



ЗАГАД

ПРИКАЗ

31.05.2012 № 662

г. Минск

г. Минск

Об утверждении клинических
протоколов диагностики и лечения
отдельных гематологических заболеваний
и протоколов медицинской реабилитации
пациентов с гемофилией А и В

На основании Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 года, Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 11 августа 2011 года № 360»,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с хроническим миелолейкозом согласно приложению 1 к настоящему приказу;

клинический протокол лечения пациентов с множественной миеломой с помощью высокодозной химиотерапии с тандемной аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток согласно приложению 2 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови согласно приложению 3 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с болезнью Виллебранда согласно приложению 4 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с миелодиспластическим синдромом согласно приложению 5 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с нарушениями свертывания крови в случае получения антикоагулянтной

и В согласно приложению 7 к настоящему приказу.

2. Начальникам управлений здравоохранения областных исполнительных комитетов, председателю комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, руководителям государственных организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Республики Беларусь, руководителям ведомственных организаций здравоохранения обеспечить проведение диагностики и лечения заболеваний в соответствии с клиническими протоколами, указанными в пункте 1 настоящего приказа.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Первого заместителя Министра Пиневича Д.Л.

Министр

В.И.Жарко

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
диагностики и лечения пациентов в возрасте старше 18 лет
с миелодиспластическим синдромом

ГЛАВА 1
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с заболеванием «миелодиспластический синдром» (далее-МДС) предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения.

2. Возрастная категория: взрослое население.

3. Наименование нозологической формы заболевания (шифр по МКБ-10): миелодиспластический синдром – С92.1;

4. Определение: МДС – группа биологически и клинически гетерогенных клональных заболеваний, характеризующихся неэффективным гемопоэзом и цитопенией в периферической крови вследствие повышения апоптотической активности гемопоэтических предшественников с тенденцией к развитию костно-мозговой недостаточности или острого миелобластного лейкоза.

ГЛАВА 2
КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

5. Классификация МДС, принятая Всемирной организацией здравоохранения (далее-ВОЗ) в 2008 году базируется на цитоморфологических, кариотипических и клинических признаках заболевания.

Классификация миелодиспластических синдромов

Вариант МДС	ПК	КМ
Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией (RCUD)	Однолинейная цитопения или бицитопения	Однолинейная дисплазия:
Рефрактерная анемия (RA)	Бластные клетки до 1%	$\geq 10\%$ клеток одной из миелоидных линий
Рефрактерная нейтропения (RN)		$< 5\%$ бластов
		$< 15\%$ эритроидных предшественников являются кольцевыми сидеробластами

Рефрактерная тромбоцитопения (RT)		
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (RARS)	Анемия Бласты отсутствуют	$\geq 15\%$ эритроидных клеток являются кольцевыми сидеробластами Дисплазия только клеток эритроидного ряда $< 5\%$ бластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (RCMD)	Моно-, би- или панцитопения Бластные клетки до 1% Палочки Ауэра отсутствуют $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$ моноцитов	Дисплазия в $\geq 10\%$ клеток двух или более линий миелопоэза (нейтрофилы и/или эритроидные предшественники и/или мегакариоциты) $< 5\%$ бластов Отсутствие палочек Ауэра $\pm 15\%$ кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (RAEB-I)	Моно-, би- или панцитопения $< 5\%$ бластов Палочки Ауэра отсутствуют $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$ моноцитов	Однолинейная или мультилинейная дисплазия 5 - 9 % бластов Отсутствие палочек Ауэра
Рефрактерная анемия с избытком бластов-2 (RAEB-II)	Моно-, би- или панцитопения 5 – 19% бластов Палочки Ауэра \pm $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$ моноцитов	Однолинейная или мультилинейная дисплазия 10-19 % бластов Палочки Ауэра \pm
Миелодиспластический синдром неклассифицируемый (MDS-u)	Цитопении Бластные клетки до 1%	Дисплазия в $< 10\%$ клеток одной или более линий миелопоэза при наличии цитогенетической аномалии, считающейся предполагаемым доказательством для установления диагноза МДС * $< 5\%$ бластов
МДС, ассоциированный с изолированной del(5q)	Анемия Количество тромбоцитов обычно в норме или повышено Бластные клетки до	Нормальное или увеличенное количество мегакариоцитов с гиподольчатыми ядрами $< 5\%$ бластов Отсутствие палочек Ауэра Изолированная цитогенетическая

