

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

**ГУО «ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

РОМАШЕВСКАЯ И.П., ДЕМИДЕНКО А.Н., ХОДУЛЕВА С.А.

**СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ**

Практическое пособие для врачей

Гомель, 2019

УДК 616.155.392-006.446-036.11-053.2 (075.8)

ББК 5411

Составители:

И.П. Ромашевская, врач-гематолог (заведующий) гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», к.м.н.

А.Н. Демиденко, врач-гематолог гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

С.А. Ходулева, доцент кафедры внутренних болезней №1 ГУО «Гомельский государственный медицинский университет», к.м.н.

Рецензенты:

Н.Н. Климович, заведующий кафедрой детской гематологии и онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», д.м.н., доцент

А.А. Козловский, доцент кафедры педиатрии ГУО «Гомельский государственный медицинский университет», к.м.н.

Ж.М. Козич, врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», к.м.н.

Ромашевская, И.П. Современная диагностика лимфомы Ходжкина у детей и подростков / С.А. Ходулева, А.Н. Демиденко, И.П. Ромашевская – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2019. – 30 с.

В пособии изложены практические рекомендации по тактике сопроводительной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей на фоне программной полихимиотерапии. Представлены основные мероприятия, направленные на своевременную диагностику, профилактику и лечение осложнений, обусловленных как самим гемобластомом, так и цитостатической терапией. Предназначено для педиатров и гематологов лечебно-профилактических учреждений, для слушателей курсов системы последипломного медицинского образования, студентов медицинских вузов.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № 12 от 23 декабря 2019 г.

©Составители: Ромашевская И.П.,
Демиденко А.Н, Ходулева С.А.,
© ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2019

Содержание

Введение.....	4
Список обозначений и сокращений.....	6
1. Синдром острого лизиса опухоли.....	7
1.1 Клинико-лабораторные проявления.....	7
1.2 Профилактика и лечение.....	8
2. Инфекционные осложнения.....	12
2.1 Оценка инфекционного статуса.....	12
2.2 Диагностические мероприятия при лихорадке.....	13
2.3 Профилактика инфекционных осложнений.....	14
2.4 Антибактериальная терапия.....	15
2.5 Лечение грибковой инфекции.....	17
2.6 Лечение вирусной инфекции.....	18
3. Токсические осложнения.....	19
3.1 Винкристиновая полинейропатия.....	19
3.2 Токсический гепатит.....	20
3.3 Поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта.....	20
3.4 Побочные эффекты L-аспарагиназы.....	21
4. Тромботические осложнения.....	25
4.1 Лабораторно-инструментальная диагностика.....	25
4.2 Противотромботическая терапия.....	27
5. Принципы заместительной терапии при анемии и тромбоцитопении.....	28
Список используемой литературы.....	30

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самой распространенной опухолью кроветворной ткани в детском возрасте и составляет 25–30% всех злокачественных опухолей у детей и до 90 % случаев острого лейкоза. Уровень заболеваемости ОЛЛ в Республике Беларусь - 4,2 на 100 000 детского населения в год. В странах Европы около 3,4 - 4,0/100 000, в США - 4,2/100000.

На современном этапе развития лейкологии использование разработанных программ полихимиотерапии позволяет добиться до 90% выздоровления детей с ОЛЛ. В нашей стране в течение последних 20 лет лечение ОЛЛ у детей старше одного года проводится в соответствии с программой ALL-MB.

Однако, несмотря на достигнутые успехи, остается немало проблем, ухудшающих результаты лечения ОЛЛ. Одной из них является высокая инфекционная заболеваемость и смертность от инфекционных осложнений. Особенности ОЛЛ и факторы, обусловленные спецификой терапии, создают предпосылки для возникновения и развития инфекционных осложнений и способствуют нетипичному их течению. Природой заболевания, связанной с замещением нормального кроветворения в костном мозге, объясняется нейтропения, которая может наблюдаться уже в дебюте заболевания. На сегодняшний день летальность, обусловленная инфекционными осложнениями - наиболее значимая среди всех причин, не связанных с прогрессированием опухоли.

Кроме того, химиотерапия и глюкокортикостероиды - обязательные компоненты лечения ОЛЛ, приводят к развитию осложнений, связанных с различными видами токсичности: костномозговой, гастроинтестинальной, печеночной, и являются фактором, предрасполагающим к развитию дефектов всех звеньев иммунитета. Необходимость инвазивных диагностических и лечебных мероприятий способствует повреждению естественных барьеров. Принципиально важным в лечении ОЛЛ является адекватная терапия

инициальных синдромов, обусловленных массой опухоли и метаболическими нарушениями в связи с её распадом. Поэтому вторым после химиотерапии ключевым моментом в лечении ОЛЛ является полноценная сопроводительная терапия, направленная на выживание пациентов в период разгара заболевания, а также при развитии миелотоксического агранулоцитоза и аплазии костного мозга. Своевременная диагностика осложнений терапии ОЛЛ, а также знание основных мероприятий по их профилактике и лечению, умение использовать их в клинической практике являются принципиально важными составляющими успеха в борьбе за выживаемость пациентов с ОЛЛ.

Список обозначений и сокращений

АСП	- аспарагиназа
АТ III	- антитромбин III
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ВЭБ	- вирус Эпштейн-Бара
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВТО	- венозные тромботические осложнения
ГКС	- глюкокортикостероиды
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ИФА	- иммуноферментный анализ
КТ	- компьютерная томография
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ОЛЛ	- острый лимфобластный лейкоз
ОПН	- острая почечная недостаточность
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
СОЛ	- синдром острого лизиса опухоли
СРБ	- С-реактивный белок
ТЭЛА	- тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЦМВ	- цитомегаловирус
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭХО-КГ	- эхокардиография

1. Синдром острого лизиса опухоли

1.1 Клинико-лабораторные проявления

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) - комплекс метаболических расстройств, возникающих в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов: ионы калия, фосфаты, ксантин, гипоксантин и мочевая кислота.

