Group, 2015. Vol. 64, № 2. P. 272–281.
63. Клинические рекомендации МЗ РФ “ Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и вращение плаценты)” 2023, РОАГ <https://roag-portal.ru> > clinical_recommendations.
64. Carles G. et al. Doppler assessment of the fetal cerebral hemodynamic response to moderate or severe maternal anemia // *Am J Obstet Gynecol*. 2003. Vol. 188, № 3.
65. Ertekin V., Tusuk M.S., Köçün N. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia // *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 24, № 4.
66. Шабалов Н.П. Неонатология. Том 2. С-Пб.: Специальная литература, 1996. 505 p.
67. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR Recommendations Reports*. 1998. Vol. 47, № RR-3. P. 1–29.
68. Baker R.D., Greer F.R. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age) // *Pediatrics*. 2010. Vol. 126, № 5. P. 1040–1050.
69. Jouet J.P. Iron deficiency anaemia // *Revue du Praticien*. 1989. Vol. 39, № 14. P. 1255–1259.
70. Schaap C.C.M. et al. Diurnal rhythm rather than dietary iron mediates daily hepcidin variations // *Clin Chem*. 2013. Vol. 59, № 3.
71. Rimon E. et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians // *American Journal of Medicine*. 2005.
72. Pratt J.J., Khan K.S. Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis: A systematic review // *Eur J Haematol*. 2016. Vol. 96, № 6.
73. Toblli J., Brignoli R. Iron (III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia // *Arzneimittelforschung*. 2011. Vol. 57, № 06. P. 431–438.
74. Ожегов Е.А., Тарасова И.С., Ожегов А.М. и др. Сравнительная эффективность двух терапевтических планов лечения железодефицитной анемии у детей и подростков //

- Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2005. — Т. 4, №1. — С. 14-19.
75. Тарасова И.С., Чернов В.М. Факторы, определяющие эффективность лечения детей с железодефицитной анемией // *Вопр. практ. педиатрии*. — 2011. —Т. 3, №6. — С. 49-52.
 76. Ожегов Е.А. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков: Автореф. дис. канд. мед. наук. 2005. 23 р.
 77. Muñoz M. et al. Patient blood management in obstetrics: Prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement: A multidisciplinary consensus statement // *Blood Transfusion*. 2019. Vol. 17, № 2.
 78. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233 // *Obstetrics and Gynecology*. 2021. Vol. 138, № 2.
 79. World health organisation. Guideline: iron supplementation in postpartum women. // Geneva: WHO. 2016.
 80. Shuoyan Ning M.P.Z. Management of iron deficiency // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2019). 2019. P. 315–322.
 81. Singer C.E. et al. Role of Iron Deficiency in Heart Failure—Clinical and Treatment Approach: An Overview // *Diagnostics*. 2023.
 82. Muñoz M. et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency // *Anaesthesia*. 2017.
 83. Shander A. et al. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: A systematic review of the literature // *American Journal of Medicine*. 2004.
 84. Froessler B. et al. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy // *Arch Gynecol Obstet*. 2018. Vol. 298, № 1.
 85. Jose A. et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019. Vol. 19, № 1.
 86. Holm C. et al. Single-dose intravenous iron infusion or oral iron for treatment of fatigue after postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial // *Vox Sang*. 2017. Vol. 112, № 3.
 87. Sultan P. et al. Oral vs intravenous iron therapy for postpartum anemia: a systematic review and meta-analysis // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019. Vol. 221, № 1.