	1%	аномалия del(5q)
МДС детского возраста (рефрактерная цитопения детского возраста)	Персистирующая моно-, би- или панцитопения < 2 % бластов	Дисплазия двух или более линий миелопоэза (нейтрофилы и/или эритроидные предшественники и/или мегакарициты); < 5% бластов; цитогенетические аномалии*

*- хромосомные аномалии, которые рассматривают как предполагаемое свидетельство наличия МДС при стойкой цитопении неопределенного происхождения и при отсутствии абсолютных морфологических критериев МДС:

несбалансированные аномалии: - 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 аномалии: 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); inv(3)(q21q26.2); t(6;9)(p23;q34);

сложный кариотип (3 или более хромосомных аномалий) с вовлечением вышеупомянутых нарушений.

ГЛАВА 3 КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА МДС

6. Предварительные критерии (А).

6.1. Стабильная цитопения по ≥ 1 из следующих клеточных линий:

эритроидной (уровень гемоглобина < 110 г/л);

нейтрофильной (количество нейтрофилов < $1,5 \times 10^9$ /л);

мегакариоцитарной (количество тромбоцитов < 100×10^9 /л).

6.2. Исключение других гематологических и негематологических заболеваний – причин цитопении/дисплазии.

7. МДС-ассоциированные критерии (В).

7.1. Дисплазия в $\geq 10\%$ клеток эритроидной, нейтрофильной или мегакариоцитарной клеточных линиях костного мозга, либо наличие > 15% кольцевых сидеробластов.

7.2. От 5 до 19% бластных клеток в костном мозге.

7.3. Типичные хромосомные абберации по результатам стандартного цитологического исследования или флюоресцентной гибридизации in situ (+8, -7, 5q-, 20q- и др. согласно классификации)

8. Вспомогательные критерии (С) (для пациентов, имеющих критерии А, но не имеющих критерии В).

8.1. Аномальный иммунный фенотип эритроидных или миелоидных клеток костного мозга, указывающий на их клональное происхождение (по результатам проточной цитометрии).

8.2. Молекулярно-генетические признаки наличия клональной клеточной популяции в костном мозге (по результатам HUMARA исследова-

ния или биологического микроциркулирования).

8.3 Значительное и стабильное снижение колониеобразующей активности костного мозга и/или периферической крови.

Диагноз устанавливается при наличии 2 предварительных критериев (А) и не менее чем одного МДС-ассоциированных критериев (В). Вспомогательные критерии (С) используются при отсутствии критериев В и наличии у пациента признаков клональной миелоидной пролиферации. Критерии группы С не входят в обязательный стандарт диагностики МДС.

Диагноз «идиопатическая цитопения неопределенного значения» применяется для обозначения случаев цитопении по одной и более клеточным линиям в течение ≥ 6 месяцев при отсутствии критериев МДС и других причин цитопении. Такие пациенты должны наблюдаться и обследоваться гематологом с интервалом 1-6 месяцев.

Диагностические критерии разработаны ICWG (International Consensus Working Group), 2007 г.

Алгоритм диагностики МДС включает в себя клинические и лабораторные исследования, мультидисциплинарный подход с привлечением смежных специалистов и последовательно проводится на базе учреждений здравоохранения различного уровня с соблюдением преемственности на всех этапах. Это обусловлено полиэтиологичностью и гетерогенностью проявлений при данной патологии, стремлением к рационализации использования специального диагностического оборудования, минимизации диагностических ошибок.

Этапы диагностики МДС:

Этап	Задачи	Уровень медицинского учреждения и специалисты	Содержание
Первичного скрининга	Выявление пациентов с цитопеническими синдромами и клиническими проявлениями МДС; обоснование необходимости и направление пациентов, нуждающихся в дополнительном обследовании, на следующий этап	Районный, городской (врачи любой специальности амбулаторно - поликлинических и стационарных учреждений здравоохранения)	Анамнез (химио- или лучевая терапия в прошлом, случаи МДС/ОМЛ в семье, рецидивирующие инфекционные заболевания или геморрагический синдром) Физикальное обследование (бледность, инфекционно-воспалительные процессы, геморрагический синдром, спленомегалия) Общий анализ периферической крови, с подсчетом количества тромбоцитов, лейкоцитарной формулы. Биохимический анализ крови