Большинство случаев СОЛ индуцируется химиотерапией, но может быть и спонтанным. Наиболее часто развивается у пациентов с агрессивными лимфоидными опухолями, особенно острым лимфобластным лейкозом и лимфомой Беркитта, которые высоко чувствительны к глюкокортикостероидам и химиопрепаратам. Более характерно развитие СОЛ в течение первых 4-х дней после начала специфической противоопухолевой химиотерапии, но возможен как более ранний (через 6 – 10 часов), так и более поздний (до 7 дня) дебют синдрома. Частота развития СОЛ при ОЛЛ достигает 40-50%. Риск возникновения СОЛ значительно повышается при наличии у пациента инициального гиперлейкоцитоза более $100 \times 10^9/\text{л}$.

Клиника СОЛ определяется электролитными нарушениями (гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальцемиа), гиперурикемией и развитием острой почечной недостаточности с олиго/анурией.

Гиперкалиемия. Гиперкалиемия зачастую является непосредственной причиной гибели пациента от СОЛ, поэтому частый (3-6 раз в сутки) мониторинг уровня калия в сыворотке является обязательным. Клиническая симптоматика гиперкалиемии: тошнота, рвота, анорексия, диарея. Нейромышечные нарушения: мышечная слабость, парезы, спазмы мускулатуры, парестезии. Развитие брадикардии, нарушения сердечного ритма и проводимости: высокий заостренный зубец Т, наиболее выраженный в отведениях V2 и V3. По мере нарастания гиперкалиемии амплитуда зубца Р уменьшается, интервал Р-Р удлиняется. Затем зубец Р окончательно исчезает, а комплекс QRS удлиняется (в норме до 0,12 сек). Может развиваться

пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, асистолия.

Гиперфосфатемия способствует повышенному связыванию ионизированного кальция и выведению его с мочой. В результате *развивается гипокальцемия*, проявляющаяся тетанией, в тяжелых случаях – желудочковой аритмией. Отложение внутрисосудистых и тканевых комплексов кальция с фосфатом ведет к формированию обструктивной уропатии (нефрокальциноз) и эктопической кальцификации паренхиматозных органов.

Гиперурикемия. Норма мочевой кислоты для детей до 14 лет — 120 - 320 мкмоль/л (для взрослых женщин — 150-350 мкмоль/л; для взрослых мужчин— 210-420 мкмоль/л). Гиперурикемия развивается вследствие поступления в кровотоки из разрушенных ДНК опухолевых клеток большого количества нуклеиновых кислот, которые распадаются до гипоксантина и ксантина, а затем с помощью ксантиноксидазы – до мочевой кислоты. Мочевая кислота плохо растворима в воде и при превышении экскреторных возможностей почек и кислых значениях рН (ниже 5,0) легко образует кристаллы с формированием острой обструктивной тубулопатии и ОПН.

Электролитный дисбаланс и быстро развивающаяся ОПН являются жизнеугрожающими состояниями. Летальность, ассоциированная с синдромом острого лизиса опухоли составляет от 17% до 70%. Учитывая выше сказанное, все усилия должны быть направлены на предупреждение СОЛ.

1.2 Профилактика и лечение

Профилактика СОЛ начинается с первых дней терапии ОЛЛ. Основные ее направления следующие:

- 1) обеспечение достаточной гидратации с поддержанием адекватного диуреза;
- 2) постепенная эскалация доз глюкокортикостероидов;
- 3) защелачивание мочи;
- 4) предупреждение и коррекция гиперурикемии;

5) коррекция электролитных нарушений.

С целью обеспечения гидратации проводится «массивная» инфузионная терапия из расчета - 3 000-5 000 мл/м²/сутки. Вводятся 5% раствор глюкозы и 0,9% раствор NaCl в соотношении 1:1 или 2:1. После коррекции дефицита объема циркулирующей крови рекомендуется введение лазикса в дозе 1 мг/кг. При неадекватном диурезе в течение 1 часа – повторить введение в той же дозе. Если это не приводит к установлению достаточного диуреза, следует ввести 20% раствор маннитола в дозе 0,5 г/кг за 15-20 минут. В дальнейшем лазикс вводится в той же дозе каждые 3-4 часа. Целевые показатели диуреза – 100-250 мл/м²/час. Если адекватного диуреза, несмотря на достаточный объём инфузии, применение различных мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин, допамин 3 мкг/кг/мин) добиться не удастся, то пациента необходимо подготовить к гемодиализу. Следует помнить, что калий не должен входить в растворы для инициальной терапии СОЛ, а обеспечение адекватного диуреза предотвращает развитие гиперкалиемии.

Индукционная терапия ОЛЛ начинается с циторедукции ГКС и продолжается 36 дней. Учитывая высокую чувствительность лимфобластов к воздействию ГКС, должна соблюдаться постепенная эскалация доз ГКС (метилпреднизолон или дексаметазон, в зависимости от рандомизации конкретного пациента) в течение первых 3-5 дней индукции. При этом, если перед началом циторедуктивной терапии наблюдается повышение уровня мочевой кислоты и/или калия, и/или фосфатов, и/или креатинина, то мероприятия по нормализации этих показателей должны быть проведены до начала циторедуктивной терапии. Однако начало этой терапии не должно откладываться более чем на 24 часа. Причиной инициальной гиперурикемии и олиго/анурии может явиться распространённое опухолевое поражение почек, либо развитие тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии либо комбинации этих патологических состояний.

Профилактика гиперурикемии предусматривает назначение аллопуринола из расчета 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (максимально – 500

мг/сутки) в течение первых 10-14 дней индукции. Аллопуринол блокирует распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови. Очень эффективным препаратом для предупреждения мочевиной нефропатии является уратоксидаза, катализирующая окисление мочевой кислоты в высокорастворимый (в 10 раз более чем мочевая кислота) аллантаин. Доза препарата 100 ЕД/кг в сутки постоянной инфузией.

Важным является защелачивание мочи. Для этого на каждый литр базовой инфузионной терапии добавляют 60 ммоль NaHCO_3 , что эквивалентно 60 мл 8,4% раствора соды, либо 100-120 мл 4% раствора соды. Альтернатива - NaHCO_3 из расчета 100-200 ммоль/ м^2 /сутки в режиме параллельной инфузии. Необходимый объем NaHCO_3 регулируется соответственно рН мочи. Оптимальные значения рН, при которых обеспечивается достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорно-кальциевых конкрементов - 6,0 - 6,5.

