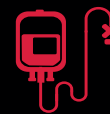




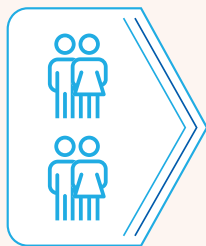
# СПРАВОЧНИК ПО ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ (В ТАБЛИЦАХ)

Под ред. Е.Н. Паровичниковой  
2-е издание. 2024 г.



# ДИФФУЗНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (ДВКЛ) – СТРЕМИТЕЛЬНОЕ И АГРЕССИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ<sup>1,2</sup>

**Цель терапии ДВКЛ** – достижение излечения или длительной полной ремиссии в результате первой линии терапии<sup>2-4</sup>



В среднем у **4** из **10** пациентов после R-CHOP в 1-й линии терапии развивается **ранний рецидив** или наблюдается **химиорефрактерность**<sup>3,5,6</sup>

**Повышение эффективности терапии первой линии** у пациентов высокого риска развития рецидива – **важная стратегия** на пути достижения цели терапии ДВКЛ<sup>2</sup>

ДВКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; R-CHOP – ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон.

1. Г.С. Тумян, Клиническая онкогематология. 2022;15(3):213–31; 2. Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная, Современная Онкология. 2023;25(2):178–184; 3. L.Sehn, N Engl J Med 2021; 384:842-858; 4. S.Ekberg et al., British Journal of Cancer volume 127, pag-es1642–1649 (2022); 5. Maurer MJ, et al. J Clin Oncol 2014;32: 1066–73; 6. Sarkozy C & Sehn LH. Best Pract Res Clin Haematol 2018;31:209–16.

# СПРАВОЧНИК ПО ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ (В ТАБЛИЦАХ)

Под ред. Е.Н. Паровичниковой  
2-е издание. 2024 г.

**ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ»  
МИНЗДРАВА РОССИИ**

**ЖУРНАЛ «ГЕМАТОЛОГИЯ  
И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ»**

**НАЦИОНАЛЬНОЕ  
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО**

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский  
центр гематологии»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

e-mail: [troitskaya.v@blood.ru](mailto:troitskaya.v@blood.ru)

Корректура — Зелексон Л.А.  
Верстка — ООО «ВЦИ»

Издательство: ООО «НЭИКОН ИСП»,  
115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4,  
стр. 5, офис 2.4  
тел./факс: +7(499)754-99-94  
<https://neicon.ru/>

Отпечатано в ООО «БЕАН»  
603003, Нижний Новгород,  
ул. Баррикад, д. 1, корп. 5

Тираж: 2000 экз.  
Подписано в печать: 14.03.2024

© ФГБУ НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ  
МИНЗДРАВА РОССИИ, 2020

Научный редактор — д.м.н. Паровичникова Елена Николаевна

Ответственный редактор — д.м.н. Троицкая Вера Витальевна

Технический редактор — к.б.н. Тихомиров Дмитрий Сергеевич

## СОСТАВИТЕЛИ:

Абрамова Анастасия Владимировна  
Алешина Ольга Александровна  
Аль-Ради Любовь Саттаровна  
Габеева Нэлли Георгиевна  
Галстян Геннадий Мартинович  
Гапонова Татьяна Владимировна  
Гилязитдинова Елена Александровна  
Горенкова Лилия Гамилевна  
Грачев Александр Евгеньевич  
Двирнык Валентина Николаевна  
Демидов Виктор Петрович  
Димитриева Оксана Сергеевна  
Дорохина Елена Игоревна  
Дроков Михаил Юрьевич  
Дрокова Дарья Геннадьевна  
Егорова Елена Константиновна  
Захарько Екатерина Игоревна  
Звонков Евгений Евгеньевич

Зозуля Надежда Ивановна  
Камельских Денис Владимирович  
Карпова Ирина Владимировна  
Ковригина Алла Михайловна  
Королева Дарья Александровна  
Котова Екатерина Сергеевна  
Кохно Алина Владимировна  
Латышев Виталий Дмитриевич  
Лукина Елена Алексеевна  
Лукьянова Ирина Анатольевна  
Мангасарова Яна Константиновна  
Марголин Олег Викторович  
Меликян Анаит Левоновна  
Менделеева Лариса Павловна  
Михайлова Елена Алексеевна  
Моисеева Татьяна Николаевна  
Накастоев Ислам Мухарбекович  
Немченко Ирина Семеновна

Нестерова Екатерина Сергеевна  
Пискунова Инга Самвеловна  
Пономарев Родион Викторович  
Пустовая Елена Игоревна  
Рехтина Ирина Германовна  
Рыбкина Елена Брониславовна  
Семенова Арина Аркадьевна  
Смольянинова Анна Константиновна  
Соловьев Максим Валерьевич  
Соловьева Майя Валерьевна  
Суборцева Ирина Николаевна  
Сысоева Елена Павловна  
Теляшов Максим Александрович  
Туполева Татьяна Алексеевна  
Туркина Анна Григорьевна  
Фидарова Залина Таймуразовна  
Челышева Екатерина Юрьевна  
Шухов Олег Александрович

# Оглавление

<b>Глава I</b>	
<b>Общие вопросы</b>	
8	Оценка общего состояния онкологических больных по индексу Карновского (0–100%) или шкале ECOG-ВОЗ (0–4 балла)
9	Расчет индекса массы тела (ИМТ)
10	Критерии и степени осложнений
17	Шкала оценки кровоточивости
20	Алгоритм диагностики социально значимых инфекций у больных заболеваниями системы крови
<b>Глава II</b>	
<b>Неопухольевые заболевания системы крови</b>	
22	Иммунная тромбоцитопения (ИТП)
24	Болезнь Гоше
25	Анемии. Дифференциальная лабораторная диагностика
26	Железодефицитная анемия (ЖДА)
27	$V_{12}$ -дефицитная анемия
28	Фолиеводефицитная анемия
29	Гемолитические анемии (ГА)
30	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)
32	Апластические анемии (АА). Классификация
33	Приобретенная апластическая анемия (АА)
37	Острые порфирии
39	Антифосфолипидный синдром (АФС)
40	Прямые оральные антикоагулянты
41	Низкомолекулярные гепарины
42	Болезнь Виллебранда
44	Гемофилия А, ингибиторная форма
46	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) II типа
47	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа (ГИТ II)
48	Болезнь Кастлемана (БК). Классификация
49	Мультицентрическая болезнь Кастлемана (МБК)
50	Болезнь Кастлемана (БК). Клинико-лабораторные показатели различных вариантов
<b>Глава III</b>	
<b>Миелодиспластические заболевания системы крови</b>	
52	Хронические миелопролиферативные неоплазии (заболевания)
53	Хронический миелолейкоз (ХМЛ)
58	Определение возможности отмены терапии ИТК и наблюдения пациентов с ХМЛ в ремиссии без лечения (РБЛ)
59	Истинная полицитемия (ИП)
61	Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)
63	Первичный миелофиброз (ПМФ)
67	Критерии ответа при лечении первичного миелофиброза
68	Мастоцитоз
69	Системный мастоцитоз (СМ)
72	Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования (МДС/МПН)
74	Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)
77	Миелодиспластические синдромы (МДС). Классификация ВОЗ 2017
79	Миелодиспластические синдромы (МДС). Классификация ВОЗ 2022
80	Миелодиспластические новообразования взрослых
81	Миелодиспластические новообразования и миелодиспластические/

- миелопролиферативные новообразования (МДС и МДС/МПН)
- 83 Миелодиспластические синдромы (МДС). Пересмотренная шкала оценки прогноза IPSS-R
- 84 Миелодиспластические синдромы (МДС). Молекулярная международная шкала прогноза (IPSS-M)
- 86 Линейно-ассоциированные и специфические антигены
- 87 Цитохимическая характеристика бластных клеток
- 88 Миелоидные опухолевые заболевания
- 89 Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ). Классификация ВОЗ 2017
- 90 Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ). Классификация ВОЗ 2022
- 91 Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), связанные с миелодисплазией
- 92 Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) с моноцитарной линией дифференцировки
- 93 Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ). Особенности диагностики отдельных форм
- 94 Генетическая стратификация риска ОМЛ (ELN 2017)
- 95 Генетическая стратификация риска ОМЛ (ELN 2022)
- 96 Острые миелоидные лейкозы. Критерии эффективности терапии (ELN 2017)
- 98 Вторичные миелоидные новообразования
- 99 Миелоидные новообразования с генетической предрасположенностью
- 101 Классификация миелоидных/лимфоидных новообразований с эозинофилией (ВОЗ 2022)
- 102 Гены рецепторов тирозинкиназ: локализация, варианты перестроек, методы диагностики
- 103 Алгоритм верификации нозологических форм клональных новообразований с эозинофилией
- 104 Острые лейкозы неопределенной линейности
- 105 Опухоли из плазматоидных дендритных клеток

## Глава IV

### Лимфоидные неоплазии

- 107 Сопоставление классификационных схем В-клеточных лимфоидных пролифераций/лимфом
- 111 Зрелые В-клеточные лимфомы

- 112 Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)
- 117 Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС
- 118 Лимфома Беркитта (ЛБ)
- 120 Фолликулярная лимфома
- 122 Лимфома из клеток мантии (ЛКМ)
- 123 Лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ)
- 124 В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ)/лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ)
- 126 Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ)
- 129 Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ, WM)
- 132 Моноклональная гаммапатия и множественная миелома
- 133 Множественная миелома (ММ)
- 138 Солитарная плазмоцитома
- 140 Системный AL-амилоидоз
- 142 AL-амилоидоз. Критерии ответа на терапию
- 143 Сопоставление классификационных схем Т- и НК-клеточных лимфоидных пролифераций/лимфом
- 146 Зрелые Т-клеточные лимфомы. Иммунофенотипический профиль
- 147 Т-клеточные лимфомы. Международный прогностический индекс и его модификации
- 148 Грибовидный микоз/синдром Сезари
- 149 Первичные лимфомы кожи, отличные от грибовидного микоза/синдрома Сезари
- 150 Кожные лимфомы. Критерии ответа на терапию
- 151 Лимфома Ходжкина
- 155 Лимфобластные лимфомы
- 156 Острый лимфобластный лейкоз/лимфома
- 157 Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)

## Глава V

- 161 Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

## Глава VI

- 177 Трансфузиология

ГЛАВА I

# Общие вопросы



## Оценка общего состояния онкологических больных по индексу Карновского (0–100%) или шкале ECOG-ВОЗ (0–4 балла)

Индекс Карновского	Активность, %	Шкала ECOG-ВОЗ	Баллы
Состояние нормальное, жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лёжа	2
Нуждается иногда в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т. ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20		
Умиравший	10		

**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ**

**8**

## Расчет индекса массы тела (ИМТ)

$$\text{Индекс массы тела} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (метры)}$$

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16–18,5	Недостаточная (дефицит) массы тела
18,5–25	Норма
25–30	Избыточная масса тела (предожирение)
30–35	Ожирение первой степени
35–40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени

# Критерии и степени осложнений (1)

Степень	Параметры	0	1	2	3	4
Лейкопения	Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) Гранулоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$\geq 4,0$ $\geq 2,0$ $\geq 2,0$	3,0–3,9 1,5–1,9 1,5–1,9	2,0–2,9 1,0–1,4 1,0–1,4	1,0–1,9 0,5–0,9 0,5–0,9	$< 1,0$ $< 0,5$ $< 0,5$
Тромбоцитопения	Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Норма	75,0 — норма	50,0–74,9	25,0–49,9	$< 25,0$
Анемия	Гемоглобин (г/л)	Норма	100 — норма	80–100	65–79	$< 65$
Метаболические нарушения	Гипергликемия (ммоль/л)	$< 6,4$	6,4–8,8	8,9–13,8	13,8–27,6	$> 27,6$
	Гипогликемия (ммоль/л)	$> 3,5$	3–3,5	2,2–3	1,7–2,2	$< 1,7$
	Амилаза	Норма	$< 1,5$ нормы	1,5–2 нормы	2,1–5 норм	$> 5,1$ нормы
	Гиперкальциемия (ммоль/л)	$\leq 2,65$	2,66–2,88	2,89–3,13	3,14–3,36	$\geq 3,37$
	Гипокальциемия (ммоль/л)	$> 2,2$	1,95–2,2	1,75–1,94	1,51–1,74	$\leq 1,50$
	Гипомагниемия (ммоль/л)	$> 0,70$	0,60–0,70	0,45–0,6	0,30–0,40	$\leq 0,25$
Коагулологические нарушения	Фибриноген	Норма	0,99–0,75 нормы	0,74–0,5 нормы	0,49–0,25 нормы	$\leq 0,24$ нормы
	Протромбиновое время	Норма	1,01–1,25 нормы	1,26–1,50 нормы	1,51–2 нормы	$> 2$ нормы
	АЧТВ	Норма	1,01–1,66 нормы	1,67–2,33 нормы	2,34–3 нормы	$> 3$ нормы

## Критерии и степени осложнений (2)

Степень	Параметры	0	1	2	3	4
ЖКТ	Тошнота	Нет	Незначительно мешает приёму пищи	Значительно препятствует приёму пищи	Делает невозможным приём пищи	— — — —
	Рвота	Нет	Однократно за 24 часа	2–5 раз за 24 часа	6–10 раз за 24 часа	>10 раз за 24 часа или требуется парентеральное питание
	Диарея	Нет	Стул 2–3 раза в сутки, несмотря на проводимую профилактику	Стул 4–6 раз в сутки или стул в ночное время, умеренные схваткообразные боли	Стул 7–9 раз в сутки или недержание кала, выраженные схваткообразные боли	Стул >10 раз в сутки, или мелена, или необходимость парентерального питания
	Стоматит	Нет	Безболезненные язвы, гиперемия, умеренная болезненность	Гиперемия, отёчность, болезненность либо язвы, но способен принимать пищу	Гиперемия, отёчность, болезненность либо язвы, не может принимать пищу	Требуется парентеральная или энтеральная поддержка
Печень	Билирубин	Норма	— — — —	<1,5 нормы	1,5–3 нормы	>3 норм
	Печёночные трансаминазы (АЛТ, АСТ)	Норма	≤2,5 нормы	2,6–5 норм	5,1–20 норм	>20 норм
	Щелочная фосфатаза	Норма	≤2,5 нормы	2,6–5 норм	5,1–20 норм	>20 норм
	Клинические признаки	Без патологии	— — — —	— — — —	прекома	печёночная кома
Вирусный гепатит должен кодироваться как «Инфекция»						

## Критерии и степени осложнений (3)

Степень	Параметры	0	1	2	3	4
Сердечно-сосудистая система	Нарушения ритма	Нет	Бессимптомные, преходящие нарушения ритма, не требующие терапии	Рецидивирующие или персистирующие нарушения ритма, не требующие терапии	Требуется терапия	Нарушения ритма, требующие мониторинга, либо гипотензия, либо желудочковая тахикардия или фибрилляция
	Сердечные функции	Нет	Бессимптомное снижение фракции выброса менее чем на 20%	Бессимптомное снижение фракции выброса более чем на 20%	Начальная сердечная недостаточность, чувствительная к терапии	Тяжёлая или рефрактерная сердечная недостаточность
	Ишемия миокарда	Нет	Неспецифическое сглаживание зубца Т	Бессимптомные изменения сегмента ST и зубца Т по типу ишемических	Стенокардия без признаков инфаркта	Острый инфаркт миокарда
	Перикард	Нет	Бессимптомный перикардальный выпот, не требующий вмешательства	Перикардит (шум трения перикарда, боль в грудной клетке, изменения на ЭКГ)	Клинически значимый плевральный выпот, требующий дренирования	Тампонада сердца, требуется дренирование по экстренным показаниям
Артериальное давление	Гипертензия	Нет	Бессимптомное, преходящее повышение >20 мм рт. ст. (дАД) либо впервые >150/100 мм рт. ст. Терапия не требуется	Рецидивирующее или персистирующее повышение >20 мм рт. ст. (дАД) либо впервые >150/100 мм рт. ст. Терапия не требуется	Требуется терапия	Гипертонический криз
	Гипотензия	Нет	Изменения, не требующие терапии (в т. ч. преходящая ортостатическая гипотензия)	Требуется инфузионная нагрузка или другая терапия, но не госпитализация	Требуется госпитализация и специфическая терапия; разрешение в течение 48 часов	Требуется госпитализация и специфическая терапия > чем на 48 часов

## Критерии и степени осложнений (4)

Степень	Параметры	0	1	2	3	4
Мочеполовая система	Креатинин	Норма	<1,5 нормы	1,5–3 нормы	3, 1–6 норм	>6 норм
	Протеинурия (г/л)	Нет	<0,3	0,3–1	>1	Нефротический синдром
	Гематурия	Нет	Микро-	Макро-, без сгустков	Макро-, со сгустками	Требуются трансфузии
	Азот мочевины	<1,5 нормы	1,5–2,5 нормы	2,6–5 норм	5, 1–10 норм	>10 норм
	<p>1. Инфекции мочевыводящих путей следует кодировать как «Инфекции», не «Мочеполовая система»                  2. Гематурия, причиной которой является тромбоцитопения, должна кодироваться как «Геморрагический синдром», не «Мочеполовая система»</p>					
Дыхательная система	----	Без патологии	Без симптомов, отклонения от нормы в лёгочных тестах	Одышка или снижение толерантности к физическим нагрузкам	Одышка при привычных нагрузках	Одышка в покое
	<p>Пневмонию следует расценивать как инфекцию, а не проявление лёгочной токсичности, кроме тех случаев, когда снижение дыхательных функций доказанно является результатом проведённого лечения</p>					