			(общий белок, альбумины, глобулины, мочевины, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, сывороточное железо)
Углубленного клинико - лабораторного и инструментального обследования	Углубленное клинико-лабораторное и инструментальное обследование и выявление МДС - ассоциированных критериев; обоснование необходимости и направление пациентов на следующий этап; диспансеризация пациентов с ранее верифицированным МДС	Областной, городской (гематологические отделения, кабинеты)	<p>Общий анализ периферической крови, с подсчетом количества тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы, морфологической оценкой.</p> <p>Биохимический анализ крови (сывороточный ферритин)</p> <p>Исключение реактивной дисплазии (мегалобластная анемия в результате дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, инфицирование ВИЧ, алкоголизм, недавнее цитотоксическое лечение, солидные злокачественные новообразования): маркеры вирусных гепатитов В и С, сифилиса, вируса иммунодефицита человека, ФГДС, колоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, лимфатических узлов, щитовидной железы, рентгенография органов грудной полости.</p> <p>Аспирационная биопсия костного мозга: морфологическое исследование, иммунный фенотип, цитохимическое исследование эритрокариоцитов</p>
Дифференциальной диагностики и подбора терапии	Клинико - лабораторное и инструментальное обследование пациентов с целью дифференциальной диагностики, верификации диагноза; подбор и кор-	Областной, республиканский (гематологические отделения)	<p>Исключение реактивной дисплазии: маркеры вируса Эпштейна - Барр, цитомегаловируса, определение в сыворотке крови уровня витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.</p> <p>Определение в сыворотке крови уровня эритропоэтина</p> <p>Аспирационная биопсия костного мозга: морфологическое, цитогенети-</p>

	рекция индивидуальной программы терапии; диспансеризация пациентов с ранее верифицированным МДС; создание базы и анализ данных пациентов с МДС для изучения проблемы МДС и усовершенствования оказания медицинской помощи		ческое исследования, иммунный фенотип, цитохимическое исследование эритрокариоцитов костного мозга Билатеральная трепанобиопсия передних или задних остей подвздошных костей Молекулярно-биологический анализ Клоногенный тест
--	---	--	---

ГЛАВА 4 ПРОГНОЗ ПРИ МДС

9. Для оценки прогноза и определения тактики лечения пациентов с МДС используют международную прогностическую бальную систему (далее IPSS).

Прогностические критерии	Баллы				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Бластные клетки в костном мозге, %	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Кариотип	Хороший	Промежуточный	Плохой	-	-
Цитопении	0-1	2-3		-	-

Кариотип: хороший – нормальный, только -Y, только 20q-, только 5q-; плохой – комплекс (≥ 3 аномалий) или аномалия 7 хромосомы; промежуточный – другие аномалии.

Цитопении: уровень гемоглобина < 100 г/л; уровень нейтрофилов < $1,8 \times 10^9$ /л; уровень тромбоцитов < 100×10^9 /л.

Группа риска	Общий счет в баллах	Медиана выживаемости, лет	Эволюция в ОМЛ, лет
Низкий	0	5,7	9,4
Промежуточный 1	0,5-1,0	3,5	3,3
Промежуточный 2	1,5-2,0	1,2	1,1
Высокий	>2,5	0,4	0,2

ГЛАВА 5 КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МДС

10. Определение клинического варианта МДС имеет значение для выбора тактики лечения.

10.1. 5q-синдром: болеют преимущественно женщины, характерны вялотекущий характер заболевания, низкая вероятность трансформации в ОМЛ (10%), тяжелая макроцитарная анемия, нормальный или умеренно сниженный уровень лейкоцитов и тромбоцитов, дисплазия мегакариоцитарного ростка, отсутствие значительно повышения уровня бластных клеток в костном мозге; хороший ответ на леналидомид*.

10.2. Вторичный МДС: частота вторичного МДС нарастает в связи с успехами химиотерапии опухолей и воздействием загрязнения окружающей среды; для большинства пациентов характерны множественные хромосомные aberrации; прогноз хуже, чем при первичном МДС.

10.3. Гипопластический МДС:

до 15% случаев МДС характеризуются низкой клеточностью костного мозга при гистологическом исследовании (доля кроветворной ткани в препарате менее 30% у пациентов моложе 60 лет или менее 20% у пациентов 60 лет и старше);

дисплазия мегакариоцитов и клеток миелоидного ряда может отсутствовать;

возможны трудности в дифференциации от апластической анемии, для которой характерна более выраженная панцитопения, отсутствие типичных для МДС хромосомных aberrаций и снижение содержания CD34+ клеток в костном мозге.