В случае развития гиперурикемии объем инфузии необходимо увеличить до 5 000 мл/ м^2 /сутки и стабилизировать рН мочи на уровне = 6,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 6,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина.

Гиперкалиемия > 6 ммоль/л является показанием к гемодиализу. С целью выигрыша во времени для подготовки к гемодиализу как неотложное мероприятие - раствор 10% глюкозы 10 мл/кг (1 г/кг) с инсулином 0,3 Ед/кг инфузией свыше 30 минут. При наличии признаков угрожающей гиперкалиемии на ЭКГ – показано введение 10% раствора глюконата кальция 0,5-1-2 мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии!) и NaHCO_3 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно. Эти мероприятия не увеличивают выведение калия, а перераспределяют K^+ внутрь эритроцита (сода), или внутриклеточно (глюкоза с инсулином), либо препятствуют токсическому действию калия на проводящую систему сердца. Однако через 2-4 часа

распределение K^+ возвращается к исходному. Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, то угрожающее состояние может развиваться в течение нескольких ближайших часов. Уровень K^+ в сыворотке крови более 7 ммоль/л – показание к срочному гемодиализу и установке трансвенозного сердечного регулятора ритма (при наличии технической возможности).

При гиперфосфатемии ($P^{++} > 1,5$ мкмоль/л или 3 мг/100 мл) повышают объем инфузии до 5 000 мл/м²/сутки под контролем рН мочи (не более 6,0). Для связывания фосфатов пищи назначают гидроксид алюминия (альмагель, маалокс и др.) внутрь из расчета 0,1 г/кг/сутки (~ по 10-15 мл 4-6 раз в день). Учитывая тяжелые осложнения при введении дополнительного кальция (нефрокальциноз), рекомендуется коррекция только тяжелой или симптоматической гипокальцемии (гипокальцемические судороги, синдром Труссо). Вводится 10% раствор глюконата кальция в дозе 0,5-1-2 мл/кг внутривенно медленно под мониторингом ЧСС (опасность брадикардии!). При уровне фосфата > 10 мг/100 мл (5 мкмоль/л) или фосфата кальция $> 6,0$ ммоль/л – срочное проведение гемодиализа. При гипомагниемии менее 0,5 ммоль/л рекомендуется введение 25% раствора сульфата магния в дозе 0,1-0,4 мл/кг в сутки в режиме медленной внутривенной инфузии.

Контроль и лабораторный мониторинг. Несколько раз в день осуществляется контроль АД, пульса, ЭКГ, симптомов Труссо, аритмии, судорог, отечности. Контроль массы тела - 1-2 раза в сутки, контроль баланса жидкостей (количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием). Биохимический анализ крови каждые 12-24 часа: Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочевины, белок, альбумин, ЛДГ. Диурез и рН мочи – каждый час. Моча 1 раз в день: кристаллурия, клиренс креатинина или уровень клубочковой фильтрации.

При неэффективности проводимых мероприятий и сохраняющейся или развившейся олигурии, гиперкалиемии, гиперурикемии, гипокальцемии - необходимо решить вопрос о проведении гемодиализа.

Показания к гемодиализу:

- *Усиление метаболических нарушений несмотря на все указанные выше меры.*
- *$K^+ > 7$ ммоль/л или подъём > 6 ммоль/л, несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики.*
- *Креатинин более 800 моль/л.*
- *Фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт $Ca \times P > 6,0$ ммоль/л.*
- *Анурия или выраженная олигурия (отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час. «Обычное» определение < 5 мл/м² в час к данной ситуации не применимо).*
- *Двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей (контроль УЗИ проводится немедленно при возникновении олиго/анурии и при подготовке к гемодиализу).*

2. Инфекционные осложнения

2.1 Оценка инфекционного статуса

Инфекционные осложнения являются основной причиной летальности (до 80%) пациентов с ОЛЛ в период проведения полихимиотерапии, особенно на этапе индукционной терапии, т.к. в это время длительная, иногда более 10-14 дней нейтропения и, соответственно, связанные с ней инфекционные осложнения, практически неизбежны из-за отсутствия нормального кроветворения. Оценка инфекционного статуса пациента с ОЛЛ должна проводиться на диагностическом этапе, еще до начала химиотерапии по схеме:

- *эпидемиологический анамнез: условия проживания, санитарно-гигиенический уровень окружения, наличие хронических инфекционных*

заболеваний у близких родственников, перемещение пациента (поступил из дома или из другого лечебного учреждения), наличие лечебно-диагностических манипуляций (катетеризация, наркоз, интубация, ИВЛ);

- тщательный осмотр кожи и слизистых, перианальной области с целью исключения очагов инфекции;
- бактериологическое исследование крови, стула, экссудатов, мазков с кожи и слизистых;
- серологические (вирусологические) исследования на Varizella-Zoster, Herpes Simplex, ЦМВ, корь, ЭБВ, гепатиты А,В,С,Д, ВИЧ, кандиду, аспергиллы;
- СРБ; прокальцитонин.

Мониторинг этих показателей осуществляется в течение всего периода индукции, а в дальнейшем по показаниям.

2.2 Диагностические мероприятия при лихорадке

Ранним признаком развития инфекционных осложнений при ОЛЛ, в том числе на фоне специфической терапии, является лихорадка. Лихорадка у пациента с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) считается однократное повышение базальной температуры тела более $38,5^{\circ}\text{C}$ или несколько подъемов (3-4 раза в сутки) до $38,5^{\circ}\text{C}$. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода при инфекционных осложнениях, лихорадку у такого пациента с нейтропенией, развившейся в ходе миелосупрессивной полихимиотерапии, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования с целью уточнения характера инфекции.