88. Liu L.H. et al. Impacts of multi-morbidity, hemoglobin levels, and frailty on functional disability of older adult residents of long-term care facilities: A structural equation analysis // *Geriatr Gerontol Int*. 2021. Vol. 21, № 6.
89. Hong C.-T. et al. Association Between Anemia and Dementia: A Nationwide, Populationbased Cohort Study in Taiwan // *Curr Alzheimer Res*. 2020. Vol. 17, № 2.
90. Sankaran V.G., Weiss M.J. Anemia: Progress in molecular mechanisms and therapies // *Nature Medicine*. 2015.
91. Bregman D.B. et al. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia // *Am J Hematol*. 2013.
92. Wouters H.J.C.M. et al. Association of anemia with health-related quality of life and survival: A large population-based cohort study // *Haematologica*. 2019.
93. Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient // *Clinical Interventions in Aging*. 2016. Vol. 11.
94. De Franceschi L. et al. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment // *European Journal of Internal Medicine*. 2017. Vol. 42.
95. Lee C.T. et al. Prevalence of Anemia and Its Association with Frailty, Physical Function and Cognition in Community-Dwelling Older Adults: Findings from the HOPE Study // *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2021.
96. Аксельрод Б. А. Б.Е.Н., Б.А.Е., Б.Б.Б., Б.Л.С., Б.А.Ю., Б.О.А. и соавт. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови Национальные Клинические рекомендации // *Гематология и трансфузиология*. 2018. Vol. № 4. Р. 372–435.
97. Karpati P.C.J. et al. High Incidence of Myocardial Ischemia during Postpartum Hemorrhage // *Anesthesiology*. 2004. Vol. 100, № 1.
98. Nair M. et al. Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England // *Br J Haematol*. 2017. Vol. 179, № 5.
99. Детская гематология. Клинические рекомендации / ed. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 р.
100. Тарасова И.С., Чернов В.М. Факторы, определяющие эффективность лечения детей с железодефицитной анемией // *Вопр. практ. педиатрии*. — 2011. —Т. 3, №6. — С. 49-52.

101. Тарасова И.С., Чернов В.М., Лаврухин Д.Б., Румянцев А.Г. Оценка чувствительности и специфичности симптомов анемии и сидеропении // Гематология и трансфузиология. — 2011. — Т. 56, №5. — С. 6-13.
102. Means R.T., Krantz S.B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease // Blood. 1992. Vol. 80, № 7. P. 1639–1647.
103. De Falco L. et al. Iron refractory iron deficiency anemia // Haematologica. 2013. Vol. 98, № 6. P. 845–853.
104. Tchou I. et al. Haematologic data, iron parameters and molecular findings in two new cases of iron-refractory iron deficiency anaemia // Eur J Haematol. 2009. Vol. 83, № 6. P. 595–602.
105. МУ 3.3.1.1095-02. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 09.01.2002).

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

Члены ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"

1. Паровичникова Е.Н., д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
2. Лукина Е.А., д.м.н., профессор, зав. отделом орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
3. Пономарев Р.В., к.м.н., руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
4. Латышев В.Д., зав. дневным стационаром гематологии для пациентов с наследственными метаболическими заболеваниями ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
5. Цветаева Н.В., к.м.н., старший научный сотрудник сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
6. Двирнык В.Н., к.м.н., зав. централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
7. Птушкин В.В., д.м.н., главный внештатный специалист-гематолог ДЗ г. Москвы, зам. главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Члены Российского общества детских гематологов и онкологов:

8. Румянцев А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

9. Масчан А.А., д.м.н., профессор, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
10. Чернов В.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
11. Тарасова И.С., д.м.н., главный научный сотрудник отдела педиатрии Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
12. Сметанина Н.С., д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Члены Федерации лабораторной медицины:

13. Луговская С.А., д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Члены эндоскопического общества РФ РЭНДО:

14. Иванова Е.В., д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, зав. отделением эндоскопии Медицинского центра «Покровские ворота».
15. Фёдоров Е.Д., д.м.н., проф., главный научный сотрудник и руководитель отдела эндоскопии кафедры госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Члены Российского научного медицинского общества терапевтов РНМОТ

16. Мартынов А.И., академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
17. Малявин А.Г., д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Члены Российской ассоциации геронтологов и гериатров

18. Ткачева О.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный гериатр Минздрава РФ, директор обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» в структуре ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.П. Пирогова» МЗ РФ

19. Котовская Ю.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» в структуре ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.П. Пирогова» МЗ РФ
20. Ховасова Н.О., д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы, доцент, заведующая учебной частью обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» в структуре ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.П. Пирогова» МЗ РФ.