## Критерии и степени осложнений (5)

Степень	0	1	2	3	4
Кожные покровы	Нет	Редкая макулярная или папулёзная сыпь/эритема, без симптомов	Редкая макулярная или папулёзная сыпь/эритема, с зудом или другими симптомами	Генерализованная макулярная, папулёзная или везикулярная сыпь, с симптомами	Экссфолиативный дерматит, язвенные дефекты
Аллергия	Нет	Преходящая сыпь, лихорадка <38,0 °С	Уртикарный дерматит, лихорадка >38,0 °С, не тяжёлый бронхоспазм	Сывороточная болезнь, бронхоспазм, требующий парентерального введения препаратов	Анафилактический шок
Флебит	Нет	Верхние конечности	Тромбофлебит, нижние конечности	Требуется госпитализация	Эмболия
Локальные изменения	Нет	Боль	Боль и отёчность, признаки воспаления или флебита	Изъязвление	Показана пластическая операция
Алопеция	Нет	Умеренное выпадение волос	Выраженное или тотальное выпадение волос	— — — —	— — — —
Повышение/снижение массы тела	<5,0%	5,0–9,9%	10,0–19,9%	>20%	— — — —

## Критерии и степени осложнений (6)

Степень		Параметры	0	1	2	3	4
Нервная система	Органы чувств	Чувствительность	Не изменена	Незначительные парестезии; потеря сухожильных рефлексов	Незначительные или умеренные парестезии; нарушение общей чувствительности	Тяжёлые нарушения общей чувствительности или парестезии, нарушающие функции организма	— — — —
		Зрение	Не изменено	— — — —	— — — —	Выраженные нарушения зрения	Слепота
		Слух	Не изменен	Субъективно не изменён, нарушения только при аудиометрии	Звон в ушах	Нарушения слуха, поддающиеся коррекции	Глухота не поддающаяся коррекции
	Двигательные функции	Движение	Без изменений	Субъективная слабость	Объективная слабость, незначительные нарушения двигательной функций	Объективная слабость, выраженные нарушения двигательной функций	Паралич
		Констипация	Нет	Незначительная	Умеренная	Выраженная	>96 часов
	Психическая сфера		Без изменений	Незначительная тревожность, подавленность	Умеренно выраженная тревожность, подавленность	Выраженная тревожность, депрессивное состояние	Суицидальные намерения

## Критерии и степени осложнений (7)

Степень	Параметры	0	1	2	3	4
Нервная система	Другие признаки		Нет	Незначительная сомноленция или ажитация	Умеренная сомноленция или ажитация	Выраженная сомноленция, ажитация, путаность сознания, дезориентация или галлюцинации
			Нет	Нарушения координации, дисдиадохокinez	Интенционный тремор, дисметрия, невнятная речь, нистагм	Локомоторная атаксия
		Головная боль	Нет	Незначительная	Умеренная либо выраженная, переходящая	Выраженная, непрекращающаяся
Геморрагический синдром	-----	Нет	Умеренный, трансфузии не требуются	Выраженный, 1–2 ЕД концентрата тромбоцитов	Выраженный, 3–4 ЕД концентрата тромбоцитов	Массивный, >4 ЕД концентрата тромбоцитов
Инфекции	-----	Нет	Незначительные, спецназначения не требуются	Средней тяжести, локализованные инфекции, требующие спецназначений	Тяжёлые системные инфекции, требующие спецназначений и уточнения источника инфекции	Жизнеугрожающие инфекции, сепсис, необходимо уточнить источник инфекции
Лихорадка без видимых очагов инфекции	-----	Нет	37,1–38 °С	38,1–40 °С	>40 °С в течение менее 24 часов	40 °С в течение более 24 часов или лихорадка с гипотензией
	1. Лихорадка, предположительно вызванная аллергической реакцией на препарат, должна кодироваться как «Аллергия» 2. Лихорадка, подозрительная в отношении инфекций, кодируется только как «Инфекция»					

# Шкала оценки кровоточивости на основании ISTH-BAT (1)

Примечания	Баллы					
	Симптомы	0	1	2	3	4
<p>Отмечается максимальное значение в клиническом симптоме. Оценивается общая сумма всех баллов</p> <p>Например: <b>Носовые кровотечения:</b> в анамнезе обращение к врачу и тампонада, отмечаем 3 = 3 балла</p> <p><b>Кожный геморрагический синдром:</b> обращение к врачу и прием транексамовой кислоты, выбираем последнее = 3 балла</p> <p>Итого: 3 балла + 3 балла = 6 баллов</p>	Носовое кровотечение	нет/ редко	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥5 раз/год и/или хотя бы 1 из эпизодов дольше 10 минут</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>обращение к врачу</li> <li>вызов бригады скорой помощи</li> <li>этамзилат натрия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>тампонада</li> <li>прижигание</li> <li>транексамовая кислота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>трансфузия компонентов крови</li> <li>инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> <li>десмопрессин</li> </ul>
	Кожный геморрагический синдром	нет/ редко	<ul style="list-style-type: none"> <li>одновременное наличие ≥5 экхимозов размером более 1 см</li> <li>всегда связаны с травмой</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>спонтанные, не требующие лечения</li> <li>обращение к врачу</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>спонтанные экхимозы, длительностью более 14 дней</li> <li>транексамовая кислота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>трансфузия компонентов крови</li> <li>инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> </ul>
	Кровотечение при порезах, легких травмах	нет/ редко	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥5 в год или длительностью более 15 минут</li> <li>отсроченно возникают через 7–10 дней после травмы</li> <li>этамзилат натрия</li> </ul>	обращение к врачу	хирургический гемостаз	<ul style="list-style-type: none"> <li>трансфузия компонентов крови</li> <li>инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> <li>десмопрессин</li> </ul>
	Мышечные гематомы	нет	посттравматические, не требующие лечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>спонтанные, не требующие лечения</li> <li>обращение к врачу</li> <li>постинъекционные</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>хирургическое лечение</li> <li>транексамовая кислота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>трансфузия компонентов крови</li> <li>инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> </ul>
	Кровотечение из слизистых полости рта	нет	бывает	<ul style="list-style-type: none"> <li>обращение к врачу</li> <li>вызов бригады скорой помощи</li> <li>этамзилат натрия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>хирургический гемостаз</li> <li>транексамовая кислота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>трансфузия компонентов крови</li> <li>инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> <li>десмопрессин</li> </ul>

Fasulo M.R., Biguzzi E. et al. *J Thromb Haemost.* 2018; 16: 125–30.

# Шкала оценки кровоточивости на основании ISTH-BAT (2)

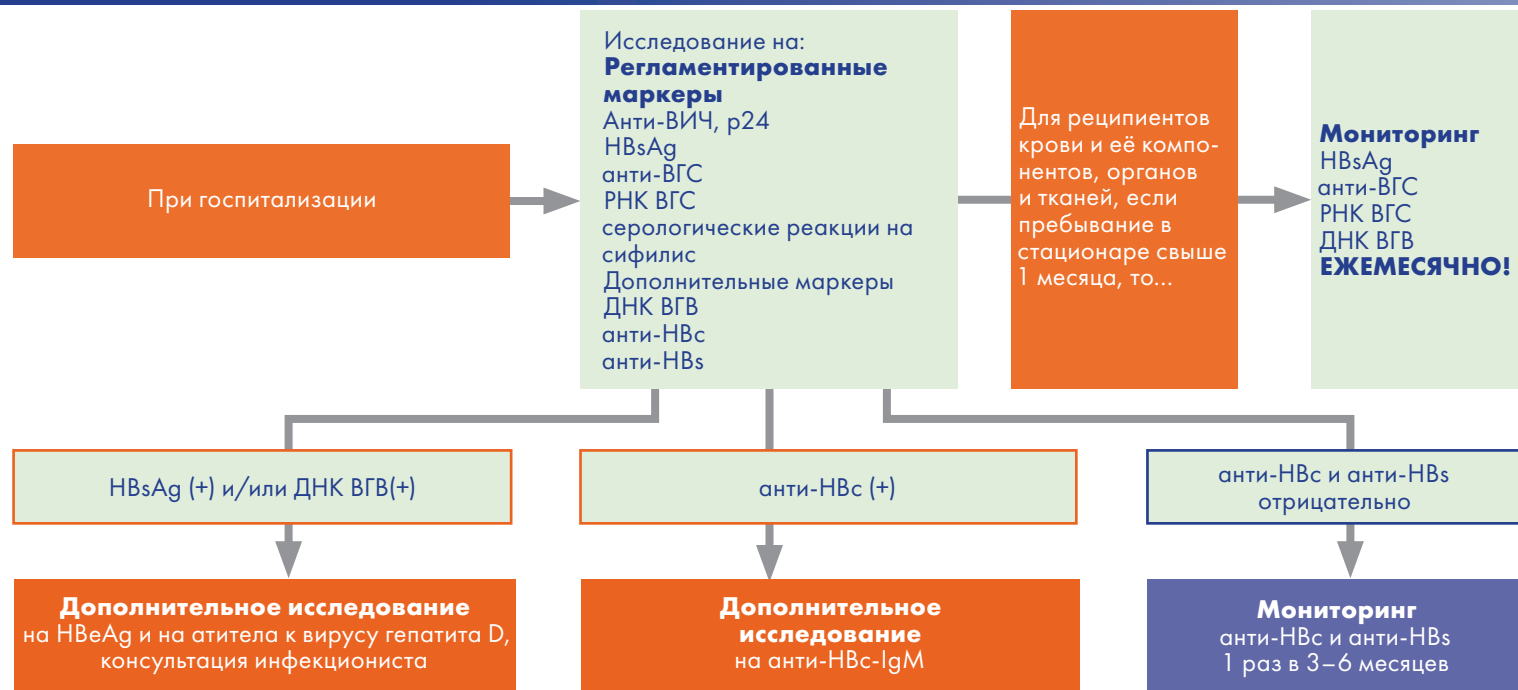
Примечания	Баллы					
	Симптомы	0	1	2	3	4
<p><b>Оценка кровоточивости</b> – сумма баллов всех клинических симптомов</p> <p>Нормальные значения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дети 0 – 2</li> <li>• мужчины 0 – 3</li> <li>• женщины 0 – 5</li> </ul> <p>Патологические значения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дети <math>\geq 3</math></li> <li>• мужчины <math>\geq 4</math></li> <li>• женщины <math>\geq 6</math></li> </ul>	Желудочно-кишечное кровотечение	нет		<ul style="list-style-type: none"> <li>• обращение к врачу</li> <li>• вызова бригады скорой помощи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• хирургический гемостаз</li> <li>• транексамовая кислота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• трансфузия компонентов крови</li> <li>• инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> <li>• десмопрессин</li> </ul>
	Гематурия	нет	не $\geq 2$ эпизодов, обследование не проводилось	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обращение к врачу</li> <li>• вызова бригады скорой помощи</li> </ul>	хирургический гемостаз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• трансфузия компонентов крови</li> <li>• инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> <li>• десмопрессин</li> </ul>
	Кровотечение при удалении зуба	нет	случалось <25% всех случаев, не требовало терапии	случалось >25% всех случаев, не требовало терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наложение швов</li> <li>• тампонада</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• трансфузия компонентов крови</li> <li>• инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> <li>• десмопрессин</li> </ul>
	Кровотечение при проведении операции	нет	случалось <25% всех случаев, не требовало терапии	случалось >25% всех случаев, не требовало терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• хирургический гемостаз и/или</li> <li>• транексамовая кислота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• трансфузия компонентов крови</li> <li>• инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> <li>• десмопрессин</li> </ul>
	Гемартрозы	нет	посттравматические, не требующие лечения	спонтанные, не требующие лечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• консультация врача</li> <li>• инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> <li>• вызов бригады скорой помощи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• хирургическое лечение</li> <li>• трансфузия компонентов крови</li> </ul>

Fasulo M.R., Biguzzi E. et al. *J Thromb Haemost.* 2018; 16: 125–30.

# Шкала оценки кровоточивости на основании ISTH-BAT (3)

Примечания	Баллы	0	1	2	3	4
	Симптомы					
<p><b>Оценка кровоточивости</b> – сумма баллов всех клинических симптомов</p> <p>Нормальные значения: • дети 0 – 2 • мужчины 0 – 3 • женщины 0 – 5</p> <p>Патологические значения: • дети <math>\geq 3</math> • мужчины <math>\geq 4</math> • женщины <math>\geq 6</math></p>	Меноррагии	нет/редко	<ul style="list-style-type: none"> <li>консультация врача</li> <li>смена прокладки чаще, чем каждые 2 часа</li> <li>длительность более 7–10 дней</li> <li>этамзилат натрия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>пропуск работы/школы <math>&gt;2</math> раз/год</li> <li>назначение ЗГТ</li> <li>транексамовая кислота</li> <li>терапия препаратами железа</li> <li>необходимость вызова бригады скорой помощи</li> </ul>	назначение комбинированной терапии: ЗГТ с транексамовой кислотой	<ul style="list-style-type: none"> <li>экстренная госпитализация</li> <li>трансфузия компонентов крови</li> <li>инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> <li>десмопрессин</li> <li>необходимость в гистероскопии, абляции эндометрия или удалении матки</li> </ul>
	Послеродовое кровотечение	нет/не было родов	назначение окситоцина локхии более 6 недель	<ul style="list-style-type: none"> <li>необходимость в неоднократных диагностических осмотрах или вызова бригады скорой помощи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>трансфузия компонентов крови</li> <li>инфузия концентратов факторов свертывания крови</li> <li>десмопрессин</li> <li>маточная баллонная тампонада</li> </ul>	хирургическое вмешательство (удаление матки, лигирование внутренней подвздошной артерии, эмболизация маточной артерии и т. д.)
	Кровоизлияния в ЦНС	нет				есть/были в анамнезе
ЗГТ–заместительная гормональная терапия						
Fasulo M.R., Biguzzi E. et al. <i>J Thromb Haemost</i> 2018; 16: 125–30.						

# Алгоритм диагностики социально значимых инфекций у больных заболеваниями системы крови



Д.С. Тихомиров, Е.Н. Игнатова, М.В. Демин и др. Диагностика вирусных инфекций в гематологии и трансфузиологии // Диагностика заболеваний системы крови. Практическое руководство / под. ред. Е.Н. Паровичниковой, И.В. Гальцевой. Москва: Практика, 2024. — С. 477–535.

СанПиН 3.3686-21 «Санитарные и эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

ГЛАВА II

# Неопухолевые заболевания системы крови



# Иммунная тромбоцитопения (ИТП)

Классификация ИТП по длительности течения заболевания		Критерии диагноза	
	Временные рамки		Критерий
впервые диагностированная	до 3 месяцев от момента установления диагноза	1	изолированная тромбоцитопения менее $100 \times 10^9 / \text{л}$ как минимум в двух последовательных анализах крови
персистирующая	от 3 до 12 месяцев от момента установления диагноза		
хроническая	более 12 месяцев от момента установления диагноза		
<p>Rodeghiero F, Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D. M., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. <i>Blood</i>. 2009; 113(11): 2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503</p> <p>Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L. Jr., Crowther M. A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. <i>Blood</i>. 2011; 117(16): 4190–207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984</p>		2	отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов
<b>Классификация ИТП по характеру и выраженности геморрагического синдрома (ВОЗ)</b>			
Степень	Характеристика	3	повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в миелограмме
0	отсутствие геморрагического синдрома		
1	петехии и экхимозы (единичные)		
2	незначительная потеря крови (гематурия, кровохарканье)		
3	выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей)		
4	тяжелая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом)	4	отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению
Provan D., Stasi R., Newland A. S. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. <i>Blood</i> . 2010; 115(2): 168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565		5	нормальные размеры селезенки
Provan D., Stasi R., Newland A. S. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. <i>Blood</i> . 2010; 115(2): 168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565		1. Provan D., Stasi R., Newland A. S. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. <i>Blood</i> . 2010; 115:168–86 2. Rodeghiero F, Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. <i>Blood</i> . 2009; 113: 2386–93	

# Иммунная тромбоцитопения (ИТП)

Группы риска		Критерии ответа на терапию	
Группа риска	Характеристика	Вариант ответа	Характеристика
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• количество тромбоцитов <math>(30-50) \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>• отсутствие кровотечений</li> <li>• отсутствие приема антикоагулянтов</li> </ul>	Полный ответ	количество тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$
Промежуточный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• количество тромбоцитов <math>(20-30) \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>• отсутствие/ минимальные кровотечения</li> <li>• отсутствие приема антикоагулянтов</li> </ul>	Ответ	количество тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение начального количества в 2 раза + отсутствие кровотечений
		Отсутствие ответа	количество тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение начального количества менее чем в 2 раза, или продолжающееся кровотечение
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• количество тромбоцитов <math>&lt;(10-20) \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>• наличие кровотечений</li> <li>• прием антикоагулянтов</li> </ul>	Время ответа	срок от начала терапии до достижения ответа или полного ответа
		Длительность ответа	время, прошедшее от достижения ответа до его потери
<p>Provan D., Stasi R., Newland A.S., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010; 115(2): 168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565</p>		<p>1. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D. M., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. Blood. 2009; 113(11): 2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503</p>	

# Болезнь Гоше

## Алгоритм диагностики



Адаптация: Mistry PK et al. Am J Hematol. 2011; 86(1): 110-15.