Необходимые диагностические мероприятия при лихорадке следующие:

- осмотр места стояния катетера, оценка длительности его нахождения и его функционирования (проходимость в обе стороны и пр.);

- определение содержания СРБ и прокальцитонина в динамике количественным методом;
- многократные бактериологические исследования;
- культура крови (аэробы, анаэробы, грибы), при этом забор крови производится из катетера и периферической вены;
- мазки из носоглотки, ануса, из поражений кожи;
- посев мочи на флору, копрокультура;
- определение антител к Herpes Simplex и цитомегаловирусу (IgM), выявление вирусов из различных мест повреждения, мочи, кала;
- рентгенография грудной клетки, компьютерная томография лёгких и КТ и/или МРТ исследование органов брюшной полости, головного мозга и придаточных пазух для выявления очагов инфекции;
- диагностическая люмбальная пункция (при необходимости).

2.3 Профилактика инфекционных осложнений

Мероприятия по профилактике инфекционных осложнений должны быть направлены на создание максимально возможных асептических условий для пациента. Важным является тщательный уход за кожей, слизистыми оболочками, обеспечение правильного питания и регулярного стула. Все эти мероприятия начинают с первых дней пребывания пациента в стационаре.

Дезинфекция кожи включает ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработку мацераций и повреждений раствором бриллиантовой зелени. Необходимо обеспечить ежедневную дезинфекцию места пребывания пациента с помощью дезрастворов, при наличии агранулоцитоза – ежедневную смену постельного и нательного белья. Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс). Желательно наличие в палатах воздухоочистителей.

Уход за ротовой полостью обеспечивается полосканием 6-10 раз в день дезинфицирующими растворами (водный 0,05% раствор хлоргексидина,

Бетадин 1% (1:10), или Гексорал, или Йодиол (Повидон-йод) в разведении 1:20-1:40, или Стопангин). Важен тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами: ограничение использования даже мягких зубных щёток, предпочтение отдаёт ротовому душу. При тромбоцитопении или при повреждении слизистых использование зубных щёток должно быть исключено.

С целью профилактики инфекционных осложнений (прежде всего, пневмоцистной пневмонии) назначается котримоксазол (Бисептол, Бактрим, Септрин) три раза в неделю (понедельник, среда, пятница) в два приема в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os. *Прием котримоксазола должен быть обеспечен в течение всего периода лечения ОЛЛ!*

Необходимо уделять самое пристальное внимание профилактике запоров и пареза кишечника, так как данные ситуации благоприятствуют росту бактерий и грибов в толстом кишечнике и инвазии их в слизистые оболочки, особенно при повреждении последних цитостатиками. У пациента должны быть обеспечены ежедневная дефекация и пластичный кал. При запорах назначается: лактулоза per os, растительные масла (или другие слабительные препараты), в случае их неэффективности – клизма.

2.4 Антибактериальная терапия

При получении неблагоприятных данных эпидемиологического анамнеза, а также в случае длительной лихорадки, наличия очагов инфекции, нестабильной гемодинамики, одышки антибактериальная терапия должна начинаться немедленно и быть максимально агрессивной. Основная задача такой терапии - снижение ранней летальности путем предупреждения развития септического шока.

Схемы стартовой антибактериальной терапии:

- Пиперациллин-Тазобактам + Аминогликозид (*Амикацин*);
- Тиментин (тикарциллин с клавулановой кислотой) + Аминогликозид (*Амикацин*);

- Цефтазидим/Цефоперазон/Цефепим + Аминогликозид (*Амикацин*);
- Монотерапия карбапенемами: Имипенем, Меропенем.
- Неосложненная «домашняя» инфекция:

Амоксициллин (клавулоновая кислота 40-60 мг/кг в сутки в три приема);

Ципрофлоксацин 10-15 мг/кг в сутки в два приема.

Выбор стартовой комбинации антибиотиков зависит от результатов повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов, длительности текущей нейтропении, курса химиотерапии, инфекционного анамнеза пациента, предшествующих курсов антибиотиков и их эффективности.

При появлении лихорадки необходимо учитывать следующие клинические данные: поражение лёгких, длительность стоящего венозного катетера с лихорадкой, возникающей после его промывания, а также характер лихорадки (потрясающие ознобы). В этих случаях уже в стартовую комбинацию антибиотиков рекомендуется включать *Ванкомицин* или *Тейкопланин* или *Линезолид*. При наличии клинических проявлений энтероколита с диареей, выраженной интоксикации и/или тяжёлом мукозите с воспалительными изменениями дёсен терапия первой линии - *Метронидазол* в комбинации с *Тазобактамом* или с *Тиментином*. Применение «старых» цефалоспоринов, таких как цефтриаксон, цефотаксим, цефазолин, в силу их узкого спектра действия и наличия к ним природной резистентности у синегнойной палочки, не показано.

Одним из осложнений миелотоксического агранулоцитоза является пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, чувствительной только к котримоксазолу. Препарат назначается в дозе 20 мг/кг/день по триметоприму и вводится 2 раза в день внутривенно капельно. Интерстициальное поражение легких или появление инфильтратов может быть вызвано также грибковой или кокковой инфекцией, легионеллой, микоплазмой. В соответствии с причиной инфекции назначается антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия.

При развитии мягкотканых очагов (например целлюлит, особенно в перианальной области), тифлита, синуситов в комплекс лечения добавляют противобактериальные препараты: Метронидазол 7,5-10 мг/кг на одно введение в 3 приема внутривенно капельно, либо Имипенем.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии оценивается через 24-36 часов. Осмотр пациента осуществляется далее повторно каждые 8-12 часов с оценкой стабильности гемодинамики, степени интоксикации и появления новых инфекционных очагов. Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении.

2.5 Лечение грибковой инфекции

При подозрении на грибковую инфекцию (мукозит, друзы грибов в моче, характерные очаги в печени и селезенке по данным УЗИ) дополнительно к антибактериальной терапии назначают Амфотерицин В. Стартовая доза – 0,5 мг/кг в 1-ый день, на следующий день – полная терапевтическая доза – 1-1,5 мг/кг в день однократно. Амфотерицин В разводится на глюкозе, приготовленной из бидистиллированной и деионизированной воды (пластиковый дистиллятор) без примесей солей Na. Терапия Амфотерицином В проводится длительно. Через 8-10 дней, при появлении признаков почечной токсичности препарата, возможны 1-2-х дневные перерывы.