Члены Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний

21. Драпкина О.М., д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России.

Члены Российского общества акушеров-гинекологов

22. Серов В.Н., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, президент Российского общества акушеров-гинекологов, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).
23. Павлович С.В., кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).
24. Федорова Т.А., доктор медицинских наук, заведующая отделом трансфузиологии и гемокоррекции. Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).
25. Шмаков Р.Г., доктор медицинских наук, профессор РАН, директор института акушерства Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации (г. Москва). Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

26. Долгополова Е.Л., врач акушер-гинеколог акушерского отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Конфликт интересов: авторы не имеют конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи- гематологи
2. Врачи- терапевты
3. Врачи- педиатры
4. Врачи- хирурги
5. Врачи-акушеры-гинекологи
6. Врачи- онкологи
7. Врачи- гастроэнтерологи
8. Врачи-гериатры

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

- Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях
- Поиск в электронных базах данных.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств проводилась в соответствии со шкалой оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (Табл. А1) и для методов профилактики, лечения и реабилитации (Табл. А2).

Таблица А1. 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 А2. 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

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл.3).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл. А3).

Таблица А3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

Окончательная редакция

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

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

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011. №323-ФЗ.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 г. №203н. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Минздравсоцразвития №1687н от 27.12.2011 "О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи" (зарегистрировано в Минюсте РФ 15.03.12 №23490).
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"
5. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 №804н (ред. от 16.04.2019 г.) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»
6. Постановление Правительства РФ от 22 июня 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"
7. Приказ Минздрава России от 28 октября 2020 г. N 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Трансфузиология»»
8. Приказ Минздрава России от 26.10.2020 N 1148н "Об утверждении требований к организации системы безопасности деятельности субъектов обращения донорской крови и (или) ее компонентов при заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови и (или) ее компонентов".
9. Приказ Минздрава России от 04.04.2023 N 138н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при железодефицитной анемии (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)" (Зарегистрировано в Минюсте России 15.05.2023 N 73300)

Таблица 1. Основные пероральные препараты, применяемые для лечения железодефицитной анемии, и содержание в них элементарного железа