# Анемии

## Дифференциальная лабораторная диагностика

Вид анемии	Стандарт диагностики	Hgb	RBC	MCV	MCH	MCHC	Ret	IRF	Морфология эритроцитов	Fe	Ferr	ОЖСС	B12	B9	Bil	LDH	ОПЭ
Острая постгеморрагическая анемия	Клинический и биохимический анализ крови	↓	↓/N	N/↑	N	N	↑	↑	Без особенностей	N	N	N/↑	N	N	N	N	N
Латентный дефицит железа		N	N	N/↓	N/↓	N	N	N	Без особенностей	N	↓	↑	N	N	N	N	N
Железодефицитная анемия		↓	↓/N	↓	↓	↓	N/↑	N/↑	Гипохромия	↓	↓	↑	N	N	N	N	N/↑
Анемия хронических заболеваний		↓	↓/N	↓/N	↓/N	↓/N	↓/N	↓	Гипохромия	↓	↑	↓	N	N	N	N/↑	N
B <sub>12</sub> - и фолиеводефицитные анемии		↓	↓	↑	↑	N	↓	N/↑	Т. Жолли, кольца Кебота, базоф. пунктация, макроциты	N	N	N	↓	↓	N/↑	N/↑	N
Сидеробластная анемия	Окраска на сидеробласты в миелограмме	↓	↓/N	↓	↓	↓	↓	↓	Базоф. пунктация, т. Паппенгейма	↑	↑	N/↓	N	N	N	N	N
Аутоиммунная гемолитическая анемия (тепловая/холодовая)	Прямая проба Кумбса/определение холодовых антител	↓	↓	N/↑	↑/N	N	↑	↑	Полихроматофильные эритроциты, сфероциты, макроциты	N	N	N	N	N	↑	↑	N/↓
Механическая гемолитическая анемия	Наличие шистоцитов	↓	↓	↓	↓/N	N	↑	↑	Шистоциты, микросфероциты, фрагменты эритроцитов	N/↑	N/↑	N/↓	N	N	↑	↑	N/↓
Мембранопатии	Осмотическая резистентность эритроцитов	↓	↓	↓/N	N	N	↑	↑	Микросфероциты, овалоциты, акантоциты, стоматоциты	N/↑	N/↑	N/↓	N	N	↑	↑	↓
Гемоглобинопатии	Электрофорез фракций гемоглобина	↓/N	↓/↑	N/↓	↓/N	N	↑	↑	Пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты, т. Жолли, базоф. пунктация	N/↑	N/↑	N/↓	N	N	↑	↑	↑
Энзимопатии	Биохимический анализ эритроцитов	↓/N	↓/N	N	N	N	N/↑	N/↑	Без особенностей/ тельца Гейнца	N	N	N	N	N	N/↑	N/↑	N/↓
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Проточная цитометрия	↓	↓/N	N/↑	N	N	↑	N/↑	Полихроматофильные эритроциты, сфероциты	N	N/↓	N	N	N	N/↑	↑	N

Hgb — уровень гемоглобина; RBC — количество эритроцитов; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; Ret — количество ретикулоцитов; IRF — фракция незрелых ретикулоцитов; Fe — уровень сывороточного железа; Ferr — уровень ферритина сыворотки; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; B<sub>12</sub> — витамин B<sub>12</sub> сыворотки; B<sub>9</sub> — фолаты сыворотки; Bil — общий билирубин; LDH — активность лактатдегидрогеназы; ОПЭ — осмотическая резистентность эритроцитов; ↓ ↑ — понижение и повышение параметра; N — параметр в пределах нормы.

# Железодефицитная анемия (ЖДА)

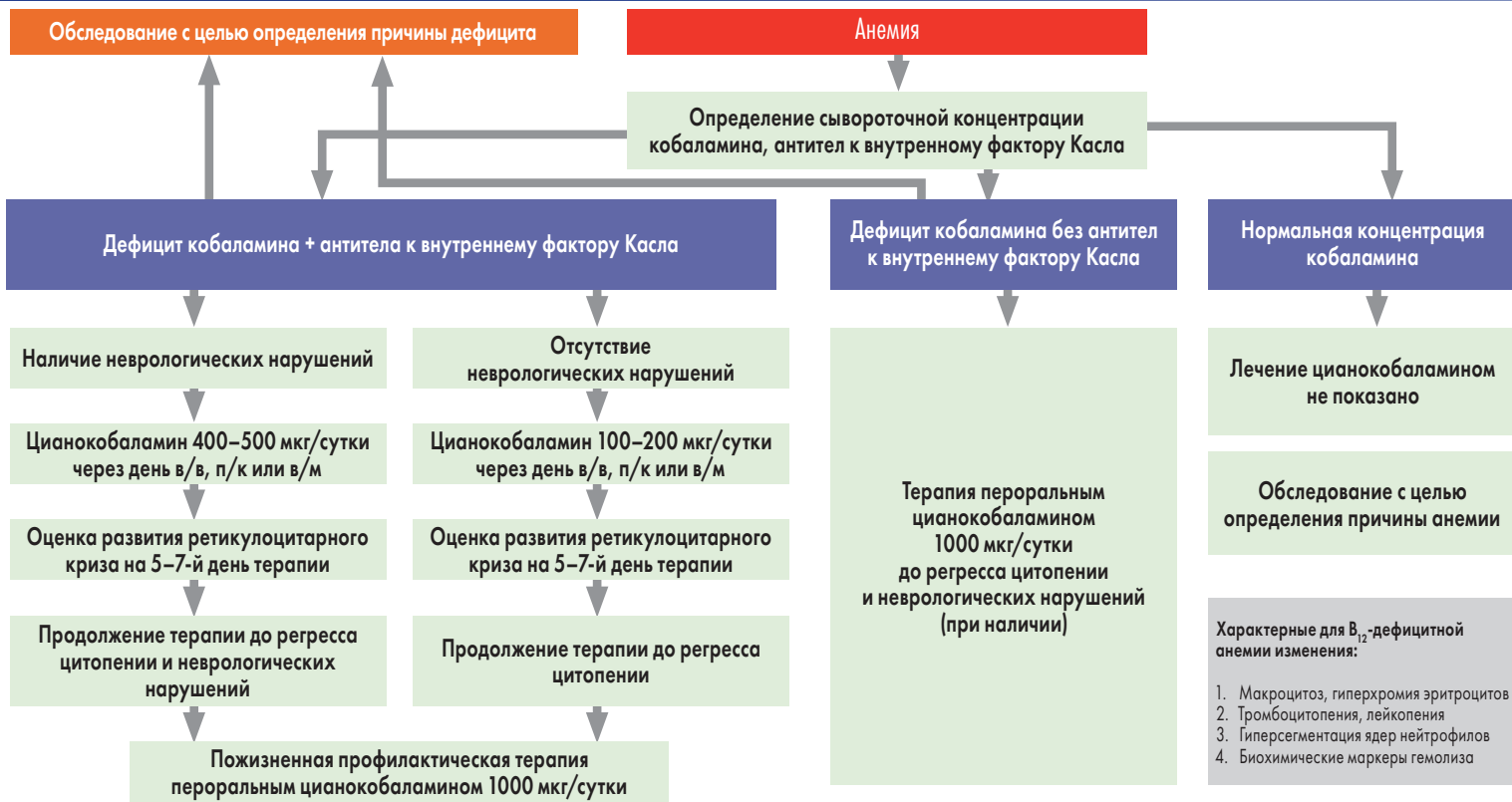
## Алгоритм диагностики и терапии



Проект Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЖДА. 2023 г.

# $V_{12}$ -дефицитная анемия

## Алгоритм диагностики и терапии



Проект Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению  $V_{12}$ -дефицитной анемии. 2023 г.

# Фолиеводефицитная анемия

## Алгоритм диагностики и терапии



# Гемолитические анемии (ГА)

## Классификация

### Наследственные/врожденные (внутренний дефект эритроцитов)

#### Мембранопатии

- нарушения состава / строения белково-липидной мембраны и работы ионных каналов, приводящих к изменению морфологии и срока жизни эритроцитов (сфероцитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз, акантоцитоз)

#### Гемоглобинопатии

- дефект скорости синтеза цепей глобина ( $\beta$ - и  $\alpha$ -талассемии)\*
- дефект первичной структуры — нестабильные гемоглобины (более 200), серповидноклеточная анемия (HbS)\*

#### Ферментопатии

- дефект энзимов гликолиза, пентозофосфатного шунта, глутатиона (глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа, пируваткиназа, гексокиназа и др.)\*

\* В скобках перечислены только самые распространенные дефекты

### Приобретенные (связаны с внешним воздействием)

#### Иммунные

- **аутоиммунные** (АИГА с тепловыми антителами, АИГА с холодными антителами)
- **аллоиммунные** (несовместимая трансфузия и гемолитическая болезнь новорожденных, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток)

#### Микроангиопатические

(тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, аГУС, васкулиты)

#### Токсические

(лекарственные, температура, яды и токсины)

#### Механические

(дефект клапана сердца, аневризмы, маршевая гемоглобинурия)

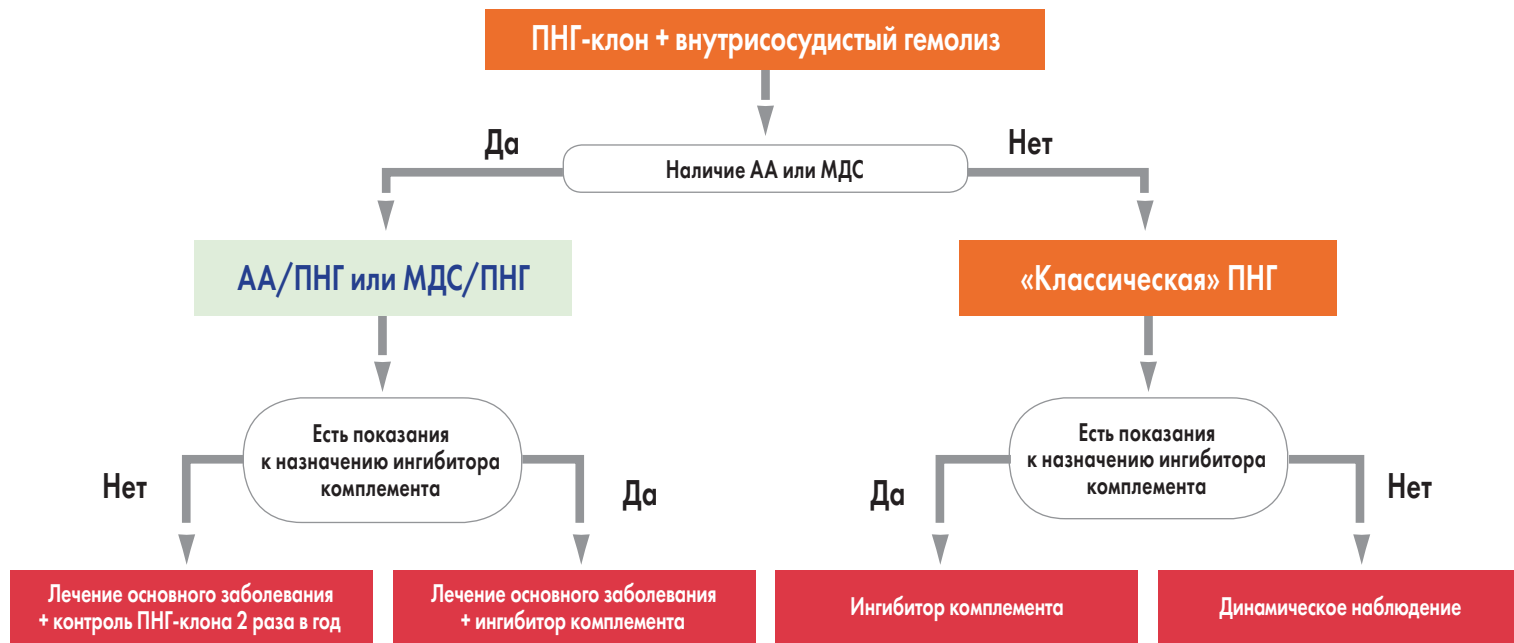
#### Инфекции

(малярия, бартоinelлез, бабезиоз, стрептококковая инфекция, сепсис)

**Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) —  
приобретенная мутация в генах белков мембранной якорной структуры**

# Пароксизмальная ночная гемоглинурия (ПНГ)

## Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами комплемента



АА — апластическая анемия  
МДС — миелодиспластический синдром

Проект Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ПНГ. 2023 г.

# Пароксизмальная ночная гемоглинурия (ПНГ)

## Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами комплемента

Гематологический ответ		Гемоглобин, г/л	Частота трансфузий эритроцитов	Комментарий
Оптимальный ответ	Полный ответ	>120	Не проводятся	
	Хороший ответ	100–120		
Субоптимальный ответ	Частичный ответ	80–100	и <2 доз за полгода	
	Малый ответ (отсутствие ответа)	<80	и/или >2 доз за полгода	

Debureaux P.-E. et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study // *Bone Marrow Transplant*. 2021. Vol. 56, № 10. P. 2600–2.

# Апластические анемии (АА)

## Классификация

Приобретенные АА	
Идиопатическая АА	Этиологический фактор не идентифицирован
Вторичная АА	Радиация
	Лекарства и токсины
	Вирусассоциированные (вирусные гепатиты, вирус Эпштейна—Барр, вирус иммунодефицита человека, парвовирус В <sub>19</sub> , у пациентов с иммунодефицитом)
	На фоне иммунных заболеваний:
	• системная красная волчанка и другие коллагенозы
	• гипогаммаглобулинемия (общая варибельная иммунная недостаточность, синдром Ниймеген, X-сцепленный лимфолиферативный синдром)
	• болезнь «трансплантат против хозяина»
	• эозинофильный фасциит
	Тимома и карцинома тимуса
	Злокачественные лимфолиферативные заболевания
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	
Беременность	
Врожденные АА	Анемия Фанкони
	Врожденный дискератоз
	Наследственная амегакариоцитарная анемия
	Синдром Швахмана—Даймонда
	Анемия Даймонда—Блекфена

Marsh et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009 Oct; 147(1): 43–70.

Gupta V. et al. Clinical relevance of cytogenetic abnormalities at diagnosis of acquired aplastic anaemia in adults *Br J Haematol.* 2006 Jul; 134(1): 95–9.

Socie et al. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2000Jan; 37(1): 91–101; Михайлова Е.А. и др., Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: эффективность повторных курсов антитимоцитарного глобулина. *Гематология и трансфузиология.* 2014; 59(4): 11–182014.

# Приобретенная апластическая анемия (АА)

## Критерии диагностики (1)

Метод исследования	Необходимые данные для дифференциальной диагностики апластической анемии	Дифференциальный диагноз
Клинический анализ крови	Трехростковая цитопения, относительный лимфоцитоз, анемия без ретикулоцитоза, макроцитоз возможен Отсутствие дисплазии нейтрофилов, аномалий тромбоцитов, бластов, больших гранулярных лимфоцитов, «волосатых» лимфоцитов	Анемии, вызванные нарушением синтеза ДНК Гипопластический вариант миелодиспластического синдрома (МДС) Острый лейкоз Лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов Лимфопролиферация, волосатоклеточный лейкоз
Морфологическое исследование пунктата костного мозга	Снижение клеточности, отсутствие бластоа (не более 1,8%), нарушение соотношения ростков кроветворения (относительный лимфоцитоз) Отсутствие мегакариоцитов Отсутствие признаков дисмиелопоэза, возможны признаки дизэритропоэза	Гипопластический МДС Острый лейкоз Лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов Лимфопролиферация
Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга	Клеточность костного мозга <25% (по отношению к возрастной норме), преобладание жирового костного мозга Очаги интенсивного кроветворения с преобладанием эритропоэза (возможны признаки дизэритропоэза), отсутствие признаков дисмиелопоэза Отсутствие фиброза стромы Отсутствие инфильтрации аномальными клетками	Гипопластический МДС Острый лейкоз Лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов Лимфопролиферация
Цитогенетическое исследование клеток костного мозга, оценка ломкости хромосом (лимфоциты периферической крови)	Хромосомные aberrации Цитогенетические клоны -7,+8, del13q, 6p-, 5q- ДЭБ-тест/проба с митомицином	Гипопластический МДС Острый лейкоз Конституциональная АА

# Приобретенная апластическая анемия (АА)

## Критерии диагностики (2)

Метод исследования	Необходимые данные для дифференциальной диагностики апластической анемии	Дифференциальный диагноз
Имунофенотипические исследования	ПНГ-клон (эритроциты CD59-, гранулоциты CD24-/Flaer-, моноциты CD14-/Flaer-) ИФТ оценка дисмиелопоэза (Объединенная шкала Ogata/Wells-A)* CD34+<1%* Определение длины теломерных участков ДНК*	Гипопластический вариант МДС Острый лейкоз Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Мониторинг анемий	V <sub>12</sub> , фолиевая кислота, обмен железа (НТЖ, ОЖСС, трансферрин, сывороточный ферритин)	Анемии, вызванные нарушением синтеза ДНК Железodefицитная анемия, вторичный гемо-сидероз
Молекулярный анализ*	Соматические мутации* Мутации в генах теломеразного комплекса* HLA-типирование для поиска донора	Гипопластический вариант МДС, острый лейкоз Цитопении, ассоциированные с клональными мутациями
Исследования на маркеры вирусных инфекций	Маркеры вирусов гепатитов В и С, активно реплицирующихся герпесвирусов (EBV, HHV6), парвовируса В19	Вирус-ассоциированная апластическая анемия
Аутоиммунный скрининг	Ревматоидный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антинуклеарный фактор	Системная красная волчанка и др. коллагенозы
*Дополнительные методы диагностики; ИФТ — иммунофенотипическая; МДС — миелодиспластический синдром; НТЖ — насыщение трансферрина железом; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки		
Camitta et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. <i>Blood</i> . 1975. Bacigalupo et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. <i>Br J Haematol</i> . 1988 Oct; 70(2): 177–82. Tuzuner, Bennett, Reference standards for bone marrow cellularity. <i>Leuk Res</i> . 1994 Aug; 18(8): 645–7. Marsh et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. <i>Br J Haematol</i> . 2009; Oct; 147(1): 43–70. Rovo et al. Diagnosis of acquired aplastic anemia. <i>Bone Marrow Transplant</i> , 2013 Feb; 48(2): 162–7.		

# Приобретенная апластическая анемия (АА)

## Критерии тяжести

Тяжесть АА	Критерии
Нетяжелая форма	Гранулоциты $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ + неполное соответствие критериям тяжелой формы АА
Тяжелая форма	Клеточность костного мозга $<25\%$ (по отношению к возрастной норме), или клеточность $>25\%$ , но $<50\%$ при содержании миелоидных элементов (т. е. исключая лимфоциты и плазматические клетки) $<30\%$ Гранулоциты $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$ Ретикулоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$ (менее $60 \times 10^9/\text{л}$ при подсчете с использованием гематологических анализаторов)
Сверхтяжелая форма	Те же критерии, что и при тяжелой АА + Гранулоциты $<0,2 \times 10^9/\text{л}$

Camitta et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 1975.