Мониторинг при применении Амфотерицина В: функция почек, электролиты, креатинин. Одним из частых осложнений терапии Амфотерицином В является снижение уровня калия в сыворотке крови, в связи с чем необходима постоянная коррекция калия до нормальных величин. Во время инфузии Амфотерицина В, а также в течение примерно 3-4 часов после инфузии, могут наблюдаться реакции на введение препарата в виде лихорадки, потрясающего озноба, тахикардии. Данные реакции не являются противопоказанием к дальнейшему применению препарата, купируются ГКС и анальгетиками, а перед следующими введениями Амфотерицина В делается

премедикация этими же препаратами. В особо тяжелых случаях показано введение промедола.

В настоящее время возможности противогрибковой терапии резко увеличились в связи с появлением новых противогрибковых препаратов: Вориконазол, Гризеофульвин, Микамин, Каспостат и др. С осторожностью необходимо относиться к применению Итраконазола и Вориконазол в начале терапии, так как в периоде индукции, а в дальнейшем и в реиндукциях пациенты получают винкристин. Их комбинация вызывает резкое усиление нейротоксичности винкрестина с развитием паралитического илеуса, атонии мочевого пузыря и т.д. В связи с этим применение Итраконазола/Вориконазол параллельно с винкрестином является противопоказанным.

2.6 Лечение вирусной инфекции.

Продолжительная нейтропения, появление повторных эпизодов лихорадки и/или соответствующей симптоматики (глубокие язвенные поражения слизистой рта) могут свидетельствовать о возможной вирусной инфекции (Herpes Simplex, ветряная оспа, опоясывающий лишай). В данном случае назначается Ацикловир 30 мг/кг в день за три введения внутривенно капельно в течение 1 часа. Длительность терапии Ацикловиром минимум 5 дней до появления корочек на последних везикулах. В том случае, когда имеется значительное некротически-язвенное поражение слизистой полости рта и, пациент предъявляет жалобы на сильные боли во рту, отказывается из-за этого от приема пищи, необходимо обязательное обезболивание вплоть до применения наркотических анальгетиков. При подтвержденной ЦМВ-инфекции показано длительное лечение: Ганцикловир 5мг/кг два раза в сутки внутривенно в течение 21 дня, затем – Вальцит per os в течение 3-6 месяцев.

3. Токсические осложнения

3.1 Винкристиновая полинейропатия

Винкристин является алкалоидом борвинка розового (*Catharanthus roseus*), который, связываясь с белком-тубулином, приводит к нарушению микротубулярного аппарата клеток и разрыву митотического веретена, тем самым, подавляя митоз в метафазе. Препарат способен селективно блокировать репарационный механизм ДНК в опухолевых клетках. В фазе индукции ОЛЛ винкристин вводится один раз в неделю в дозе $1,5\text{мг}/\text{м}^2$, максимальная разовая доза не должна превышать 2 мг. Один из побочных эффектов винкристина - периферическая полинейропатия (сенсорная, моторная или смешанная). Метаболиты винкристина путем прямой диффузии проникают в нервные волокна из окружающей интерстициальной жидкости и аккумулируются в них, вызывая повреждения тубулина, внутриклеточного белка, содержащегося в аксонах и играющего ведущую роль в обеспечении нормальной физиологии нервной системы. В литературе описано, что проявления нейротоксичности винкристина отмечается практически у 100% пациентов, регистрируются спустя несколько недель терапии, носят кумулятивный и, как правило, обратимый характер. *Возможные клинические проявления винкристиновой полинейропатии:* парестезии, атаксия, парезы стопы, параличи черепных нервов, запоры, кишечная непроходимость, атрофия зрительного нерва, корковая слепота, эпилептические припадки, боли и спазм жевательных мышц и мышц глотки.

Специального лечения винкристиновой нейропатии не существует. После отмены винкристина неврологическая клиника уходит в течение нескольких месяцев. Важным является удлинение промежутков между введениями винкристина, либо уменьшение доз винкристина на 1/3. Следует избегать назначения Итраконазола и Вориконазола одновременно с винкристином и в течение недели после его введения, так как данное сочетание резко увеличивает риск возникновения и интенсивность клинических проявлений винкристиновой полинейропатии.

Единственный препарат, который показал свою эффективность в лечении винкристиновой полинейропатии – это глютаминовая кислота в дозе 1,5 грамма в сутки. Может быть рекомендовано введение пиридоксина и пиридостигмина (антихолинэстеразное средство), обязательно - ЛФК. В плане диагностики: осмотр невролога один раз в месяц; проведение ЭМГ до назначения винкристина и далее с периодичностью 1 раз в три месяца до его отмены.

3.2 Токсический гепатит.

Поражения печени при гемобластозах занимают особое место, так как печень является органом, метаболизирующим большинство цитостатиков. На этапе индукционной терапии ОЛЛ у детей, согласно нашим наблюдениям, токсический гепатит развивается у 97% пациентов. При этом, гепатит высокой степени активности (повышение показателей печеночных трансаминаз больше чем в 10 раз от нормы) - в 51,5% случаев. Его развитие в фазу индукции приводит к вынужденной остановке полихимиотерапии, что может негативно повлиять на выход пациента с ОЛЛ в стойкую клинко-гематологическую ремиссию. Повышение печеночных трансаминаз (как АлАТ, так и АсАТ) чаще наблюдается с 15-го дня индукции. Лабораторный контроль предусматривает вирусологические исследования (ИФА, ПЦР): вирусы гепатита, ВЭБ, ЦМВ; контроль СРБ. Обязательно - УЗИ печени. *Терапевтические мероприятия:* инфузионная терапия, гепатопротекторы (препараты урсодезоксихолиевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды, гептрал). Токсическое поражение печени носит дозозависимый, ожидаемый и, как правило, обратимый характер.

3.3. Поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта

Клетки слизистых оболочек ЖКТ, как и все активно делящиеся клетки организма, достаточно часто поражаются при цитостатической терапии. Повреждение слизистых оболочек приводит к нарушению их функции (барьерной, всасывающей, секреторной и др.), что отрицательно сказывается на возможности пациента принимать пищу, может приводить к обезвоживанию,

кровотечениям и т.д. Кроме того, учитывая постоянный контакт слизистых оболочек с субстратами, соержащими большое количество микроорганизмов (пища, кал, секреты ротовой полости) при их повреждении крайне велик риск развития инфекции, в том числе и системной, особенно на фоне нейтропении.