10.4. МДС с миелофиброзом: до 50% случаев всех вариантов МДС характеризуется фиброзом костного мозга (до 15% имеют выраженный фиброз); фиброз более характерен для вторичного МДС; характерны гиперклеточность костного мозга, диффузный ретикулиновый фиброз его стромы и дисплазия не менее чем в 2 клеточных линиях; в перифериче-

ской крови панцитопения, признаки клеточной дисплазии и лейкоэритробластоза; органомегалия нехарактерна; заболевание быстро прогрессирует; необходимо дифференцировать от острого мегакариобластного лейкоза, острого миелофиброза (острого панмиелоза с фиброзом), хронических миелопролиферативных заболеваний, метастатического рака, лимфом и волосатоклеточного лейкоза.

ГЛАВА 6 ЛЕЧЕНИЕ

11. Выбор терапии основан на диагнозе и группе риска по международной прогностической бальной системе (IPSS). В соответствии с международными рекомендациями для выбора терапевтической тактики пациентов с МДС подразделяют на 2 большие группы риска:

группу относительно низкого риска, включая в нее пациентов с низким и промежуточным 1 риском по системе IPSS;

группу высокого риска, включая в нее пациентов с промежуточным 2 и высоким риском по системе IPSS.

У пациентов из группы относительно низкого риска возможно применение только поддерживающей терапии либо терапии малой интенсивности. Интенсивная терапия показана пациентам группы высокого риска с учетом возраста, анамнеза заболевания, клинических проявлений, общего состояния и наличия признаков прогрессирования заболевания.

11.1. Поддерживающее лечение.

Поддерживающее лечение назначают с целью уменьшения проявлений заболевания и поддержания качества жизни. У пациентов из группы относительно низкого риска это может быть основным видом терапии.

11.1.1. Трансфузии донорских эритроцитов. Основным клиническим показанием для трансфузии донорских эритроцитов является не столько уровень гемоглобина, сколько степень адаптированности пациента к анемии.

11.1.2. Применение хелаторов железа.

Показаниями к применению хелаторов железа является переливание более 20-25 доз эритроцитарной массы, уровень сывороточного ферритина более 2500 мкг/л, наличие дисфункции сердца (аритмия, сердечная недостаточность) и поражения печени.

Дефероксамин применяют в дозе 30-40 мг/кг в виде 12 часовых подкожных инфузий 5-7 раз в неделю (ночью). Дозу лекарственного средства снижают до 25 мг/кг при уровне ферритина < 2000 мкг/л. Необходимы контроль функции почек, аудиометрия и офтальмологический контроль до начала терапии и ежегодно на фоне ее проведения.

11.1.3. Трансфузии донорских тромбоцитов в стандартных дозиров-

ках показаны пациентам с глубокой тромбоцитопенией и петехиально – пятнистой кровоточивостью.

11.1.4. Эмпирическая антибактериальная и противогрибковая терапия лекарственными средствами широкого спектра действия показана пациентам с фебрильной нейтропенией. Профилактический прием антибактериальных и противогрибковых лекарственных средств показан лишь пациентам с рецидивирующими инфекционными осложнениями на фоне нейтропении.

11.2. Терапия малой интенсивности.

11.2.1. Эритропоэтин применяют в качестве терапии первой линии у пациентов группы относительно низкого риска с РА и РАИБ, частота трансфузий донорских эритроцитов у которых менее 2 доз в месяц и базальный уровень эритропоэтина в сыворотке крови менее 200 МЕ/л, в дозе 10 000 Ед подкожно в сутки ежедневно (40-60 000 ЕД 1-3 раза в неделю) в течение 6 недель.

11.2.2. Филграстим (далее - Г-КСФ) назначают пациентам резистентным к монотерапии эритропоэтином в дозе 1-2 мкг/кг подкожно в сутки ежедневно или 1-3 раза в неделю (в сочетании с эритропоэтином). При отсутствии ответа на терапию в течение 2-3 месяцев её прекращают. При наличии ответа постепенно снижают дозу эритропоэтина и Г-КСФ до минимально эффективной.

Возможно монотерапия Г-КСФ у пациентов с нейтропенией и рецидивирующими или резистентными к антибиотикотерапии инфекциями. Профилактическое применение препарата не целесообразно.