Vacigalupo et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol*. 1988 Oct; 70(2): 177–82.

Tuzuner, Bennett, Reference standards for bone marrow cellularity. *Leuk Res*. 1994 Aug; 18(8): 645–7.

Marsh et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2009 Oct; 147(1): 43–70.

Rovo et al. Diagnosis of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*, 2013 Feb; 48(2): 162–7.

# Приобретенная апластическая анемия (АА) Критерии ответа на иммуносупрессивную терапию (ИСТ)

	Тяжелая АА (ТАА)	Нетяжелая АА (НАА)
Нет ответа	Сохраняются критерии ТАА	Сохраняются критерии НАА
Частичный ответ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие трансфузионной зависимости</li> <li>Нет критериев ТАА</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие трансфузионной зависимости (если ранее была)</li> <li>Удвоение значения или нормализация показателей как минимум по одной линии или увеличение базовых показателей: гемоглобин — более чем на 30 г/л нейтрофилы — более чем на <math>0,5 \times 10^9/\text{л}</math> тромбоциты — более чем на <math>20 \times 10^9/\text{л}</math></li> </ul>
Полный ответ	гемоглобин $>110 \text{ г/л}$ нейтрофилы $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ тромбоциты $>150 \times 10^9/\text{л}$	гемоглобин $>110 \text{ г/л}$ нейтрофилы $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ тромбоциты $>150 \times 10^9/\text{л}$

Marsh et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009 Oct; 147(1): 43–70.

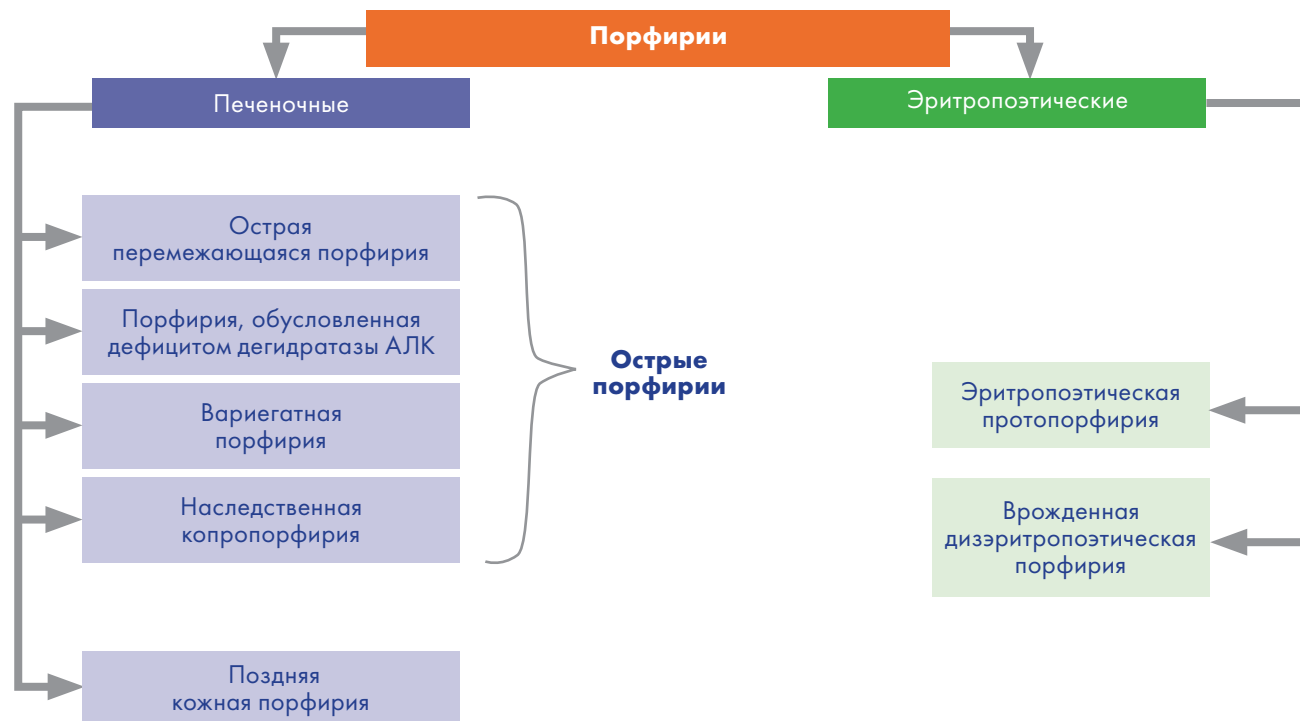
Killick et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016 Jan; 172(2): 187–207.

Показатели гемограммы	Клинико-гематологическое улучшение (отсутствие трансфузионной зависимости)	Частичная ремиссия	Полная ремиссия
Гемоглобин (г/л)	$\geq 80,0$	$\geq 100,0$	$\geq 120,0$
Нейтрофилы ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$\geq 1,0$	$\geq 1,5$	$\geq 2,0$
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$\geq 20,0$	$\geq 80,0$	$\geq 150,0$

Михайлова Е. А. и др. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: эффективность повторных курсов антитимоцитарного глобулина. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59(4): 11–182014.

# Острые порфирии

## Классификация

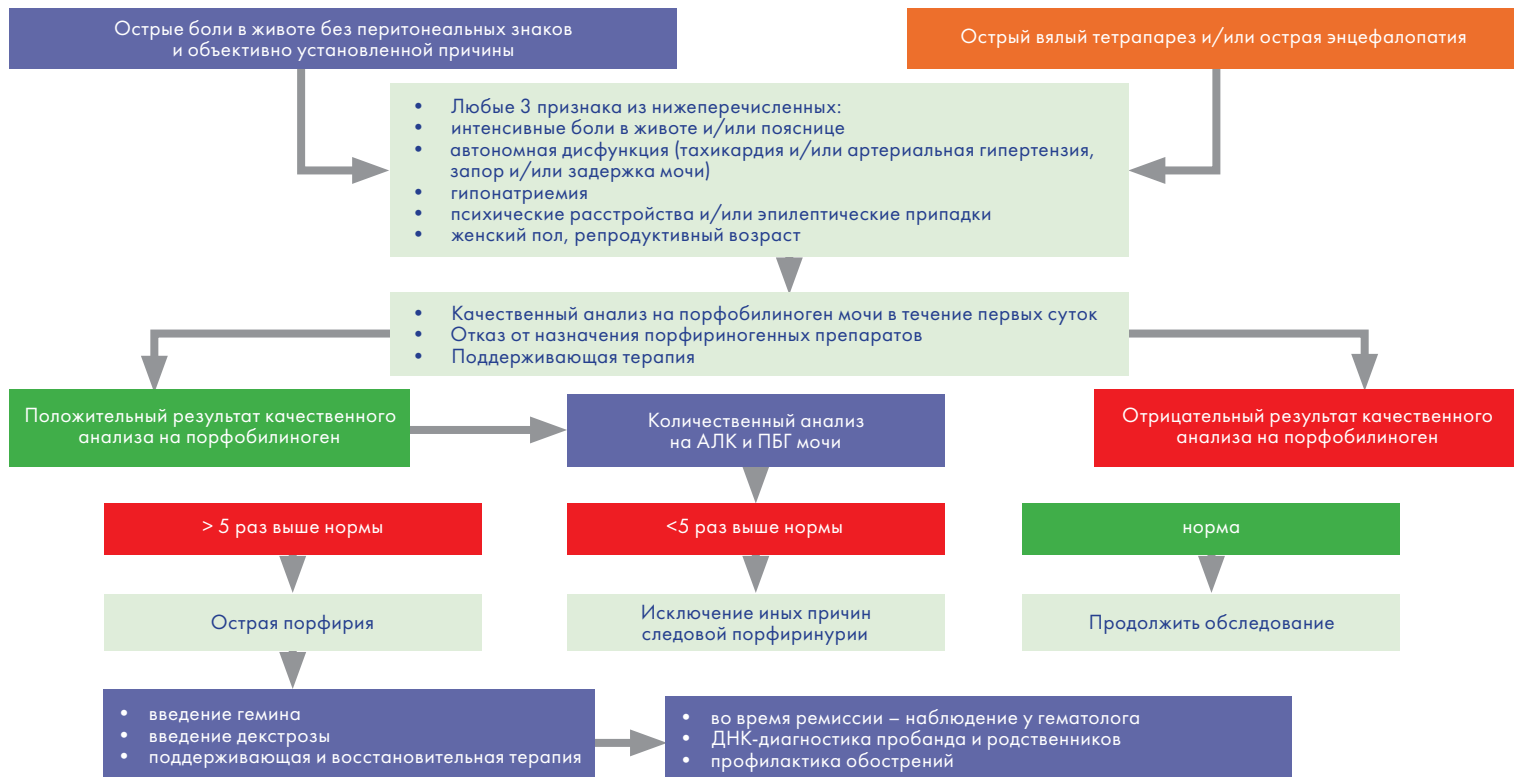


АЛК — аминولهвуленовая кислота

Проект Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению острых порфирий. 2023 г.

# Острые порфирии

## Алгоритм действий врача при подозрении на острую порфирию



# Антифосфолипидный синдром (АФС)

## Критерии диагноза

**Диагноз устанавливается при наличии минимум 1 клинического и 1 лабораторного критериев**

Клинические критерии	Лабораторные критерии*
<b>Сосудистый тромбоз</b> Один и более эпизодов венозного, артериального или тромбоза мелких сосудов	<b>Волчаночный антикоагулянт</b> 2 и более положительных результата с интервалом не менее 12 недель
<b>Патология беременности</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 и более необъяснимая гибель морфологически и генетически здорового плода сроком 10 и более недель</li><li>• 1 и более преждевременные роды до 34 недель беременности, протекающей с тяжелым гестозом или тяжелой фетоплацентарной недостаточностью, с рождением морфологически здорового плода</li><li>• 3 и более необъяснимых прерываний беременности в сроки до 10 недель, при исключении анатомических и гормональных причин, а также хромосомных аномалий</li></ul>	<b>Антикардиолипидные антитела</b> Наличие IgG и/или IgM в среднем или высоком титре не менее чем в 2 тестах с интервалом не менее 12 недель  <b>Антитела к бета2-гликопротеину-1</b> Наличие IgG и/или IgM в среднем или высоком титре не менее чем в 2 тестах с интервалом не менее 12 недель

\* При бесплодии неясного генеза рекомендуется дополнительное определение IgM/IgG к аннексину, протромбину, фосфатидилсерину, суммарным фосфолипидам (двукратное определение с интервалом в 12 недель)  
Guidelines International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2006.  
Deera R. Jayakody Arachchilage et al. *Thromb Haemost.* 2015;113:13–9.

# Прямые оральные антикоагулянты

	Апиксабан	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Эдоксабан
Мишень для действия	Фактор Ха	Фактор IIa	Фактор Ха	Фактор Ха
Пик действия	1–2 часа	1–3 часа	2–4 часа	1–2 часа
Период полужизни	8–14 часов	14–17 часов	7–11 часов	5–11 часов
Выведение почками	27%	80%	33%	50%
Противопоказания	КлКр <15 мл/мин; тяжелое повреждение печени*	КлКр <30 мл/мин, прием ингибиторов Р-глюкопротеина	КлКр <15 мл/мин (ЕМА); тяжелое повреждение печени*	КлКр <15 мл/мин; тяжелое повреждение печени*
Снижение дозы	2,5 мг × 2 раза в сут при наличии 2-х из 3-х критериев: возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, креатинин ≥133 мкмоль/л	110 мг × 2 раза в сут при КлКр 30–50 мл/мин	15 мг/сут при КлКр <50 мл/мин	30 мг/сут при наличии 1-го из критериев: КлКр 30–50 мл/мин, вес ≤60 кг, прием ингибиторов Р-глюкопротеина
Профилактическая доза	2,5 мг × 2 р/сут	110 мг × 2 р/сут	10 мг/сут	-
Терапевтическая доза	10 мг × 2 раза в сут - 7 дней, далее 5 мг × 2 р/сут	150 мг × 2р/сут	15 мг × 2 раза в сут — 21 день, далее 20 мг/сут	60 мг/сут
Антидот	Андексанет сначала болюсное введение, далее инфузия в течение 2 часов 400 мг болюсно, затем инфузия 480 мг (4 мг/мин), в/в	Идаруцизумаб 5,0 г (2 последовательные инфузии по 2,5 г / 50,0 мл длительностью не более 10 мин), в/в	Андексанет сначала болюсное введение, далее инфузия в течение 2 часов: <ul style="list-style-type: none"> <li>последний прием ривароксабана &gt;7 ч назад: 400 мг болюсно, далее инфузия 480 мг (4 мг/мин)</li> <li>последний прием ривароксабана &lt;7 ч назад или время неизвестно: 800 мг болюсно, далее инфузия 480 мг (4 мг/мин)</li> </ul>	Андексанет сначала болюсное введение, далее инфузия в течение 2 часов 800 мг болюсно, затем инфузия 960 мг (8 мг/мин), в/в
Сроки отмены перед оперативным вмешательством: малым большим	≥24 ч ≥48 ч	≥24–≥48 (в зависимости от КлКр) ≥48–≥96 (в зависимости от КлКр)	≥24 ч ≥48 ч	≥24 ч ≥48 ч
КлКр — клиренс креатинина *тяжелое поражение печени — класс С по классификации Чайлд-Пью			Попова Л.В. и соавт. Кардиология. 2019;59(5):68–79. Ozgur Karcioglu et al. Cardiovasc hematomat agents Med Chem.2022;20(2):114–24.	

## Низкомолекулярные гепарины

Целевой уровень анти-Ха активности (измерение через 3 часа после введения препарата):  
для лечебных доз НМГ анти-Ха активность 0,5–1,0; для профилактических доз НМГ анти-Ха активность 0,3–0,5

МНН лекарственного препарата	Терапевтическая доза	Профилактическая доза	Промежуточная доза (при весе 50–90 кг)
эноксапарин натрия	1 мг/кг × 2 раза в сутки, 1,5 мг/кг × 1 раз в сутки	<50 кг — 20 мг × 1 раз в сутки 50–90 кг — 40 мг × 1 раз в сутки 91–130 кг — 60 мг × 1 раз в сутки 131–170 кг — 80 мг × 1 раз в сутки >170 кг — 0,6 мг/кг × 1 раз в сутки	40 мг 2 раза в сутки
надропарин кальция	86 МЕ × 2 раза в сутки, 171 МЕ × 1 раз в сутки	<50 кг — 2850 МЕ (0,3 мл × 1 раз в сутки) 50–90 кг — 3800 МЕ (0,4 мл × 1 раз в сутки) 91–130 кг — 5700 МЕ (0,6 мл × 1 раз в сутки) 131–170 кг — 7600 МЕ (0,8 мл × 1 раз в сутки) >170 кг — 42 МЕ/кг × 1 раз в сутки	3800 МЕ 2 раза в сутки
далтепарин натрия	100 МЕ × 2 раза в сутки, 200 МЕ × 1 раз в сутки	<50 кг — 2500 МЕ (0,2 мл × 1 раз в сутки) 50–90 кг — 5000 МЕ (0,2 мл × 1 раз в сутки) 91–130 кг — 7500 МЕ (0,3 мл × 1 раз в сутки) 131–170 кг — 10 000 МЕ (1 мл × 1 раз в сутки) >170 кг — 75 МЕ/кг × 1 раз в сутки	5000 МЕ 2 раза в сутки

# Болезнь Виллебранда

## Лабораторные критерии диагностики

Исследование	Тип болезни Виллебранда					
	1	2A	2B	2M	2N	3
Количество тромбоцитов	N	N	↓/N	N	N	N
АЧТВ	↑/N	↑/N	↑/N	↑/N	↑/N	↑/N
<b>FVIII</b>	↓/N	↓/N	↓/N	↓/N	↓	<10%
<b>vWF:RCo</b>	↓	<20%	↓	↓	N/↓	<5%
<b>vWF:Ag</b>	↓	↓/N	↓/N	↓/N	N/↓	<5%
Отношение vWF:RCo / vWF:Ag	>0,7	<0,7	<0,7	N/↓	>0,7	Вариабельно
Агрегация тромбоцитов с ристомцином	↓/N	↓/N	↑ при низкой концентрации	↓/N	N	Отсутствует
Мультимеры vWF	N/↓	Отсутствие высокомолекулярных мультимеров	Отсутствие высокомолекулярных мультимеров	N	N	Отсутствует

FVIII — фактор свертывания крови VIII, vWF — фактор Виллебранда, vWF:Rco — кофакторная активность фактора Виллебранда, vWF:Ag — антиген фактора Виллебранда, N — норма, ↓ — снижение, ↑ — увеличение

Зозуля Н. И. и соавт. Национальные клинические рекомендации по болезни Виллебранда. 2018.

# Болезнь Виллебранда

## Наследование

Тип БВ	1	2A	2B	2M	2N	3
Наследование	Доминантное с неполной пенетрантностью и вариативной экспрессией гена <i>VWF</i>	Доминантное <sup>1</sup>	Доминантное <sup>1</sup>	Доминантное <sup>1</sup>	Рецессивное <sup>1, 2</sup>	Рецессивное <sup>4</sup>
Расположение в гене <i>VWF</i>	Весь ген, преимущественно экзоны 20–28 <sup>3</sup>	Преимущественно экзон 28 <sup>3</sup> , также экзоны 11–16, 22, 25–28, 51–52 <sup>4</sup>	Экзон 28 <sup>1</sup>	Экзоны 28–32 <sup>3, 4</sup>	Преимущественно экзоны 18–20 <sup>1, 2</sup> , также возможна локализация в экзонах 17 <sup>2</sup> и 21–28 <sup>2</sup>	Весь ген, часто в экзонах 3–1 <sup>1</sup> , 37–52 <sup>2</sup> , частая делеция в экзоне 18 <sup>5</sup>
Особенности мутаций	Преимущественно миссенс-мутации и делеция без сдвига рамки считывания экзонов 4–5 <sup>3</sup> , редко другие типы мутаций <sup>4</sup>	Миссенс-мутации <sup>3</sup>	Миссенс-мутации <sup>3</sup>	Миссенс-мутации <sup>4</sup>	Миссенс-мутации <sup>2</sup>	Разные типы мутаций, часто делеции со сдвигом рамки считывания <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Paula D. James, Nathan T. Connell, Barbara Ameer et al. Clinical Guidelines ASH ISTH NHF WFH 2021 Guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease, 2021.