Чаще всего поражается слизистая полости рта (мукозит, грибковый стоматит). В лечении используется Флюконазол 4-5 мг/кг 1 раз в день per os в течение 3-5 дней. В случае развития распространённого грибкового стоматита показана системная терапия Амфотерицином В в дозе 1 мг/кг в течение 5-7 дней. Герпетический стоматит (сильные боли и гиперемия слизистой) – Ацикловир 750 мг/м² в день в три приёма внутривенно капельно в течение часа 5-7 дней. При распространённых воспалении/некрозах периапикальных дёсен – противобактериальные антибиотики (Метронидазол, Клиндамицин в комбинации с Тазобактамом).

С целью профилактики эрозивных поражений ЖКТ можно применять антацидные препараты: альмагель, фосфолюгель, маалокс и др. При наличии тяжелого эрозивного гастрита (боли, данные ФГДС) показано назначение H₂ блокаторов (Квамател) или ингибиторов протонной помпы (Омепразол). Применение H₂ блокаторов и ингибиторов протонной помпы более 5 – 7 дней не рекомендуется, так как вследствие длительного подавления секреции соляной кислоты в желудке возможно быстрое распространение грибковых налётов на слизистой кишечника.

3.4 Побочные эффекты L- аспарагиназы

Аспарагиназа – фермент класса гидролаз, который катализирует гидролиз L-аспарагина с образованием L-аспарагиновой кислоты и иона аммония. Соответствующие ферменты из *Escherichia coli* и *Erwinia chrysanthemi* имеют подтвержденную противоопухолевую активность и являются неотъемлемой частью комбинированной противоопухолевой терапии ОЛЛ у детей. Препарат доступен в виде нативной АСП, получаемой из *Escherichia coli*, *Erwinia chryzanthemi* или *Serratia marscences*. Кроме того,

используется пегелированная форма нативной E. coli АСП (ПЭГ-АСП), являющаяся конъюгатом нативной АСП E. coli и полиэтиленгликоля (ПЭГ). Это позволяет защитить АСП от захвата ее клетками ретикулоэндотелиальной системы и способствует удлинению времени полувыведения препарата из организма. Введение L- аспарагиназы сопряжено с рядом побочных эффектов вплоть до тяжелых анафилактических реакций.

Оценка степени гиперчувствительности к аспарагиназе предложена Kurzbergetal еще в 1997 г. и проводится следующим образом:

1 степень – локальные реакции в месте инъекции в виде гиперемии кожи, отека или инфильтрации подкожно-жировой клетчатки диаметром менее 10 см и сохраняющиеся менее 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикоидными препаратами.

2 степень – уртикарная сыпь (крапивница), сохраняющаяся менее 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикоидными препаратами.

3 степень – бронхоспазм, отек Квинке.

4 степень – анафилаксия, гипотензия.

Гиперчувствительность 1 и 2 степени (локальная гиперемия кожи, крапивница) не является противопоказанием к продолжению терапии Аспарагиназой. Возможно её применение под прикрытием антигистаминных и стероидных препаратов либо рекомендуется внутривенное введение АСП с максимальной продолжительностью инфузии 24 часа, с премедикацией антигистаминными или глюкокортикоидными препаратами (например, преднизолон в дозе 1 мг/кг). При этом, необходимо интенсивное наблюдение за пациентом в течение всего периода инфузии и 2 часа после ее окончания с приготовленными в шприцах растворами адреналина и гидрокортизона на случай развития анафилактических реакций.

Гиперчувствительность 3 и 4 степени (т.е. развитие анафилаксии и/или отека Квинке и/или бронхоспазма) является противопоказанием к продолжению терапии Аспарагиназой. Рекомендуется попытаться заменить

АСП на альтернативный препарат ПЭГ-Аспарагиназы в дозе 1 000 Ед./м один раз в 2 недели.

Развитие лейкопении (нейтропении) без признаков тяжёлой инфекции не является основанием для отмены АСП. У части пациентов в период лечения аспарагиназой имеются изменения в коагулограмме, а также снижение альбумина. В большинстве случаев эти изменения не имеют терапевтических последствий. Тем не менее, контроль концентрации антитромбина III и фибриногена должен проводиться перед каждым введением АСП. Дефицит антитромбина III требует предварительного введения концентрата человеческого АТ перед каждым введением аспарагиназы.

Алгоритм действий при выявлении изменений в коагулограмме:

- Фибриноген $> 0,8$ г/л, АТ $> 75\%$ – никакой сопроводительной терапии не нужно.
- Фибриноген $< 0,8$ г/л – свежезамороженная плазма перед введением L-аспарагиназы.
- АТ III – 50-75% без тромботического анамнеза – никакой сопроводительной терапии не нужно; контроль концентрации антитромбина после введения L-аспарагиназы.
- АТ III – 30-50% без тромботического анамнеза – трансфузия антитромбина (1 МЕ/кг = 2% в плазме; расчетный уровень 75%) перед введением L-аспарагиназы и далее как обычно.
- АТ III $< 30\%$ без тромботического анамнеза – трансфузия АТ III до введения L-аспарагиназы и после; контроль 2 раза в неделю.
- Предшествующий тромбоз – трансфузия АТ III (1 МЕ/кг = 2% в плазме; расчетный уровень 100%).

Упорные тошнота и рвота. Сами по себе тошнота и рвота наблюдаются достаточно часто и не являются основанием для прерывания терапии АСП, однако требуют проведения следующих сопроводительных мероприятий: 8-24 - часовая инфузия 5% раствора глюкозы и 0,9% раствора NaCl в соотношении

1:1; применение противорвотных препаратов (Трописетрон, Ондесетрон и др.); при необходимости – длительная инфузия альбумина.