11.2.3. Эпигенетическую терапию применяют у пациентов группы высокого риска, у которых невозможно применение интенсивной терапии: децитабин 20 мг/м² в сутки внутривенно 5 дней ежемесячно 4-6 курсов.

11.2.4. Иммуносупрессивную терапию применяют преимущественно у пациентов с гипопластическим вариантом МДС.

Антитимоцитарный глобулин (далее-АТГ) 40 мг/кг в сутки внутривенно 4 дня.

Циклоспорин А в дозе 1-5 мг/кг/день в 2 приема не менее 6 месяцев. Дозу корректируют в соответствии с концентрацией препарата в сыворотке крови (не выше 400 мкг/мл), уровнем артериального давления, функциональным состоянием печени и почек.

11.2.5. Пациентам с РАИБ-1 и РАИБ-2, гипопластическим вариантом МДС показан мелфалан в дозе 2 мг/сутки перорально до получения клинико-гематологического эффекта.

11.3. Интенсивная терапия.

11.3.1. Пациентам группы высокого риска в возрасте менее 60 лет показано применение терапии индукции ремиссии острого миелобластно-

го лейкоза.

11.3.2. Высоккодозная химиотерапия с трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток показана всем пациентам с МДС в возрасте менее 60 лет при наличии HLA-идентичного родственного донора.

11.3.3. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении первичных МДС

Категории	Критерии
Полная ремиссия	В костном мозге $\leq 5\%$ бластов, нормальное созревание всех клеточных линий, возможно наличие морфологических признаков дисплазии В периферической крови: $Hb \geq 110$ г/л, тромбоциты $\geq 100 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы $\geq 1,0 \cdot 10^9$ /л, нет бластных клеток
Частичная ремиссия	Критерии полной ремиссии, при этом количество бластных клеток в костном мозге $> 5\%$, но уменьшено на $\geq 50\%$ относительно первоначального значения Клеточность и морфология значения не имеют
Стабилизация	Отсутствие клинических и лабораторных признаков прогрессирования в течение ≥ 8 недель
Прогрессирование заболевания	Увеличение количества бластных клеток в костном мозге на $\geq 50\%$ и любой из следующих критериев: снижение на $\geq 50\%$ от максимально достигнутого во время лечения количества гранулоцитов или тромбоцитов, а также Hb на ≥ 20 г/л или наличие трансфузионной зависимости
Отсутствие ответа на лечение	Летальный исход во время лечения или прогрессирование заболевания, характеризующееся углублением цитопении, увеличением процента бластных клеток в костном мозге, трансформацией в более неблагоприятный вариант МДС или острый лейкоз
Рецидив после полной или частичной ремиссии	Любой признак из следующих: повышение количества бластных клеток в костном мозге на $\geq 50\%$ от минимального во время ремиссии, уменьшение абсолютного числа гранулоцитов, тромбоцитов, снижение концентрации Hb на ≥ 15 г/л или появление трансфузионной зависимости
Цитогенетический ответ	Полный: отсутствие обнаруживаемых ранее и новых хромосомных аномалий Частичный: сокращение количества клеток, имеющих хромосомные аномалии на $\geq 50\%$
Гематологический ответ (длительность должна быть не менее 8 недель)	Эритроциты (начальная концентрация $Hb < 110$ г/л): повышение Hb на ≥ 15 г/л и сокращение числа трансфузий эритроцитов до 4 за 8 недель по сравнению с дотерапевтическим периодом или только сокращение гемотрансфузионной зависимости при начальных значениях $Hb \leq 90$ г/л. Тромбоциты (начальное количество $< 100 \cdot 10^9$ /л): абсолют-

	<p>ный прирост числа тромбоцитов $\geq 30 \cdot 10^9/\text{л}$ при начальном значении $> 20 \cdot 10^9/\text{л}$, а также увеличение количества тромбоцитов на 100 % или $\geq 20 \cdot 10^9/\text{л}$ при начальном значении $< 20 \cdot 10^9/\text{л}$.</p> <p>Гранулоциты (начальное количество $< 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$): прирост на 100 % и абсолютное количество $\geq 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$</p>
Гематологическое прогрессирование или рецидив	<p>Любой из следующих критериев: снижение на ≥ 50 % от максимального уровня, достигнутого в результате терапии, количества гранулоцитов или тромбоцитов, а также $\text{Hb} \geq 15$ г/л или усугубление трансфузионной зависимости</p>