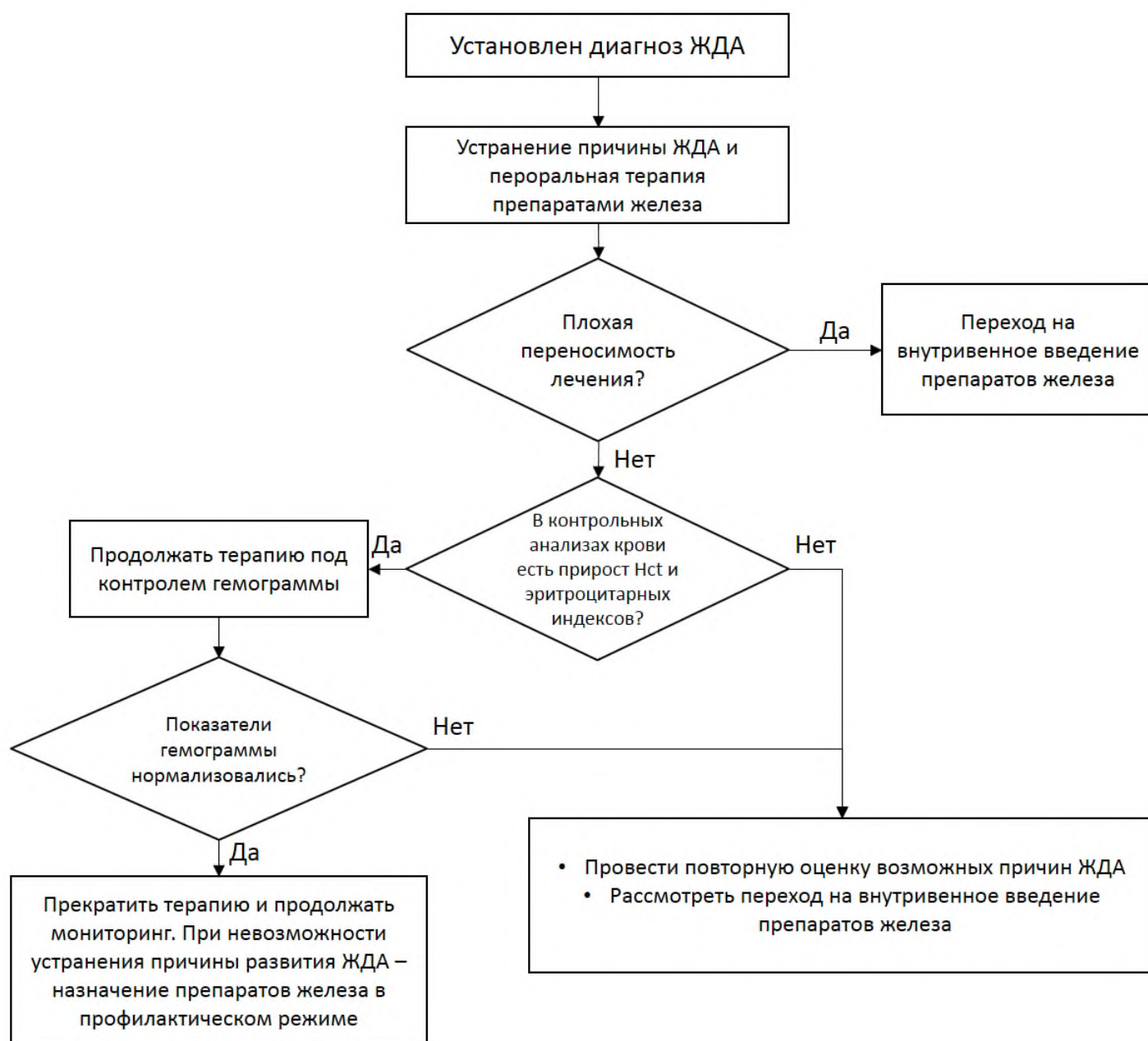
Препарат	Состав препарата (в 1 драже, 1 таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска и дозировка	Содержание элементарного железа
Железа сульфат + серин	Железа сульфат 47,2 мг, D, L-серин 35,6 мг, сахарный сироп инвертный 151,8 мг, калия сорбат 1 мг в 1 мл капель	Капли для приема внутрь. Грудные дети-10-15 капель 3 раза в сутки; дети дошкольного возраста-25-35 капель 3 раза в сутки; дети школьного возраста-50 капель 3 раза в сутки	Fe ²⁺ : 9,48 мг в 1 мл
Железа сульфат + серин	Железа сульфат 171 мг, D, L-серин 129 мг, сахарный сироп инвертный в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во флаконе. Для детей старше 2 лет и взрослых - 5 мл на 12 кг массы тела, дети дошкольного возраста средняя доза 5 мл 1-2 раза в сутки; дети школьного возраста-5 мл 2-3 раза в сутки	Fe ²⁺ : 34 мг в 5 мл
Железа (III) гидроксид полимальтозат**	Железа (III) гидроксид полимальтозат 35,7 мг в 1 мл, сахара 200 мг	Сироп по 150 мл во флаконе темного стекла. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов, либо 1 раз. Дети до года 2,5-5 мл, дети от 1 года до 12 лет 5-10 мл, дети старше 12 лет и взрослые 10-30 мл.	Fe ³⁺ : 10 мг в 1 мл
Железа (III) гидроксид полимальтозат	Железа (III) гидроксид полимальтозат 178,6 мг, сахара 50 мг в 1 мл раствора. В 1 мл 20 кап.	Капли для приема внутрь, дети до года 10-20 кап, дети от 1 до 12 лет 20-40 капель, дети старше 12 и взрослые 40-120 капель	Fe ³⁺ : 50 мг в 1 мл. 1 капля 2,5 мг Fe ³⁺ .
Железа сульфат	Железа сульфат 247,25 мг	Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке. Взрослые и дети старше 10 лет 1-2 таб в сутки. Дети от 6 до 10 лет – 1 таб в сутки	Fe ²⁺ : 80 мг
Железа сульфат + Фолиевая кислота	Железа сульфат 247,25 мг + фолиевая кислота 0,35	Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке. Взрослые 1 таб. в день или через день на протяжении двух последних триместров беременности	
Железа глюконат + Марганца глюконат + Меди глюконат	В 10 мл раствора содержится: 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди, глицерол,	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, по 20 шт. в упаковке. Дети от 3 мес до года 3 мг/кг веса, дети 6-12 лет 2 ампл.	Fe ²⁺ : 5 мг в 1 мл