Панкреатит. Поражения поджелудочной железы при применении L-АСП могут быть в виде нескольких клинических вариантов. Наиболее тяжелое, но достаточно редкое из них - «аспарагиназный» панкреатит, клиническая картина которого всегда включает три важнейших синдрома. 1) Упорный выраженный болевой синдром в области живота часто опоясывающего характера, тошнота, рвота, проявления интоксикации. 2) Повышение уровня амилазы крови/диастазы мочи (так называемый амилазосиндром). 3) Патологические изменения на КТ/МРТ (метод выбора), представляющие собой, прежде всего, увеличение размеров поджелудочной железы, отек и очаги некроза. При этом для верификации панкреатита УЗИ в силу субъективности метода является абсолютно недостаточным и никак не может заменить проведение КТ и/или МРТ. Все эти признаки являются международными стандартами диагностики «аспарагиназного» панкреатита. Развитие такого панкреатита является основанием для полной отмены АСП.

Важно отличать чисто «аспарагиназный» панкреатит от панкреатита, как очага инфекции вследствие развития септического процесса. В этой ситуации роль АСП вторична, гораздо большее значение имеет несоблюдение стандартов ухода, прежде всего за катетером. Решающим является не столько сам факт применения аспарагиназы, сколько развитие тяжёлой инфекции. Раннее применение адекватной антибактериальной терапии с использованием карбапенемов, своевременное удаление инфицированного катетера может оборвать инфекционный процесс в поджелудочной железе. А четкое соблюдение санитарных норм и стандартов ухода за онкогематологическими пациентами приведёт к уменьшению частоты так называемых «аспарагиназных» панкреатитов.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить также с амилазосиндромом, проявляющимся в виде повышения амилазы в крови в сочетании с умеренным абдоминальным дискомфортом (как правило, в виде

тошноты, рвоты). Однако отсутствие выраженного упорного болевого синдрома и, самое главное изменений поджелудочной железы на МРТ/КТ позволяют снять в таких случаях диагноз панкреатита. Это состояние, как правило, проходит в течение 7-10 дней и может потребовать лишь временного прерывания терапии АСП. Дальнейшая терапия аспарагиназой в этой ситуации возможна.

Серьёзными осложнениями панкреатита являются панкреонекроз, образование геморрагического компонента и псевдокист. Эти ситуации могут потребовать экстренного хирургического вмешательства с целью дренирования поджелудочной железы и обеспечения её декомпрессии.

4. Тромботические осложнения

4.1 Лабораторно-инструментальная диагностика

Как сама опухоль, так и цитостатическая терапия являются рисками повышенного тромбообразования. Наличие генетически детерминированных факторов, таких как врожденная тромбофилия, значительно повышают эти риски. Венозные тромботические осложнения (ВТО) диагностируются на фоне терапии ОЛЛ у детей в 30,77% случаев. Чаще поражаются глубокие вены конечностей, но может быть и другая локализация ВТО: венозные синусы головного мозга, ТЭЛА, тромбоз воротной вены и др. С учетом вышесказанного, диагностические мероприятия, направленные на оценку гемостазиологического статуса пациента и раннее выявление ВТО должны быть проведены уже при инициальной диагностике ОЛЛ с последующим систематическим контролем.

Изучается семейный анамнез (ВТО у родственников первой линии в возрасте до 50 лет) и контролируются показатели коагулограммы: протромбиновый индекс (ПИ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), Д-димер, антитромбин III (АТ), протеин С и S.

Перед первой катетеризацией проводится доплеровское сканирование сосудов бассейна верхней полой вены и ЭХО-КГ. Затем контроль состояния катетеризированной вены – 1 раз в месяц в плановом порядке и перед повторной катетеризацией. При клинических подозрениях на тромбоз необходима дополнительная диагностика: коагулограмма (ПИ, ПВ, фибриноген, АЧТВ, ТВ, протромбин, Д-димер, АТ III, протеин С, протеин S; АФС-АТ методом ИФА; гомоцистеин; уровень витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке крови.

С целью исключения врожденной тромбофилии проводятся ПЦР исследования на наличие основных значимых мутаций в генах системы гемостаза: II фактора (тромбина), мутация GP20210A; ген V фактора (проакцелирина), мутация G1659A (Лейденская); ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), мутация 675 5G/4G; ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) мутация TT677.

При тромбозе, ассоциированном с центральным венозным катетером, проводится доплеровское исследование сосудов бассейна верхней полой вены с оценкой протяжённости и флотирования тромба. Принимается решение об удалении катетера и новой катетеризации. Основные показания к удалению венозного катетера: инфекция устья катетера; тромбоз центральной вены, ассоциированный с катетером; катетер-ассоциированная бактериемия (*Staph.Aureus*, *Candida*, *Ps. Aeruginosa*, *Stenotrophomonasmaltophilia*); механическая окклюзия по результатам попытки реканализации с помощью стрептокиназы; техническая неисправность катетера.

При подозрении на ТЭЛА - компьютерная томография лёгких (как можно быстрее) и сцинтиграфия лёгких (в течение суток). Подозрение на тромбоз глубоких вен нижних конечностей - доплеровское исследование поражённого участка. С целью исключения тромбоза венозных синусов - МР-ангиография. Тромбоз воротной вены и других вен брюшной полости диагностируется при доплеровском исследовании с ангиографией.

4.2 Противотромботическая терапия.

При подтверждении ВТО противотромботическую терапию необходимо начать незамедлительно. В соответствии с протоколом терапии ОЛЛ у детей ALL-MB 2015 противотромботическая терапия предусматривает введение нефракционированного гепарина внутривенно: в начале – болюсное введение 75-100 МЕ/кг, затем постоянная инфузия со скоростью 20-28 МЕ/кг/час. Мониторинг эффективности терапии – увеличение показателя АЧТВ до величин в 2,5 раза больше нормальных (28 – 43 секунд). После 5-10 дней терапии пациент переводится на подкожное введение низкомолекулярных гепаринов (надропарин, эноксапарин или дальтепарин) из расчета 100 ЕД/кг два раза в сутки. Мониторинг: активность плазмы в отношении активированного X фактора (анти-X), целевые значения: 0,5 – 1,0 МЕ/мл.