<sup>2</sup> Omid Seidizadeh, Flora Peyvandi, Pier Mannuccio Mannucci. Von Willebrand disease type 2N. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2021.

<sup>3</sup> Paula D. James, Anne C. Goodeve. Von Willebrand disease. Genetics in Medicine, 2011.

<sup>4</sup> Goodeve A. Diagnosing von Willebrand disease: genetic analysis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016.

# Гемофилия А, ингибиторная форма

## Протоколы проведения индукции иммунологической толерантности (ИИТ)

Название протокола	Режим лечения	Показания
Боннский <sup>1</sup>	Концентрат FVIII 100–150 МЕ/кг каждые 12 часов; при наличии геморрагического синдрома дополнительно: АИКК 50 Ед/кг или rFVIIa 90 мкг/кг × 2 раза/сут	<b>Пациенты:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>с наличием прогностически неблагоприятных факторов для успеха ИИТ;</li><li>с геморрагическими эпизодами во время ИИТ</li></ul>
Высокодозный <sup>1</sup>	Концентрат FVIII 200 МЕ/кг каждые 24 часа	
Промежуточный <sup>1</sup>	Концентрат FVIII 100 МЕ/кг каждые 24 часа	Пациенты без спонтанных кровотечений во время ИИТ
Низкодозный <sup>2</sup>	Концентрат FVIII 25–50 МЕ/кг каждый второй день	Пациенты с низким титром ингибитора (<5 БЕ)
Шведский <sup>3</sup>	Иммуноадсорбция с использованием сефарозных колонок с протеином А (дни 1–2); циклофосфан 1–2 мг/кг/сут — 3 недели; ВВИГ 0,3 г/кг (дни 5–7) в течение 3-х недель; концентрат FVIII 100 МЕ/кг каждые 12 часов	Пациенты с неудачной ранее проведенной высокодозной терапией
Иммуносупрессия <sup>4</sup>	Возможна комбинация: ритуксимаб, микофенолата мофетил, дексаметазон, концентрат FVIII 100–150 МЕ/кг каждые 12 часов	
FVIII — фактор свертывания крови VIII МЕ — международная единица БЕ — единица Бетезды ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин	1. Oldenburg J., et al. <i>Vox Sang.</i> 1999; 77: 49–54. 2. Mauser-Bunschoten EP, et al. <i>Blood.</i> 1995; 86: 983–8. 3. Freiburghaus C, et al. <i>Haemophilia.</i> 1999; 5: 32–9. 4. Beutel et al. <i>Haemostaseologie.</i> 2009.	

# Гемофилия А, ингибиторная форма

## Критерии достижения иммунологической толерантности при проведении ИИТ

Полный успех	Отрицательный титр ингибитора (<0,6 БЕ) IVR FVIII ≥66% T <sub>1/2</sub> FVIII ≥7 часов
Частичный ответ	После 36 месяцев проведения ИИТ: <ul style="list-style-type: none"><li>• отрицательный титр ингибитора (&lt;0,6 БЕ);</li><li>• IVR FVIII &lt;66%;</li><li>• T<sub>1/2</sub> FVIII &lt;7 часов.</li><li>• Клинический ответ на проводимую гемостатическую терапию концентратами FVIII без анамнестического повышения титра ингибитора</li></ul>
Неудача	Отсутствие снижения титра ингибитора >20% в течение 6 месяцев проведения ИИТ Отсутствие достижения частичного ответа после 36 месяцев проведения ИИТ
Рецидив	Появление ингибитора в течение 12 месяцев после перевода пациента на профилактическое лечение после достижения толерантности или снижение времени восстановления IVR FVIII <66% и/или времени полужизни T <sub>1/2</sub> FVIII <6 часов
ИИТ — индукция иммунологической толерантности FVIII — фактор свертывания крови VIII IVR — <i>in vivo</i> recovery (время восстановления) T <sub>1/2</sub> — период полувыведения БЕ — Бетезда единица	Hay/DiMichele <i>Blood</i> , 2012. DiMichele et al. Int. workshop on ITI: consensus recommendations, <i>Haemophilia</i> , 2007. Valentino et al. US Guidelines, <i>Haemophilia</i> , 2015. Collins et al. UK Guidelines, <i>BJH</i> , 2013.

# Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) II типа

## Критерии диагностики и оценка вероятности развития

Признак	2 балла	1 балл	0 баллов
Тромбоцитопения	Уменьшение количества тромбоцитов более чем на 50% или на $20 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшение количества тромбоцитов на 30–50% или на $(10-20) \times 10^9/\text{л}$	Уменьшение количества тромбоцитов менее чем на 30% или на $10 \times 10^9/\text{л}$
Время манифестации от начала инфузии гепарина	5–10-е сутки или первые сутки с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней	$\geq 10$ дней или $\geq 1$ дня с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней	$\leq 4$ дней без анамнеза инфузии гепарина
Тромбоз или другие осложнения	Доказанный тромбоз, некроз кожи или системная реакция после болюсного введения гепарина	Тромбоз	Отсутствие доказанного тромбоза
Другие причины тромбоцитопении	Нет	Возможны	Есть

6–8 баллов — высокий риск, 4–5 баллов — средний риск, менее 3 баллов — недостоверный риск

Cuker A., Arepally G.M., Chong B.H., Cines D.B., Greinacher A., Gruel Y. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Vol. 2, Blood advances. NLM (Medline). 2018; p. 3360–92.

## Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа (ГИТ II) Дифференциальная диагностика

Лабораторный показатель	ТТП	ДВС	ГИТ II
Общий анализ крови	Анемия и тромбоцитопения	Анемия и тромбоцитопения	Изолированная тромбоцитопения
Тромбоцитопения	+++	++	+
Шизоциты	Есть	Есть	Нет
Ретикулоцитоз	Есть	Есть	Нет
Сывороточная активность ЛДГ	Повышена	Повышена	Норма
Гаптоглобин	Истощен	Истощен	Норма
АЧТВ	Норма*	Удлинено	Норма*
Активность ADAMTS13	<10%	>10%	>10%
Анти-PF4-гепарин антитела	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
* АЧТВ может быть удлинено при введении гепарина АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время ЛДГ — лактатдегидрогеназа		Eskazan E. <i>Surg Today</i> . 2015; 45: 8–16.	

# Болезнь Кастлемана (БК)

Классификация болезни Кастлемана		Критерии исключения диагноза болезни Кастлемана	
Уницентрическая (локальная)	Мультицентрическая (генерализованная) (МБК)	Группа состояний/заболеваний	Состояние/заболевание
1. гиалино-васкулярный морфологический вариант  2. плазмоклеточный морфологический вариант  3. смешанный морфологический вариант	1. РОEMS-ассоциированная МБК  2. HHV8-ассоциированная МБК: - ВИЧ-позитивная - ВИЧ-негативная  3. идиопатическая МБК: - идиопатическая МБК-TAFRO - идиопатическая МБК, без дополнительных уточнений (БДУ)	Инфекционные заболевания	- заболевания, вызванные вирусом Эпштейна — Барр (инфекционный мононуклеоз, реактивация хронической Эпштейн — Барр вирусной инфекции) - инфекции и лимфаденопатии, вызванные другими возбудителями (активная или неконтролируемая цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, активный туберкулез, ВИЧ, сифилис) - воспалительная псевдоопухоль
		Злокачественные/доброкачественные новообразования (диагностированные до или во время обследования по поводу МБК)	- лимфома Ходжкина - неходжкинские лимфомы (фолликулярная, лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, мантийноклеточная лимфома, лимфоплазмоцитарная лимфома) - множественная миелома, первичная плазмоцитома лимфатических узлов - саркома из фолликулярных дендритных клеток - солидные опухоли - РОEMS-синдром
		Аутоиммунные/аутовоспалительные заболевания (при наличии полного спектра диагностических критериев аутоиммунного заболевания)	- системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Стилла, ювенильный идиопатический артрит, синдром Фелти - IgG4-связанные заболевания - фолликулярная гиперплазия - аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
<p>РОEMS-синдром — полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная секреция, поражение кожных покровов                      TAFRO-синдром — тромбоцитопения, анасарка, лихорадка, ретикулиновый фиброз костного мозга, органомегалия                      HHV8 — вирус герпеса человека 8-го типа, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека</p>			

1. Fajgenbaum D.C, Uldrick T.S, Bagg A/ et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8–negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017. P 1–12.
2. Меликян А.Л., Егорова Е.К. Клинико-морфологические особенности различных вариантов болезни Кастлемана. *Тер. Арх.* 2015; 7: 64–71.
3. van Rhee F. et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease // *Blood Adv. American Society of Hematology*, 2020. Vol. 4, № 23. P. 6039–50.

# Мультицентрическая болезнь Кастлемана (МБК)

## Критерии диагноза МБК

Критерии диагноза идиопатической МБК (иМБК)		Критерии диагноза иМБК-TAFRO	
Группа критериев	Критерий	Группа критериев	Критерий
Большие	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гистопатологическая картина: <ul style="list-style-type: none"> <li>- регрессивно трансформированные зародышевые центры, с расширенной мантийной зоной, образованной равными рядами малых лимфоцитов (по типу «луковицы на разрезе»),</li> <li>- преобладание в зародышевых центрах фолликулярных дендритных клеток,</li> <li>- васкуляризация, часто засчет эндотелиальных клеток в интерфолликулярном пространстве и мелких сосудов пенетрирующих зародышевые центры по типу «леденца на палочке»</li> </ul> </li> <li>2. Увеличение лимфатических узлов 1 см и более в диаметре с вовлечением 2-х и более анатомических зон</li> </ol>	Гистопатологические критерии (обязательно наличие всех)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Типичная морфологическая картина в лимфатическом узле</li> <li>2. Негативное окрашивание на латентный ядерный антиген HHV8 при иммуногистохимическом исследовании</li> </ol>
Малые клинические критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Конституциональные симптомы — ночная потливость, лихорадка более 38,0 °С, похудание или усталость</li> <li>2. Сплено- и/или гепатомегалия</li> <li>3. Скопление жидкости – отек, анасарка, асцит и/или гидроторакс</li> <li>4. Кожные изменения — старческие гемангиомы или фиолетовые папулы</li> <li>5. Интестинальный лимфоцитарный пневмонит</li> </ol>	Большие критерии (обязательно наличие 3 из 5)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 тыс./мкл)</li> <li>2. Анасарка, асцит, гидроторакс или гидроторакс по данным компьютерной томографии</li> <li>3. Лихорадка более 38 °С</li> <li>4. Ретикулиновый фиброз в костном мозге</li> <li>5. Органомегалия (гепато- и/или спленомегалия)</li> </ol>
Малые лабораторные критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Увеличение СРБ более 10 мг/л и/или СОЭ более 15 мм/час</li> <li>2. Анемия (Hb менее 125 г/л (для мужчин), Hb менее 115 г/л (для женщин))</li> <li>3. Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 150 тыс./мкл) или тромбоцитоз (количество тромбоцитов более 400 тыс./мкл)</li> <li>4. Гипоальбуминемия (альбумин менее 3,5 г/дл)</li> <li>5. Почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин) или протеинурия (150 мг/24 часа или 10 мг/100мл)</li> <li>6. Поликлональная гипергаммаглобулинемия (общий γ-глобулин или иммуноглобулин G более 1700 мг/дл)</li> </ol>	Малые критерии (обязательно наличие 1)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гипер/нормоплазия мегакариоцитов в костном мозге</li> <li>2. Повышение концентрации щелочной фосфатазы без значимого повышения концентраций транаминаз</li> </ol>

Dispenzieri A., Fajgenbaum D.C. Overview of castleman disease // *Blood. American Society of Hematology*, 2020. Vol. 135, № 16. P. 1353–64.

# Болезнь Кастлемана (БК)

## Основные клиничко-лабораторные показатели при различных вариантах заболевания

Параметр	Локальная БК	иМБК, БДУ	иМБК-TAFRO	РОEMS-ассоциированная МБК	HNH8-ассоциированная МБК
Возраст, лет	40–49	50–69	50–59	50–59	50–59 (ВИЧ+) 70–79 (ВИЧ-)
Системные симптомы <sup>1</sup>	+/- Симптомы давления	++ Иногда периферическая нейропатия	+ анасарка	++	+++ Саркома Капоши
Лимфаденопатия	Обычно висцеральная, часто bulky	Периферическая и висцеральная, обычно небольшого размера	Периферическая и висцеральная, обычно небольшого размера	Периферическая и висцеральная	Периферическая и висцеральная, обычно небольшого размера
Органомегалия	+/-	++	+++	+++	+++
Отклонение от нормы маркеров воспаления	+/-	+++	+++ Может быть повышен уровень прокальцитонина	++	+++
Анемия, тромбоцитопения, отклонение от нормы печеночных ферментов	+/-	++ Иногда тромбоцитоз	+++	+/-	+++ Выявление в плазме ДНК HNH8
Гипергаммаглобулинемия	+/-	+++	+/-	+ Небольшой M-градиент	+++
Почечная недостаточность	-	+	++ Внутрисосудистая коагуляция и фибринолиз	+	++
Аутоиммунные осложнения	-/+ Иногда встречается паранеопластический пемфигус	++ АИГА <sup>6</sup> , паранеопластический пемфигус, ИТП <sup>2</sup> , интерстициальная болезнь легких	+/-	+/-	Прямой антиглобулиновый тест положительный в 46% Моноклональная гаммапатия в 28%
Гистопатология	Обычно гиалино-васкулярный вариант	Смешанный и плазмоклеточный вариант	Смешанный или гиалино-васкулярный вариант	Смешанный или плазмоклеточный вариант	Обычно плазмоклеточный вариант и часто плазмобластный
Терапия	Хирургическое лечение	анти-ИЛ-6 <sup>3</sup> таргетная терапия, ритуксимаб, системная терапия	Как при иМБК, плюс ингибиторы кальциневрина	Лучевая терапия в локальных случаях, Лечение как при ММ <sup>4</sup> , включая ауто-ТГСК <sup>5</sup> при генерализованных вариантах	Ритуксимаб, этопозид
Клиническое течение	Доброкачественное	Вариабельное	Очень агрессивное	Агрессивное	Агрессивное
Риск развития лимфомы	+	+	+/-	+/-	++

<sup>1</sup> Лихорадка, потливость, потеря веса, недомогание, выпоты, аутоиммунные и респираторные симптомы  
<sup>2</sup> ИТП — иммунная тромбоцитопения  
<sup>3</sup> ИЛ-6 — интерлейкин-6  
<sup>4</sup> ММ — множественная миелома  
<sup>5</sup> ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
<sup>6</sup> АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия

+ иногда присутствует  
 ++ часто присутствует  
 +++ очень часто присутствует  
 +/- редко присутствует

Dispenzieri A., Fajgenbaum D.C. Overview of castleman disease // *Blood*. American Society of Hematology, 2020. Vol. 135, № 16. P. 1353–64.  
 Меликян А.Л., Егорова Е.К. Клиничко-морфологические особенности различных вариантов болезни Кастлемана. *Тер. Арх.* 2015; 7: 64–71.

ГЛАВА III

# Миелоидные опухолевые заболевания системы крови



# Хронические миелопролиферативные неоплазии (заболевания)

## Классификация ВОЗ 2017

Хронический миелолейкоз *BCR::ABL+*

Истинная полицитемия

Эссенциальная тромбоцитемия

Первичный миелофиброз

- Префиброзная/ранняя стадия
- Фиброзная стадия

Миелопролиферативная неоплазия неклассифицированная

Хронический эозинофильный лейкоз неспецифицированный

Хронический нейтрофильный лейкоз

Khoury JD, Solary E, Abta O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.

# Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

## Фазы ХМЛ в соответствии с классификацией ELN

Фаза ХМЛ	Критерии диагноза
Хроническая	Отсутствие признаков ФА или БК
Акселерации (ФА)	<p>15–29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге;                      сумма бластов и промиелоцитов <math>\geq 30\%</math> (при этом бластов <math>&lt; 30\%</math>) в периферической крови и/или костном мозге;                      количество базофилов в крови <math>\geq 20\%</math>;                      персистирующая тромбоцитопения <math>&lt; 100 \times 10^9/\text{л}</math>, не связанная с терапией;                      некоторые дополнительные хромосомные аномалии (ДХА)* в Ph+ клетках, вновь выявленные при терапии</p>
Бластный криз (БК)	Наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 30\%$ бластных клеток; появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток

\* Часто встречающиеся аномалии (major route) — трисомия 8-й хромосомы, трисомия Ph (der(22)t(9;22)(q34;q11) хромосомы, изохромосома 17 (i(17)(q10)), трисомия 19 и ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11), прогностически неблагоприятными являются также -7/del7q и перестройки 3(q26.2)), комплексные aberrации, включающие 2 ДХА и более.

ФА или БК устанавливают при наличии хотя бы одного критерия.

Baccarani M. et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6): 872–84.

# Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

Группы риска хронического миелолейкоза по ELTS

(расчет выполняется на момент диагноза только для хронической фазы ХМЛ)

Необходимые параметры для расчета группы риска	Расчет баллов для определения группы риска по ELTS
Возраст, годы	Ссылка на онлайн-калькулятор на сайте European LeukemiaNet (ELN) <a href="http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html">http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html</a>
Селезенка (см, из-под края реберной дуги)	
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	
Бласты (% в периферической крови)	
Группа риска по ELTS	Количество баллов
Низкий риск	$\leq 1,5680$
Промежуточный риск	$> 1,5680$ , но $\leq 2,2185$
Высокий риск	$> 2,218$

Pfirrmann M. et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia // *Leukemia*. 2016. Vol. 30. № 1. P. 48.

# Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

## Критерии ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) при ХМЛ

Вид ответа	Определение
<b>Гематологический ответ (клинико-гематологическая ремиссия)</b>	
Полный гематологический ответ (ПГО)	Лейкоциты менее $10 \times 10^9/\text{л}$ Базофилы менее 5% В гемограмме нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов Тромбоциты менее $450 \times 10^9/\text{л}$ Селезенка не пальпируется (+0 см из-под реберной дуги)
<b>Цитогенетический ответ (ЦО)</b>	
Полный (ПЦО)*	Ph хромосома в метафазах не определяется (Ph+ 0%)
Большой (БЦО)	Ph хромосома <35% метафаз (Ph+ <35%)
<b>Молекулярный ответ (МО)</b>	
Молекулярный ответ МО2*	Уровень относительной экспрессии <i>BCR::ABL1</i> в пределах: >0,1% и ≤1%
Большой молекулярный ответ — БМО (МО3,0)	Уровень относительной экспрессии <i>BCR::ABL1</i> в пределах: >0,01% и ≤0,1%
Глубокий МО	МО4,0 Уровень относительной экспрессии <i>BCR::ABL1</i> в пределах ≤0,01% и >0,0032% или неопределяемый уровень <i>BCR::ABL1</i> при количестве копий <i>ABL1</i> ≥10 000 и <32 000
	МО4,5 Уровень относительной экспрессии <i>BCR::ABL1</i> в пределах ≤0,0032% и >0,001% или неопределяемый уровень <i>BCR::ABL1</i> при количестве копий <i>ABL1</i> ≥32 000 и <100 000
	МО5,0 Уровень относительной экспрессии <i>BCR::ABL1</i> ≤0,001% или неопределяемый уровень <i>BCR::ABL1</i> при количестве копий <i>ABL1</i> ≥100 000
* Молекулярный ответ МО2 является эквивалентом ПЦО	

# Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

Критерии ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в первой и второй линии лечения ХМЛ (рекомендации ELN 2020)

Срок терапии	Оптимальный ответ	Предупреждение	Неудача терапии
3 месяца	$BCR::ABL1 \leq 10\%$	$BCR::ABL1 > 10\%$	$BCR::ABL1 > 10\%$ при подтверждении в течение 1–3 месяцев
6 месяцев	$BCR::ABL1 \leq 1\%$	$BCR::ABL1 > 1–10\%$	$BCR::ABL1 > 10\%$
12 месяцев	$BCR::ABL1 \leq 0,1\%$	$BCR::ABL1 > 0,1–1\%$	$BCR::ABL1 > 1\%$
В дальнейшем и в любое время	$BCR::ABL1 \leq 0,1\%$	$BCR::ABL1 > 0,1–1\%$	$BCR::ABL1 > 1\%$ , мутации $BCR::ABL1$ Дополнительные хромосомные аномалии высокого риска

Hochhaus A, et al. *Leukemia*. 2020;34(4):966–84.

# Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

Выбор варианта терапии ХМЛ в зависимости от мутационного профиля гена *BCR::ABL1*

Мутации <i>BCR::ABL1</i>	Рекомендуемый выбор ИТК
<i>F317L/V/I/C, T315A</i>	нилотиниб, бозутиниб, асциминиб, понатиниб
<i>V299L</i>	нилотиниб, асциминиб или понатиниб
<i>Y253H, E255V/K, F359V/I/C*</i>	дазатиниб, бозутиниб, асциминиб, понатиниб
<i>T315I</i>	асциминиб или понатиниб

\*При мутации *F359V/I/C*, по некоторым данным *in vitro*, возможна сниженная чувствительность к асциминibu; однако клинические данные на настоящий момент ограничены

1. Hochhaus A, et al. *Leukemia*. 2020;34(4):966–84.

2. Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. *Leuk Res*. 2020 Nov;98:106458. DOI: 10.1016/j.leukres.2020.106458

# Определение возможности отмены терапии ИТК и наблюдения пациентов с ХМЛ в ремиссии без лечения (РБЛ)

Критерии оценки возможности наблюдения в РБЛ	Отмена ИТК возможна	Отмена ИТК не показана
Фаза ХМЛ	Хроническая фаза	Фаза акселерации или бластного криза в анамнезе
Тип транскрипта <i>BCR::ABL1</i>	p210 (e13a2/e14a2)	p190 (e1a2), p230 (e19a2)
Длительность терапии ИТК	Иматиниб (либо иматиниб + последующая терапия ИТК2)	
	≥5 лет	<5 лет
	ИТК2 в первой линии	
Длительность глубокого МО*	МО4 и глубже ( <i>BCR::ABL1</i> <0,01%)	
	≥2 лет	<2 лет
	МО4,5 и глубже ( <i>BCR::ABL1</i> <0,0032%)**	
	≥1 года	<1 года
Возможность выполнения молекулярного мониторинга после отмены ИТК в рекомендованном режиме с необходимой частотой	Мониторинг через 2, 4, 6, 9 и 12 мес после отмены ИТК, далее 1 раз в 3 мес до 3 лет	Отсутствие возможности мониторинга, более редкий мониторинг
Согласие пациента и готовность следовать частому мониторингу после отмены ИТК	Есть согласие и готовность пациента	Нет согласия и готовности пациента
Возможность немедленного возобновления приема ИТК в случае потери БМО ( <i>BCR::ABL1</i> >0,1%) после отмены ИТК и возможность отслеживания восстановления МО после возобновления лечения	Есть возможность	Нет возможности

\* Необходимо соблюдение обоих критериев длительности МО4 и МО4,5

\*\* МО4,5 как минимум в 2 анализах в течение года до планируемой отмены ИТК

# Истинная полицитемия (ИП)

Диагностические критерии ИП ВОЗ 2022			Оценка общей выживаемости пациентов с ИП		
<b>Критерии</b>	<b>Истинная полицитемия</b>		<b>Критерии</b>	<b>Баллы</b>	
<b>Большие</b>	1. Гемоглобин > 165 г/л у мужчин, > 160 г/л у женщин; гематокрит > 49% у мужчин, > 48% у женщин; увеличение массы циркулирующих эритроцитов на 25%		Возраст > 67 лет	<b>5</b>	
	2. При биопсии костного мозга – трехростковая гиперплазия (панмиелоз)		Возраст 55–66 лет	<b>2</b>	
	3. Мутация гена <i>JAK2V617F</i> ; <i>JAK2</i> 12 экзон. При отрицательных результатах – исследование неканонических или атипичных мутаций <i>JAK2</i> в экзонах с 12 по 15.		Число лейкоцитов > 15 × 10 <sup>9</sup> /л	<b>1</b>	
<b>Малый</b>	Эритропоэтин сыворотки крови ниже референсных значений		Тромбоз вен	<b>1</b>	
Для установления диагноза ИП необходимо наличие всех трех больших критериев или первых двух больших и малого критерия <sup>1</sup> Диагноз может быть установлен без трепанобиопсии костного мозга в случае, если гемоглобин > 185 г/л у мужчин или > 165 г/л у женщин; гематокрит > 55,5% у мужчин или > 49,5% у женщин и при наличии мутации <i>JAK2 V617F</i> или <i>JAK2</i> экзон 12.			<b>Группа риска</b>	<b>Сумма баллов</b>	<b>Медиана общей выживаемости</b>
<b>Прогностическая шкала риска развития тромбозов при ИП</b>			Низкий	<b>0</b>	<b>27,8</b>
<b>Факторы</b>	<b>Риск тромбозов</b>	<b>Частота тромбозов, % в год</b>	Промежуточный	<b>1–2</b>	<b>18,9</b>
Возраст < 65 лет, нет тромбозов в анамнезе	Низкий	<b>2,5</b>	Высокий риск	<b>&gt; 3</b>	<b>10,9</b>
Возраст ≥ 65 лет, нет тромбозов в анамнезе ИЛИ возраст < 65 лет, тромбозы в анамнезе	Промежуточный	<b>5</b>	<b>Интегрированная клинично-молекулярная модель оценки общей выживаемости у пациентов с ИП (MIPSS-PV)</b>		
Возраст ≥ 65 лет, тромбозы в анамнезе	Высокий	<b>10,9</b>	<b>Критерии</b>	<b>Баллы</b>	
1. Arber D.A. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. <i>Blood</i> . 2022 Sep 15;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850			<i>SF3B1/SRSF2</i>	<b>2</b>	
2. Marchioli R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. <i>J Clin Oncol</i> . 2005 Apr 1;23(10):2224–32.			Возраст > 60 лет	<b>2</b>	
3. Tfferi A., Rumi E., Finazzi G., Gisslinger H., Vannucchi A.M., Rodeghiero F., et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. <i>Leukemia</i> . 2013;27(9):1874–81.			Лейкоциты > 11 × 10 <sup>9</sup> /л	<b>1</b>	
4. <i>American J Hematol</i> , Volume: 95, Issue: 12, Pages: 1599–613, First published: 24 September 2020, DOI: {10.1002/ajh.26008}			Мутации генов <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i> , <i>U2AF1</i> , <i>TP53</i>	<b>1</b>	

# Истинная полицитемия (ИП)

## Критерии ответа при лечении истинной полицитемии

Ответ	Критерии
Полный (ответ в течение 12 недель)	<p>А. Нет признаков заболевания, включая пальпируемую спленомегалию, улучшение конституциональных симптомов</p> <p>В. Гематологический ответ: гематокрит &lt;45% без потребности в кровопусканиях; тромбоциты &lt;400 × 10<sup>9</sup>/л, лейкоциты &lt;10 × 10<sup>9</sup>/л</p> <p>С. Нет прогрессирования заболевания и отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события</p> <p>Д. Гистологическая ремиссия (определяется как наличие нормоклеточного костного мозга и исчезновение панмиелома, а также отсутствие ретикулинового фиброза более чем 1-й степени)</p>
Частичный (ответ в течение 12 недель)	<p>А. Купирование признаков заболевания, включая пальпируемую спленомегалию, улучшение конституциональных симптомов</p> <p>В. Гематологический ответ: гематокрит &lt;45% без потребности в кровопусканиях; тромбоциты &lt;400 × 10<sup>9</sup>/л, лейкоциты &lt;10 × 10<sup>9</sup>/л</p> <p>С. Нет прогрессии заболевания и отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события</p> <p>Д. Нет гистологической ремиссии — сохраняется панмиелоз</p>
Нет ответа	Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного ответа
Прогрессия	Трансформация заболевания в пост-ИП миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз

Tfferi A., Rumi E., Finazzi G., Gisslinger H., Vannucchi A.M., Rodeghiero F., et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874–81.

# Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)

## Диагностические критерии ЭТ (ВОЗ 2022)

Критерии	ЭТ
Большие	1. Постоянно повышенное количество тромбоцитов ( $> 450 \times 10^9 / \text{л}$ ). 2. В костном мозге пролиферация мегакариоцитов с преобладанием крупных и гигантских форм со зрелой морфологией. 3. Отсутствие других миелопролиферативных заболеваний ( <i>BCR::ABL1+</i> ХМЛ, ИП, ПМФ) 4. Наличие мутации генов <i>JAK2 (V617F)</i> , <i>MPL</i> , <i>CALR</i> .
Малый	Наличие клонального маркера или отсутствие доказательств для реактивного тромбоцитоза.
Для установления диагноза необходимо наличие всех 4 критериев или первых трех основных критериев и малого критерия	
Arber D.A. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. <i>Blood</i> . 2022 Sep 15; 140(11):1200-1228. DOI: 10.1182/blood.2022015850	

## Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов ВОЗ при ЭТ (IPSET thrombosis)

Критерии	Баллы	Группа риска	Сумма баллов	Вероятность тромботического осложнения, %
Возраст старше 60 лет	1	Низкий	0–1	1,03
Тромбозы в анамнезе	2			
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	1	Промежуточный	2	2,35
<i>JAK2 (V617F)</i>	2	Высокий	>3	3,56

- Arber D.A. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15; 140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850
- Marchioli R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1; 23(10):2224–32.
- Tfferi A., Rumi E., Finazzi G., Gisslinger H., Vannucchi A.M., Rodeghiero F., et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013; 27(9):1874–81.
- American J Hematol*, Volume: 95, Issue: 12, Pages: 1599–613, First published: 24 September 2020, DOI: (10.1002/ajh.26008)

## Пересмотренная международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов при ЭТ (IPSET-thrombosis revised)

Группа риска	Характеристика	Вероятность тромботического осложнения, %
Очень низкий риск	Нет неблагоприятных факторов	0,44
Низкий риск	<i>JAK2 (V617F)</i>	1,05
Промежуточный риск	Возраст >60 лет	1,59
Высокий риск	Тромбозы в анамнезе или Возраст >60 лет и <i>JAK2 (V617F)</i>	2,57

## Интегрированная клинико-молекулярная модель оценки общей выживаемости у пациентов с ЭТ (MIPSS-ET)

Критерии	Баллы	Группа риска	Сумма баллов	Медиана общей выживаемости, лет
<i>SF3B1/SRSF2</i>	2	Низкий	0–1	1,03
Возраст >60 лет	4			
Неблагоприятный кариотип	1	Промежуточный	2–3	2,35
		Высокий	4–7	3,56

- Barosi G., et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013 Jun 6; 121(23):4778–81.
- American J Hematol*, Volume: 91, Issue: 4, Pages: 390-394, First published: 21 January 2016, DOI: (10.1002/ajh.24293)
- American J Hematol*, Volume: 95, Issue: 12, Pages: 1599–1613, First published: 24 September 2020, DOI: (10.1002/ajh.26008)

# Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)

## Критерии ответа на терапию

Ответ	Критерии
Полный (ответ в течение 12 нед)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Купирование симптомов заболевания, в т. ч. гепатоспленомегалии, конституциональных симптомов</li> <li>B. Нормализация показателей периферической крови, определяемая как: кол-во тромбоцитов <math>\leq 400 \times 10^9/\text{л}</math>, количество лейкоцитов <math>&lt; 10 \times 10^9/\text{л}</math>, отсутствие лейкоэритробластоза</li> <li>C. Нет прогрессии заболевания и отсутствие геморрагического или тромботического события</li> <li>D. Гистологическая ремиссия (определяемая как наличие нормоклеточного костного мозга и исчезновение гиперплазии мегакариоцитов, а также отсутствие ретикулинового фиброза более чем 1-й степени)</li> </ul>
Частичный (ответ в течение 12 нед)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Купирование симптомов заболевания, включая гепатоспленомегалию и конституциональные симптомы</li> <li>B. Нормализация показателей периферической крови, определяемая как: кол-во тромбоцитов <math>\leq 400 \times 10^9/\text{л}</math>, лейкоциты <math>&lt; 10 \times 10^9/\text{л}</math>, отсутствие лейкоэритробластоза</li> <li>C. Нет прогрессии заболевания и отсутствие какого-либо геморрагического или тромботического события</li> <li>D. Нет гистологической костномозговой ремиссии, определяемой как сохранение гиперплазии мегакариоцитов</li> </ul>
Нет ответа	Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного ответа
Прогрессирование	Трансформация заболевания в постполицитемический миелофиброз, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз

Barosi G., et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013 Jun 6; 121(23):4778–81.