	глюкоза, сахароза, лимонная кислота, цитрат натрия и др.	в сутки, дети старше 12 и взрослые 2-4 ампл в сутки.	
Железа фумарат + Фолиевая кислота	Фумарат железа 163, 56 мг, фолиевая кислота 0,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 3 блистера в упаковке. Взрослым по 1 капсуле 1 раз в день.	Fe ²⁺ : 50 мг в 1 капсуле
Железа сульфат + Фолиевая кислота	Сульфат железа 114 мг, фолиевая кислота 0,8 мг, аскорбиновая кислота.	Таблетки с модифицированным высвобождением, по 50 шт. в упаковке. Взрослые 1 таб 1 раз в сутки	Fe ²⁺ : 36,77 мг в 1 таблетке
Железа сульфат + Аскорбиновая кислота	Железа сульфат, эквивалентном 100 мг, аскорбиновая кислота 60 мг	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в упаковке 30,50, 100 шт. Взрослым и подросткам старше 12 лет 2 таб в сутки.	Fe ²⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) гидроксид полимальтозат**	железа (III) гидроксид полимальтозат 357 мг	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке. Дети старше 12 лет и взрослые 1-3 таб в сутки	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) гидроксид полимальтозат** + фолиевая кислота	железа (III) гидроксид полимальтозат 357 мг + 0,35 мг фолиевой кислоты	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке. Дети старше 12 лет и взрослые 1-3 таб в сутки	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) гидроксид полимальтозат	железа (III) гидроксид полимальтозат 400 мг	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, 3 стрипа в упаковке. Дети старше 12 лет и взрослые 1-3 таб в сутки	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) гидроксид полимальтозат	железа (III) гидроксид полимальтозат 200 мг, сахароза 1,0 гр в 5 мл сиропа	Сироп, 200 мг – 5мл. 100 мл во флаконе. Дети до года 2,5-5 мл, дети от года до 12 лет 5-10 мл, дети старше 12 лет и взрослые 10-30 мл	Fe ³⁺ : 50 мг в 5 мл

Таблица 2. Некоторые современные препараты железа для парентерального введения

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в ампуле
Для внутривенного введения		
Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс**	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл
Железа (III) гидроксид декстран	Железа (III)-гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл
Железа карбоксимальтозат**	Железа (III)-карбоксимальтозат	500 мг в 10 мл
Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат**	Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат	500 мг в 5 мл

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациентов

Железодефицитная анемия

1. ЖДА - заболевание излечимое в 100% случаев. Основные задачи лечения: найти причину снижения гемоглобина и провести лечение препаратами железа. Длительность лечения может составлять от 1-2 до 6 месяцев в зависимости от степени тяжести анемии.
2. Необходимо получить у лечащего врача рекомендации по питанию.
3. Плохая переносимость препаратов железа (боли в животе, тошнота, рвота, запор, понос) является поводом обратиться к лечащему врачу за консультацией. Возможны смена препарата или уменьшение дозы препарата.
4. Излечением от ЖДА является не достижение нормальной концентрации Нб, а восполнение запасов железа в организме, что может быть доказано с помощью биохимического исследования – определения концентрации СФ.
5. Прекращение приема препаратов железа создает предпосылки к рецидиву заболевания.
6. Родители детей с ЖДА должны получить рекомендации педиатра по проведению профилактических прививок. У детей с нетяжелой ЖДА профилактические прививки проводятся в соответствии с календарем прививок.