Введение нефракционированного гепарина требует постоянного мониторинга показателей коагулограммы, так как сопровождается высоким риском кровотечения, развития гепарининдуцированной тромбоцитопении и «рикошетных» тромбозов. Нами предложено стартовое использование эноксапарина в дозе от 100 до 200 МЕ/кг в виде внутривенной суточной инфузии в течение 3 - 5 дней до достижения целевого значения анти-X – 0,5-1,0 МЕ/мл. Затем терапевтическая доза эноксапарина вводится подкожно из расчета 100 МЕ/кг два раза в день или 150 МЕ/кг однократно до нормализации показателей коагулограммы по уровню Д-димеров и до достижения положительной динамики по картине визуализации венозного тромба (доплеровское сканирование). Использование предлагаемого режима введения показало достаточную анти тромботическую эффективность, позволило избежать геморрагических осложнений и сократить перерыв в проведении курса полихимиотерапии. Весь период терапии ОЛЛ пациент должен получать антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами в профилактических дозах. При наличии у пациента дефицита анти тромбина III принимается решение вопроса о целесообразности дальнейшего продолжения терапии препаратами аспарагиназы или о замене ее на Эрвиназу, Краснитин

или Онкаспар. При необходимости проведения люмбальных пункций на фоне противотромботической терапии за 24 часа до проведения пункции антикоагулянты отменяются с последующим возобновлением через 24 часа. Назначение варфарина при ОЛЛ у детей противопоказано в связи с высоким риском геморрагических осложнений и токсического воздействия на печень.

5. Принципы заместительной терапии при анемии и тромбоцитопении

Анемия – частый спутник ОЛЛ и еще более частое осложнение его лечения. Поддержание адекватного уровня гемоглобина обусловлено необходимостью достаточной и постоянной оксигенации внутренней среды организма. Кислородный гомеостаз обеспечивается взаимодействием трех важнейших функциональных систем жизнеобеспечения: дыхательной, сердечно-сосудистой и транспортной (кровь). Цель трансфузии донорских эритроцитов – увеличение доставки кислорода тканям. Абсолютным показанием к трансфузии эритроцитарной массы при лечении ОЛЛ является снижение уровня гемоглобина менее 70 г/л и гематокрита менее 21%. Наличие клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия, одышка) также является показанием к трансфузии уже при уровне гемоглобина менее 80г/л и гематокрита менее 25%. При развитии инфекции эритроцитарная масса переливается при уровне гемоглобина ниже 100 г/л. Доза переливаемой эритроцитарной массы составляет 10 мл/кг. Препараты компонентов крови должны быть максимально обеднены лейкоцитами. Цитомегаловирус-негативным реципиентам необходимо обеспечить переливание цитомегаловирус-негативных компонентов крови.

Причиной тромбоцитопении при ОЛЛ являются побочные эффекты цитостатической терапии или замещение костного мозга лейкемическим клоном. Кроме того, тромбоцитопения может быть следствием побочного действия сопутствующей терапии или проявлением ДВС. С целью коррекции тромбоцитопении проводятся трансфузии тромбоцитарной массы. Следует

разграничивать два понятия – профилактические и терапевтические трансфузии тромбоцитов. Под профилактическими трансфузиями понимается введение донорских тромбоцитов для предотвращения кровотечений, в то время как терапевтические трансфузии проводятся пациентам, уже имеющим клинически выраженное кровотечение. Более эффективны профилактические трансфузии. Уровень тромбоцитов в крови пациента, служащий сигналом для начала профилактических трансфузий, должен быть достаточно «высоким», чтобы предотвратить развитие клинически значимых кровотечений (особенно кровоизлияний в головной мозг).

Показанием для профилактической трансфузии тромбоцитов у клинически стабильного пациента без признаков инфекции и геморрагий является падение тромбоцитов крови менее $15-20 \times 10^9/\text{л}$. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг веса (4-6 доз на $1,5 \text{ м}^2$ площади поверхности тела), при этом в одной дозе тромбомассы (приготовленной от одного донора на сепараторе) должно содержаться $0,5-0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В случае бактериального сепсиса в период индуцированной аплазии кроветворения, а также при наличии геморрагического синдрома, трансфузия донорских тромбоцитов показана при снижении их уровня менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$. При необходимости выполнения пациенту инвазивных манипуляций уровень тромбоцитов крови должен поддерживаться не менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

Важным правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём сепарации. Использование для онкогематологических пациентов тромбоцитов, полученных путём старого плазмафереза на мешках и от многих доноров является абсолютно недопустимым, так эффективность такой трансфузии тромбоцитов чрезвычайно мала, а риск осложнений резко возрастает.

Список используемой литературы

1. Климкович, Н.Н. Неотложные состояния в детской клинической гематологии / Н.Н. Климкович, Т.И. Козарезова, С.Н. Козарезов // Учебно-методическое пособие. – Минск, БелМАПО, 2019. – 50 с.
2. Новикова, И.А. Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие / И.А. Новикова, С.А. Ходулева. – М. : Вышэйшая школа, 2013. – 445 с.
3. Практическое руководство по детским болезням / А.Г. Румянцев [и др.] // Практическое пособие. - Москва. Медпрактика, 2004.-Т. IV. -792 с.
4. Протокол ALL-MB-2015 // Кооперативная группа Москва-Берлин по исследованию острого лимфобластного лейкоза у детей, 2015г.-146с.
5. Ходулева С.А. Оценка гепатотоксичности этапа индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей/ С.А. Ходулева, И.П. Ромашевская // «Медико-биологические проблемы жизнедеятельности», научно-практический журнал. - № 2(22). - 2019. - С. 112 – 116.
6. Шарипова, Д.С. Химоиндуцированная полинейропатия у детей с онкологической патологией / Д.С. Шарипова, М.Г. Смирнов. Педиатрический вестник южного Урала. – 2016.-№1.- С.53-61.
7. Gupta, A. Tumor Lysis Syndrome / A.Gupta, J.A.Moore // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4(6). – P.895.
8. Clinical manifestation of hereditary thrombophilia in children /S.Hoduleva, A.Silin, I.Romashevskaya//HemaSphere. – 2019, vol. 3, Iss.3 (abstr. of the 24th Congress of the EHA). – Abstr. PB2426.
9. Wilson, F.P. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances / F.P.Wilson, J.N. Berns //Adv Chronic Kidney Dis. – 2014. – Vol. 1. – P. 18-26.