Железодефицитная анемия у беременных

Что такое анемия?

Анемия – снижение концентрации гемоглобина в крови

Почему анемия вызывает беспокойство?

Анемия беременных является важной медико-социальной проблемой, частота распространенности у беременных составляет 36%. Материнская анемия во время беременности представляет собой общий и потенциально обратимый фактор риска осложнений в дородовой, интранатальный и послеродовой периоды, увеличивая материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

Что приводит к анемии

Известно, что при беременности в организме женщины происходит ряд физиологических изменений, в том числе и со стороны крови. Общий объем плазмы увеличивается примерно на 30-50% от исходного, а глобулярный объем возрастает только на 25%. Повышается потребность в микроэлементах и витаминах, необходимых как для синтеза гемоглобина, так и для обеспечения нормального развития плода и плаценты. При отсутствии адекватного восполнения возрастающих потребностей развивается дефицит

микроэлементов, и как следствие, беременность может сопровождаться анемией различной степени выраженности. Обусловлено это множеством факторов: нередко беременность наступает при исходно сниженном гемоглобине, и анемия диагностируется в связи с более тщательным лабораторным контролем беременных женщин. Но наиболее частой причиной является недостаточный запас железа в организме, нередко обусловленный особенностями диеты (вегетарианство), хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта или длительными обильными менструациями, что в связи с возрастающими потребностями в железе на фоне беременности приводит к развитию анемии. Выявление и коррекция анемии на этапе планирования и ранних сроках беременности играет важную роль в дальнейшем вынашивании беременности.

Какие концентрации гемоглобина свидетельствуют об анемии

- Анемия – снижение гемоглобина менее 110 г/л (I и III триместры), менее 105 г/л (II – триместр), менее 100 г/л (послеродовый период). При наступлении беременности необходим контроль лабораторных данных не реже 1 раза в каждый триместр
- Режим питания во время беременности - полноценная диета, содержащая мясные продукты, особенно красное мясо и овощи с высоким содержанием железа.

Какие имеются возможности коррекции анемии?

- Диета. Обычный пищевой рацион обеспечивает поступление в организм примерно 10,5 мг железа ежедневно. Усваивается около 15%. Усвоение железа из пищи зависит от его количества в рационе, функционирования желудочно-кишечного тракта, физиологических потребностей. Основным пищевым источником железа являются мясные продукты, в связи с чем вегетарианская диета представляет собой фактор высокого риска дефицита железа. Во время беременности и в послеродовом периоде при выявлении дефицита железа коррекции диеты недостаточно – требуется медикаментозная терапия.

Терапию пероральными препаратами назначает врач

При подтверждении железодефицитной анемии и дефицита железа доза препарата зависит от степени выраженности анемии и наличия сопутствующих изменений. Как известно, существуют препараты железа для перорального приема и для парентерального введения. При анемии легкой и средней степени (гемоглобин более 90 г/л) показана терапия пероральными препаратами железа.

- При большей выраженности анемии, а также при недостаточном эффекте от терапии пероральными препаратами (гемоглобин не повысился на 10 г/л в течение 4 недель) либо плохой переносимости (побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта) необходима терапия препаратами железа парентерально. В настоящее время наиболее

эффективным терапевтическим подходом, позволяющим в кратчайшие сроки безопасно получить максимальный эффект, является применение внутривенных препаратов железа.

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

Нет.