# Первичный миелофиброз (ПМФ)

## Диагностические критерии различных вариантов миелофиброза

### Диагностические критерии первичного миелофиброза ВОЗ 2022

Критерии	Ранняя/ профиброзная стадия ПМФ	ПМФ
Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прлиферация и атипия мегакариоцитов без ретикулинового фиброза костного мозга выше 1-й степени, сопровождающиеся повышением клеточности костного мозга (скорректированным по возрасту), пролиферацией гранулоцитов, часто с угнетением эритропоэза.</li> <li>2. Мутация <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i> или наличие другого клонального маркера или отсутствие реактивного ретикулинового фиброза костного мозга</li> <li>3. Отсутствие критериев истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, <i>BCR::ABL1+</i> хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома или других миелопролиферативных новообразований</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прлиферация и атипия мегакариоцитов, сочетающиеся с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом костного мозга (2-й или 3-й степени)</li> <li>2. Мутация <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i> или наличие другого клонального маркера или отсутствие реактивного ретикулинового фиброза костного мозга</li> <li>3. Отсутствие критериев истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, <i>BCR::ABL1+</i> хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома или других миелопролиферативных новообразований</li> </ol>
Малые критерии	<p>Наличие не менее одного из следующих критериев, подтвержденного двумя последовательными исследованиями:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Анемия</li> <li>- Лейкоцитоз <math>\geq 11 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>- Пальпируемая спленомегалия</li> <li>- Увеличение активности ЛДГ</li> </ul>	<p>Наличие не менее одного из следующих критериев, подтвержденного двумя последовательными исследованиями:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Анемия</li> <li>- Лейкоцитоз <math>\geq 11 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>- Пальпируемая спленомегалия</li> <li>- Увеличение активности ЛДГ</li> <li>- Лейкоэритробластоз</li> </ul>

Для установления диагноза необходимо наличие всех 3 больших и одного малого критериев

### Диагностические критерии постполицитемического и посттромбоцитемического миелофиброза

Критерии	Пост-ИП МФ / Пост-ЭТ МФ
Обязательные	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ранее установленный диагноз ИП или ЭТ</li> <li>2. Степень фиброза костного мозга 2 или 3</li> </ol>
Дополнительные	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анемия (гемоглобин ниже референсного диапазона с учетом возраста, пола) и снижение гемоглобина <math>&gt;2 \text{ г/л}</math> по сравнению с исходным уровнем.</li> <li>2. Лейкоэритробластоз.</li> <li>3. Увеличение пальпируемой спленомегалии более чем на 5 см от исходного уровня или появление пальпируемой спленомегалии.</li> <li>4. Повышение активности ЛДГ выше референсного диапазона.</li> <li>5. Развитие любых 2 или 3 конституциональных симптомов: потеря веса <math>&gt;10\%</math> за 6 мес, ночная потливость, необъяснимая лихорадка (<math>&gt;37,5 \text{ }^\circ\text{C}</math>).</li> </ol>

Для установления диагноза необходимо наличие всех обязательных и 2 и более дополнительных критерия

Arber D.A. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15; 140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850

# Прогностические шкалы при первичном миелофиброзе (1)

Параметр	IPSS	DIPSS	DIPSS+	Шкала	Категория риска	Число факторов риска	
Возраст >65 лет	1	1	1	IPSS			Медиана общей выживаемости, мес
Конституциональные симптомы	1	1	1				
Гемоглобин <100 г/л	1	2	2				
Лейкоциты >25×10 <sup>9</sup> /л	1	1	1				
Бласты периферической крови >1%	1	1	1	DIPSS		≥3	Риск бластного криза, ×100 пациенто-лет
Тромбоциты <100 ×10 <sup>9</sup> /л	—	—	1				
Необходимость в проведении гемотрансфузий	—	—	1				
Неблагоприятный кариотип (комплексный кариотип ИЛИ +8, -7/7q-, inv(3), 5/5q-, 12p-, реарранжировка 11q23)	—	—	1				
Используется после установления диагноза	Нет	Да	Да	DIPSS+		≥3	Медиана общей выживаемости, мес
1. Cervantes F., Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. <i>Blood</i> . 2009; 113(13): 2895–901.							
2. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M., Morra E., Rumi E., Cazzola M. et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. <i>Blood</i> . 2010; 116(15):2857–8.							
3. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R., George G., Begna K., Schwager S. et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. <i>J. Clin. Oncol.</i> 2011. 29(4). 392–7.							
				DIPSS+			

## Прогностические шкалы при первичном миелофиброзе (2)

Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for Primary Myelofibrosis: An AGIMM & IWG-MRT Project		Группа риска	Сумма баллов	Общая выживаемость, лет
Фактор риска	Баллы			
Возраст > 60 лет	1,5	Низкий	0–0,5	16,7
Конституциональные симптомы	0,5			
Гемоглобин <100 г/л	0,5	Промежуточный–1	1–1,5	7,8
Тромбоциты <200 ×10 <sup>9</sup> /л	1			
Тройной негативный вариант	1,5	Промежуточный–2	2–3,5	4,8
<i>JAK2</i> или <i>MPL</i>	0,5			
Мутации <i>ASXL1</i>	0,5	Высокий	4 балла и выше	1,6
Мутации <i>SRSF2</i>	0,5			

A. M. Vannucchi, Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for Primary Myelofibrosis: An AGIMM & IWG-MRT Project, *Blood*, 2014.

# Международные прогностические системы с оценкой мутаций для пациентов трансплантационного возраста с первичным миелофиброзом

MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis			MIPSS70+: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis Plus		
Фактор риска		Баллы	Фактор риска		Баллы
Гемоглобин <100 г/л		1	Гемоглобин <100 г/л		1
Лейкоциты > 25 × 10 <sup>9</sup> /л		2	Бласты в периферической крови ≥2%		1
Тромбоциты <100 × 10 <sup>9</sup> /л		2	Конституциональные симптомы		1
Бласты в периферической крови ≥2%		1	Отсутствие мутации <i>CALR</i> типа 1		2
Степень фиброза ≥2		1	Выявление мутации высокого молекулярного риска		1
Конституциональные симптомы		1	Две или более мутации высокого молекулярного риска ( <i>ASXL1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>EZH2</i> , <i>IDH1/2</i> )		2
Отсутствие мутации <i>CALR</i> типа 1		1	Неблагоприятный кариотип		3
Выявление мутаций высокого молекулярного риска ( <i>ASXL1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>EZH2</i> , <i>IDH1/2</i> )		1			
Две и более мутаций высокого молекулярного риска		3			
Группа риска	Сумма баллов	5-летняя общая выживаемость, %	Группа риска	Сумма баллов	5-летняя общая выживаемость, %
Низкий	0–1	96	Низкий	0–2	100
Промежуточный	2–4	67	Промежуточный	3–5	90
Высокий риск	≥5	34	Высокий	4–6	76
			Очень высокий	≥7	46,5

P. Guglielmelli et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36:310-318. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.4886

## Критерии ответа при лечении первичного миелофиброза

Критерии		Полный	Частичный	Прогрессия
Симптомы интоксикации		Отсутствие симптомов	—	Появление симптомов
Размеры селезенки		Не пальпируется	Уменьшение размеров селезенки не менее чем на 50 % при размерах 10 см и менее ниже реберной дуги ИЛИ уменьшение размеров селезенки на 30 % и более при размерах 10 см и более ниже реберной дуги	Увеличение размеров селезенки не менее чем на 50 % при размерах 10 см и менее ниже реберной дуги ИЛИ увеличение размеров селезенки на 30 % и более при размерах 10 см и более ниже реберной дуги
Гемограмма	Гемоглобин	120 г/л; для больных с НЬ >110 г/л, не нуждающихся в гемотрансфузиях	↑ на 20 г/л и >, но не > 120 г/л при отсутствии зависимости от трансфузий или ↓ потребности не менее 50 % в трансфузиях	↓ на 20 г/л или возникновение зависимости от трансфузий или ↑ потребности не менее 50 % в трансфузиях для больных, нуждающихся в гемотрансфузиях
	Лейкоциты	$(4-10) \times 10^9/\text{л}$	↓ на 50 % и > без нормализации при лейкоцитозе $> 20 \times 10^9/\text{л}$ или ↑ более чем на $1 \times 10^9/\text{л}$ без нормализации при лейкопении менее $4 \times 10^9/\text{л}$	↑ выше нормы или ↓ ниже нормы, не связанное с терапией
	Тромбоциты	$(150-450) \times 10^9/\text{л}$	↓ не менее 50 % без нормализации при тромбоцитозе $> 800 \times 10^9/\text{л}$ или ↑ не менее $50 \times 10^9/\text{л}$ без нормализации при тромбоцитопении $< 100 \times 10^9/\text{л}$	↑ выше нормы или ↓ ниже нормы, не связанное с терапией

Barosi G., et al. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET). *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2849–53.

# Классификация мастоцитозов по локализации поражения, клиническому течению, ВОЗ 2022 г.

## Кожный мастоцитоз

## Системный мастоцитоз

Мастоцитоз с изолированным вовлечением костного мозга

Индолентный системный мастоцитоз (ИСМ)

«Тлеющий» системный мастоцитоз (ТСМ)

Агрессивный системный мастоцитоз (АСМ)

Системный мастоцитоз с ассоциированным миелоидным новообразованием (СМ-АМН: миелодиспластические синдромы, хронический миеломоноцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, острые миелоидные лейкозы)

Тучноклеточный лейкоз (ТКЛ)

## Тучноклеточная (мастоклеточная) саркома

Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R. et al The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1

# Системный мастоцитоз (СМ)

## Критерии диагностики и тяжести течения системного мастоцитоза (ВОЗ 2022 г.)

Диагностические критерии	Описание	Диагноз СМ устанавливают при наличии 1 большого и 1 малого критерия или как минимум 3-х малых критериев
Большой критерий	Мультифокальные плотные инфильтраты тучных клеток ( $\geq 15$ тучных клеток в кластере), определяемые при гистологическом исследовании костного мозга и (или) других органов, помимо кожи	
Малые критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. В биоптате <math>&gt;25\%</math> тучных клеток с атипичной морфологией (веретенообразные, незрелые, гипогранулированная цитоплазма, би-/полилобулярное ядро)</li> <li>2. Точечная мутация <i>C-KIT</i> в кодоне 816 (<i>KITD816V</i>) или другом регионе <i>KIT</i> в клетках костного мозга, крови или других органов, кроме кожи</li> <li>3. Мастоциты костного мозга, крови или других органов, кроме кожи, помимо нормальных маркеров тучных клеток, экспрессируют CD2 и/или CD25 и/или CD30</li> <li>4. Уровень сывороточной триптазы <math>&gt;20</math> нг/мл. Данный критерий не применяется в случаях СМ с ассоциированной миелоидной неоплазией, требует коррекции при наследственной <math>\alpha</math>-триптаземии</li> </ol>	

Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R. et al The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732831; PMCID: PMC9252913.

### Критерии тяжести заболевания и агрессивности течения

В-признаки	С-признаки (агрессивность течения, показания к терапии)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• В трепанобиоптате костного мозга <math>&gt; 30\%</math> клеток являются тучными клетками (фокальные кластеры) и/или уровень триптазы крови <math>&gt; 200</math> нг/мл и/или аллельная нагрузка мутации D816V <i>C-KIT</i> <math>\geq 10\%</math> в клетках костного мозга или лейкоцитах периферической крови</li> <li>• Признаки дисплазии или пролиферации гемопоэтических клеток, отличных от мастоцитов, при отсутствии данных для подтверждения диагноза СМ-АГЗ: гиперклеточный костный мозг, расширение гранулоцитарного роста со сдвигом влево и эозинофилия <math>\pm</math> лейкоцитоз и эозинофилия и/или признаки миелодисплазии (<math>&lt;10\%</math> нейтрофилов, эритроцитов и мегакариоцитов)</li> <li>• Гепатомегалия без нарушения функции печени, спленомегалия без гиперспленизма и/или лимфаденопатия (более 2 см), выявляемые при пальпации или с помощью инструментальных методов диагностики</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфильтрация костного мозга неопластическими ТК и цитопения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) <math>&lt;1,0 \times 10^9</math>/л и/или концентрация гемоглобина <math>&lt;100</math> г/л и/или количество тромбоцитов крови <math>&lt;100 \times 10^9</math>/л)</li> <li>• Гепатомегалия с нарушением функции печени, асцитом и/или портальной гипертензией.</li> <li>• Спленомегалия, определяемая при пальпации, и гиперспленизм</li> <li>• Патологические изменения костей с крупными остеолитическими очагами, наличием или отсутствием патологических переломов (патологические переломы, связанные с остеопорозом, не считаются С-признаком), боли в костях</li> <li>• Синдром мальабсорбции с гипосальбуминемией, уменьшением массы тела, вследствие инфильтрации желудочно-кишечного тракта тучными клетками</li> </ul>

Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemisphere*. 2021;5:e646. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000646

# Системный мастоцитоз (СМ)

## Критерии диагностики различных вариантов системного мастоцитоза (1)

Вариант СМ	Диагностические критерии
Мастоцитоз с изолированным вовлечением костного мозга (КММ)	<ul style="list-style-type: none"><li>• соответствие диагностическим критериям СМ при отсутствии В-, С-признаков;</li><li>• изолированное поражение костного мозга</li><li>• отсутствует поражение кожи</li><li>• триптаза крови &lt;125 нг/мл</li></ul>
Индолентный системный мастоцитоз (ИСМ)*	<ul style="list-style-type: none"><li>• соответствие критериям СМ</li><li>• отсутствие С-признаков</li><li>• отсутствие ассоциированного гематологического заболевания</li></ul>
Тлеющий системный мастоцитоз (ТСМ)	<ul style="list-style-type: none"><li>• соответствует критериям ИСМ, но сопровождается двумя или более В-признаками</li><li>• С-признаки отсутствуют</li></ul>
Системный мастоцитоз с ассоциированным миелоидным новообразованием (СМ-АМН)	<ul style="list-style-type: none"><li>• соответствие критериям СМ и критериям ассоциированного новообразования как отдельного заболевания по классификации ВОЗ 2022</li></ul>

Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemasphere*. 2021;5:e646. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000646

# Системный мастоцитоз (СМ)

## Критерии диагностики различных вариантов системного мастоцитоза (2)

Вариант СМ	Диагностические критерии
Агрессивный системный мастоцитоз (АСМ)	<ul style="list-style-type: none"><li>• соответствие критериям СМ при наличии одного и более С-признаков</li><li>• отсутствии признаков тучноклеточного лейкоза</li><li>• кожные поражения обычно отсутствуют</li></ul>
Тучноклеточный лейкоз (ТКЛ)	<ul style="list-style-type: none"><li>• соответствие критериям СМ</li><li>• диффузная инфильтрация атипичными незрелыми тучными клетками в трепанобиоптате костного мозга</li><li>• наличие <math>\geq 20\%</math> тучных клеток в миелограмме</li><li>• при типичном ТКЛ тучные клетки составляют <math>\geq 10\%</math> лейкоцитов периферической крови; у большинства пациентов наблюдается алейкемический вариант (тучных клеток <math>&lt;10\%</math> лейкоцитов периферической крови)</li><li>• кожные поражения обычно отсутствуют</li></ul>
Саркома из тучных клеток (СТК)	<ul style="list-style-type: none"><li>• солитарная опухоль из тучных клеток</li><li>• отсутствие признаков СМ</li><li>• инфильтративный тип роста</li><li>• низкодифференцированная морфология клеток в цитологическом препарате</li></ul>

1. Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM, Garcia-Montero A, Sanchez-Munoz L, Teodosio C, et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:168–78. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.008
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, et al The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022 Jul;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732831; PMCID: PMC9252913

# Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования (МДС/МПН)

## Классификация ВОЗ 2022

- Хронический миеломоноцитарный лейкоз;
- МДС/МПН с нейтрофилией;
- МДС/МПН с мутацией гена *SF3B1* и тромбоцитозом;
- МДС/МПН без дополнительных уточнений.

### Для всей группы МДС/МПН характерно:

- наличие дисплазии  $\geq 10\%$  от всех клеток эритроидного и/или гранулоцитарного и/или мегакариоцитарного ростков кроветворения в сочетании с цитопенией, с критериями, установленными для МДС и цитоза, как проявлениями МПН;
- отсутствие критериев ВОЗ 2022 для *BCR::ABL1*-позитивного ХМЛ, первичного миелофиброза, истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии;
- при эозинофилии — отсутствие критериев ВОЗ 2022 для лимфоидного/миелоидного новообразования с эозинофилией и перестройкой генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* или *JAK2*

Khoury J., et al. Leukemia. 2022;36:1703–19, WHO classification of Tumours online, 5th Edition: Hematolymphoid Tumors.

# Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования (МДС/МПН)

## Критерии диагноза ВОЗ 2022

Диагноз	Периферическая кровь	Костный мозг	Клинические проявления	Наиболее часто встречающиеся мутации в генах
Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛЛ)	Моноциты $\geq 0,5 (1,0) \times 10^9/\text{л}$ , моноциты $\geq 10\%$ , бластные клетки $< 20\%$ , анемия, тромбоцитопения	Дисплазия $\geq 10\%$ клеток в $\geq 1$ линии миелопоэза; Бластные клетки $< 20\%$ ;	Гепатоспленомегалия, увеличение лимф. узлов, поражение кожи, В-симптомы, аутоиммунные проявления, боли в костях, инфекции	<i>TET2, SRSF2, ASXL1, DNMT3A, RUNX1, N/KRAS, IDH1/2, EZH2, CBL, BCOR, U2AF1, SF3B1, ZRSR2, NF1, SETBP1, JAK2, NPM1.</i>
МДС/МПН с нейтрофилией	Лейкоциты $> 13,0 \times 10^9/\text{л}$ , незрелые нейтрофилы (п/мц+мц+м/мц) $\geq 10\%$ , дисплазия гранулоцитов, бластные клетки $< 20\%$ , анемия, тромбоцитопения	Гиперплазия и дисплазия $\geq 10\%$ клеток гранулоцитарного роста -/+ дисплазия $\geq 10\%$ клеток мегакариоцитарного и/или эритроидного ростков; Бластные клетки $< 20\%$	Гепатоспленомегалия, анемический и геморрагический синдромы, инфекции	<i>SETBP1, ETNK1 ASXL1, TET2, DNMT3A, IDH2, CBL, NRAS, NF1, SRSF2, U2AF1, SF3B1, ZRSR2, CUX1, GATA2, RUNX1, ETNK1, SETBP1, EZH2 и др.</i>
МДС/МПН с мутацией гена <i>SF3B1</i> и тромбоцитозом	Анемия, тромбоцитоз $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ , анизоцитоз тромбоцитов; м.б. лейкоцитоз	Дизэритропоэз, кольцевые сидеробласты $\geq 15\%$ , атипичные мегакариоциты, дисмегакариоцитопоз -/+ дисгранулоцитопоз	Спленомегалия, риск тромбозов, анемический синдром	<i>SF3B1, JAK2, CALR, MPL TET2, ASXL1, DNMT3A, SETBP1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, EZH2, IDH2, ETV6, RUNX1, CBL</i>
МДС/МПН без дополнительных уточнений	Дисплазия+миелопролиферативные изменения Нет предшествующей истории МДС или МПН	Дисплазия + миелопролиферативные изменения, м.б. выраженный фиброз стромы	Гепатоспленомегалия, В-симптомы, тромбоэмболические осложнения, инфекции, анемический и геморрагический синдром	<i>TET2, NRAS, RUNX1, CBL, SETBP1, ASXL1, TP53</i>
Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛЛ)	Лейкоциты $> 10,0 \times 10^9/\text{л}$ , моноциты $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , моноциты $\geq 10\%$ , бластные клетки $< 20\%$ , анемия, тромбоцитопения, повышение HbF	<i>BCR::ABL1, KMT2A (MLL1)</i> -отрицательные, бластные клетки $< 20\%$ , гиперчувствительность к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (ГМ-КСФ)	Спленомегалия $\sim 90\%$ , гепатомегалия $\sim 80\%$ , лимфаденопатия $\sim 50\%$ , макулопапулезное поражение кожи $\sim 30\%$ , увеличение миндалин	<i>PTPN11, NF1, NRAS, KRAS, CBL</i>

Khoury J., et al. Leukemia. 2022;36:1703–19, WHO classification of Tumours online, 5th Edition: Hematolymphoid Tumors.

# Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) (1)

## Критерии диагноза ВОЗ 2022

**Для верификации диагноза ХММЛ обязательно наличие всех больших критериев.**

- При абсолютном моноцитозе  $\geq 1,0 \times 10^9$ /л необходимо наличие одного или нескольких малых критериев
- При абсолютном моноцитозе от 0,5 до  $1,0 \times 10^9$ /л необходимо наличие приобретенной цитогенетической или молекулярной аномалии (см. табл.)

### Большие критерии:

- Стойкий абсолютный моноцитоз в периферической крови  $\geq 0,5 \times 10^9$ /л, с количеством моноцитов  $\geq 10\%$  в лейкоцитарной формуле
- Бластные клетки  $< 20\%$  в периферической крови и костном мозге\*
- Отсутствие критериев ВОЗ 2022 для *BCR::ABL1*-позитивного ХМЛ, первичного миелофиброза, истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии\*\*
- При эозинофилии — отсутствие критериев ВОЗ 2022 для лимфоидного/миелоидного новообразования с эозинофилией и перестройкой генов (*PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* или *JAK2*)

### Малые критерии:

- Дисплазия определяется в  $\geq 1$  миелоидной клеточной линии от 10% и более клеток гранулоцитарного и/или мегакариоцитарного и/или эритроидного ростков кроветворения
- Приобретенные цитогенетические или молекулярные аномалии^
- Увеличение при ИФТ периферической крови количества классических моноцитов (CD14+, CD16-)  $\geq 94\%$  в отсутствие данных за аутоиммунный или инфекционный процесс

\* Бластные клетки или их эквиваленты включают в себя: миелобласты, монобласты или промоноциты.

\*\* Миелопролиферативные новообразования (МПН) могут сопровождаться моноцитозом в начале или в течении болезни, что затрудняет диагностику ХММЛ. В таких случаях ранее диагностированное МПН исключает ХММЛ, причем наличие критериев МПН в костном мозге или высокая аллельная нагрузка МПН-ассоциированных мутаций (*JAK2*, *CALR* или *MPD*) подтверждает диагноз МПН с моноцитозом, а не ХММЛ.

## Мутационный профиль пациентов с ХММЛ

Ген	Частота, %	Ген	Частота, %	Ген	Частота, %	Ген	Частота, %
<i>TET2</i>	29–61	<i>IDH2</i>	6–7	<i>ZRSR2</i> <sup>^</sup>	4–8	<i>JAK2</i>	1–10
<i>ASXL1</i> <sup>^</sup>	32–44	<i>BCOR</i> <sup>^</sup>	6–7	<i>CBL</i> <sup>^</sup>	8–22	<i>RUNX1</i> <sup>^</sup>	8–23
<i>DNMT3A</i>	2–12	<i>SRSF2</i> <sup>^</sup>	29–52	<i>KRAS</i> <sup>^</sup>	7–16	<i>SETBP1</i> <sup>^</sup>	4–18
<i>EZH2</i> <sup>^</sup>	5–13	<i>U2AF1</i> <sup>^</sup>	4–10	<i>NRAS</i> <sup>^</sup>	4–22	<i>NPM1</i>	1–3
<i>IDH1</i>	1–2	<i>SF3B1</i> <sup>^</sup>	6–10	<i>NF1</i>	6–7	<i>FLT3</i>	1–3

Khoury J., et al. Leukemia. 2022;36:1703–19, WHO classification of Tumours online, 5th Edition: Hematolymphoid Tumors.

# Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) (2)

## Критерии диагноза ВОЗ 2022

На основании количества лейкоцитов ХММЛ разделяют на 2 подтипа:

- при лейкоцитах  $<13 \times 10^9/\text{л}$  — миелодиспластический ХММЛ (МД-ХММЛ),
- при лейкоцитах  $\geq 13 \times 10^9/\text{л}$  — миелопролиферативный ХММЛ (МП-ХММЛ).

миелодиспластический  
ХММЛ  
лейкоциты  $<13 \times 10^9/\text{л}$

миелопролиферативный  
ХММЛ  
лейкоциты  $\geq 13 \times 10^9/\text{л}$

На основании количества бластных клеток ХММЛ разделяют на 2 варианта: ХММЛ-1 и ХММЛ-2

Вариант ХММЛ	Клинический анализ крови	Костный мозг
Хронический миеломоноцитарный лейкоз-1 (ХММЛ-1)	Моноциты $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , в лейкоцитарной формуле моноциты $\geq 10\%$ , бластные клетки $< 5\%$	Бластные клетки $< 10\%$ , дисплазия $\geq 10\%$ клеток в $\geq 1$ линии, палочки Ауэра отсутствуют
Хронический миеломоноцитарный лейкоз-2 (ХММЛ-2)	Моноциты $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , в лейкоцитарной формуле моноциты $\geq 10\%$ , бластные клетки — $5-19\%$	Бластные клетки $10-19\%$ , дисплазия $\geq 10\%$ клеток в $\geq 1$ линии и /или палочки Ауэра при любом количестве бластных клеток

Khoury J., et al. Leukemia. 2022;36:1703–19, WHO classification of Tumours online, 5th Edition: Hematolymphoid Tumors.

# Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)

## Специальная шкала оценки прогноза (CPSS)

Параметры	Баллы		
	0	1	2
Вариант ХММЛ ВОЗ 2008 ВОЗ 2017 ВОЗ 2022	ХММЛ-1 ХММЛ-0 и ХММЛ-1 ХММЛ-1	ХММЛ-2 ХММЛ-2 ХММЛ-2	–
Подтип ХММЛ	МД-ХММЛ Лейкоциты $<13 \times 10^9/\text{л}$	МП-ХММЛ Лейкоциты $\geq 13 \times 10^9/\text{л}$	–
Цитогенетический риск*	Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Трансфузионная зависимость от донорских эритроцитов**	Нет	Да	–

Сумма баллов	Группы риска	Медиана общей выживаемости, мес.	Вероятность 2-летней прогрессии в ОМЛ, %	* Группы цитогенетического риска: низкий риск — нормальный кариотип или — Y; промежуточный риск — все остальные aberrации (в т. ч. 20q-, 5q-); высокий риск — +8, -7/7q-, комплексный кариотип ( $\geq 3$ aberrаций). ** Трансфузионная зависимость — трансфузии эр. массы не менее 1 дозы каждые 8 недель в течение 4 месяцев.
0	низкий риск	72	7	
1	промежуточный — 1 риск	31	14	
2–3	промежуточный — 2 риск	13	37	
4–5	высокий риск	5	73	

МД-ХММЛ — миелодиспластический ХММЛ  
МП-ХММЛ — миелопролиферативный ХММЛ  
ОМЛ — острый миелоидный лейкоз

Such E. et al. *Blood*. 2013;121(15): 3005–15.  
Khoury J., et al. *Leukemia*. 2022;36:1703–19, WHO classification of Tumours online, 5th Edition: Hematolymphoid Tumors.

# Миелодиспластические синдромы (МДС)

## Классификация ВОЗ 2017 (1)

Вариант	Дисплазия, количество ростков	Цитопения <sup>а</sup> , количество ростков	Кольцевые сидеробласты (при мутации <i>SF3B1</i> ), %	Бластные клетки в КМ и ПК, %	Кариотип
МДС с линейной (однолинейной) дисплазией	1	1–2	<15 (<5)	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра — нет	Любой, кроме 5q-
МДС с мультилинейной дисплазией	2–3	1–3	<15 (<5)	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра — нет	Любой, кроме 5q-
МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией	1	1–2	≥15 (≥5)	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра — нет	Любой, кроме 5q-
МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией	2–3	1–3	≥15 (≥5)	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра — нет	Любой, кроме 5q-
МДС с изолированной делецией 5q	1–3	1–2	Нет или любой	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра — нет	5q-± 1 добавочная аномалия, кроме -7/7q-
МДС с избытком бластов —1	1–3	1–3	Нет или любой	КМ 5–9, ПК 2–4, палочки Ауэра — нет	Любой
МДС с избытком бластов —2	1–3	1–3	Нет или любой	КМ 10–19, ПК 5–19, палочки Ауэра±	Любой
МДС неклассифицируемый: с 1% бластов вПК	1–3	1–3	Нет или любой	КМ <5, ПК = 1 <sup>б</sup> , палочки Ауэра — нет	Любой
с линейной дисплазией и панцитопенией	1	3	Нет или любой	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра — нет	Любой
на основании цитогенетических изменений	0	1–3	<15 <sup>в</sup>	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра — нет	МДС-аномалии <sup>г</sup>
Рефрактерная цитопения детского возраста	1–3	1–3	Нет	КМ <5, ПК <2,	Любой

Swerdlow S. H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4<sup>th</sup> Edition. IARC, Lyon; 2017.

# Миелодиспластические синдромы (МДС)

## Классификация ВОЗ 2017 (2)

- КМ — костный мозг; ПК — периферическая кровь.
- Дисплазия считается диагностически значимой, когда признаки дисплазии выявлены в  $\geq 10\%$  клеток эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков.
- Показатели гемоглобина  $< 100$  г/л, тромбоцитов  $< 100 \times 10^9$ /л, абсолютное количество нейтрофилов  $< 1,8 \times 10^9$ /л, моноцитов  $< 1 \times 10^9$ /л.

Однако при наличии морфологических критериев и хромосомных aberrаций диагноз МДС может быть установлен и при более легкой анемии (Hb  $< 120$  г/л у женщин и Hb  $< 130$  г/л у мужчин) и при тромбоцитопении  $< 150 \times 10^9$ /л.

Тромбоцитоз  $> 450 \times 10^9$ /л при МДС допускается в случаях МДС с изолированной делецией 5q или при выявлении inv(3) (q21.3;q26.2) или t(3;3) (q21.3;q26.2).

- Если бласты в ПК определены в 2 и более анализах.
- Если кольцевых сидеробластов  $\geq 15\%$ , то это МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией.

### Аномалии кариотипа, наиболее часто встречающиеся при МДС

Несбалансированные	Сбалансированные	Данные аномалии могут быть определены как при стандартном цитогенетическом анализе в $\geq 20$ мета-фазах, так и методом FISH*
-7 или del(7q)	t(11;16)(q23.3;p13.3)	
del(5q)	t(3;21)(q26.2;q22.1)	
i(17q) или t(17p)	t(1;3)(p36.3;q21.2)	
-13 или del(13q)	t(2;11)(p21;q23.3)	
del(11q)	inv(3)(q21.3;q26.2)	
del(12p) или t(12p)	t(3;3)(q21.3;q26.2)	
del(9q)	t(6;9)(p23;q34.1)	
idic(X)(q13)		
+8		
del(20q)		
-Y		

Комплексный кариотип:  $\geq 3$  хромосомных aberrаций, с наличием 1 и более описанных выше изменений.

- Aberrации: +8, -Y или del(20q) недостаточны для диагностики МДС, если нет морфологически значимых критериев МДС.

Swerdlow S. H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4<sup>th</sup> Edition. IARC, Lyon, 2017.

\* Valent P. et al. *Oncotarget*, 2017; Vol. 8(43): 73483–500.

# Миелодиспластические синдромы (МДС)

## Классификация ВОЗ 2022 МДС = Миелодиспластические новообразования

### I. МДС с генетическими аномалиями

1. МДС с низким % бластов и делецией 5q
2. МДС с низким % бластов и мутацией *SF3B1*
3. МДС с биаллельной инактивацией *TP53*

### II. МДС на основе морфологии

1. МДС с низким % бластов
  - МДС с низким % бластов и линейной дисплазией
  - МДС с низким % бластов и мультилинейной дисплазией
  - МДС с низким % бластов и кольцевыми сидеробластами
2. МДС с гипоплазией кроветворения
3. МДС с избытком бластов
  - МДС с избытком бластов 1
  - МДС с избытком бластов 2
  - МДС с избытком бластов и фиброзом стромы

Дисплазия считается диагностически значимой, когда ее признаки выявлены в  $\geq 10\%$  клеток эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков.

#### Цитопения:

- гемоглобин  $< 130$  г/л у мужчин,  $< 120$  г/л у женщин,
- абсолютное число нейтрофилов  $< 1,8 \times 10^9$ /л,
- тромбоциты  $< 150 \times 10^9$ /л (тромбоциты  $> 450 \times 10^9$ /л только при МДС с 5q-).

КМ — костный мозг

ПК — периферическая кровь

ТБ — трепанобиоптат

Khoury J., et al. *Leukemia*. 2022;36:1703–19.  
WHO classification of Tumours online, 5th Edition: Hematolymphoid Tumors.

# Миелодиспластические новообразования взрослых

## Классификация ВОЗ 2022

Вариант	Дисплазия, количество ростков	Цитопения*, количество ростков	Кольцевые сидеробласты, (при <i>mSF3B1</i> ), %	Бластные клетки в КМ и ПК, %	Карิโอтип, мутации генов
<b>МДС с генетическими аномалиями</b>					
<b>МДС с низкими бластами и делецией 5q</b>	1–3	1–3 м.б. тромбоцитов	< 15 (< 5)	КМ < 5, ПК < 2 палочки Ауэра — нет	5q– ± 1, кроме –7/7q– м.б. <i>mSF3B1</i> , <i>mJAK2</i> , <i>mMpl</i>
<b>МДС с низкими бластами и мутацией <i>SF3B1</i></b>	1–3	1–3	≥ 5	КМ < 5, ПК < 2, палочки Ауэра — нет	Любой, кроме 5q–, –7 или комплексного карิโอтипа; <i>mSF3B1</i> с VAF ≥ 5%
<b>МДС с биаллельной инактивацией <i>TP53</i></b>	1–3	1–3	Любые	КМ < 20, ПК < 20, палочки Ауэра ±	Комплексный кариотип, ≥ 2 <i>mTP53</i> или 1 <i>mTP53</i> +del( <i>TP53</i> ) или + потеря гетерозиготности
<b>МДС на основе морфологии</b>					
<b>МДС с низкими бластами (НБ)</b>	1–3	1–3		КМ < 5, ПК < 2, палочки Ауэра — нет	Любой, кроме 5q–
МДС с НБ и линейной дисплазией	1	1–3	< 15 (< 5)		
МДС с НБ и мультилинейной дисплазией	1–3	1–3	< 15 (< 5)		
МДС с НБ и кольцевыми сидеробластами	1–3	1–3	≥ 15%, дикий тип <i>SF3B1</i> или анализ не выполняли		
<b>МДС с гипоплазией</b> В трепанобиоптате клеточность снижена < 25% от возрастной нормы	1–3	1–3	< 15 (< 5)	КМ < 5, ПК < 2 палочки Ауэра — нет	Любой, кроме 5q–
<b>МДС с избытком бластов</b>	1–3	1–3	Любые	КМ 5-19, ПК 2-19,	Любой, кроме критериев МДС с биаллельной инактивацией <i>TP53</i> и ОМЛ
МДС с избытком бластов-1	1–3	1–3	Любые	КМ 5-9, ПК 2-4,	
МДС с избытком бластов-2	1–3	1–3		КМ 10-19, ПК 5-19 или палочки Ауэра+	
МДС с избытком бластов и фиброзом стромы (фиброз стромы 2–3 ст в трепанобиоптате)	1–3	1–3		КМ 5-19, ПК 2-19	
<b>КМ — костный мозг, ПК — периферическая кровь, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз</b>					

Khoury J., et al. *Leukemia*. 2022;36:1703–19.  
WHO classification of Tumours online, 5th Edition: Hematolymphoid Tumors.

# Миелодиспластические новообразования и миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования (МДС и МДС/МПН) (1)

## Мутации в генах

В таблице представлены гены, в которых наиболее часто встречаются мутации при МДС и МДС/МПН. Диагностически значимыми при МДС, в соответствии с классификацией ВОЗ 2022, являются мутации в генах *SF3B1* и *TP53*. Остальные рассматриваются как прогностически значимые.

Гены	Частота при МДС	Локализация	Прогностическая значимость	Клинические особенности
<i>TET2</i>	20–30%	4q24	Нейтральный прогноз	Ассоциируется с нормальным кариотипом. Частота при ХММЛ 40–60%.
<i>DNMT3A</i>	12–18%	2q23	Неблагоприятный прогноз	Высокий риск трансформации в ОМЛ.
<i>ASXL1</i>	15–25%	20q11	Неблагоприятный прогноз	Частота при ХММЛ 40–50%.
<i>EZH2</i>	5–10%	7q36	Неблагоприятный прогноз	Частота при ХММЛ 12%.
<i>SF3B1</i>	25–30%	2q33	Благоприятный прогноз	Ассоциирован с кольцевыми сидеробластами и частота выявления при МДС-КС ~60–80%. Неблагоприятный прогноз при ассоциации с del 5q.
<i>SRSF2</i>	15%	17q25	Неблагоприятный прогноз	Высокий риск трансформации в ОМЛ. Частота при ХММЛ 50%.
<i>U2AF1</i>	10–15%	21q22	Неблагоприятный прогноз	Высокий риск трансформации в ОМЛ.
<i>ZRSR2</i>	5–10%	Xp22	Неблагоприятный прогноз	
<i>RUNX1*</i>	10–15%	21q22	Неблагоприятный прогноз	
<i>TP53*</i>	10%	17p13	Неблагоприятный прогноз	Наиболее часто ассоциирован с комплексным кариотипом (50%) и del(5q) (15–20%). Прединдиктор резистентности или рецидива на леналидомиде.
<i>STAG2</i>	5–10%	Xq25	Неблагоприятный прогноз	
<i>NRAS*</i>	5–10%	1q23	Неблагоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз, особенно у пациентов с низким риском МДС. Частота при ХММЛ 15%.
<i>CBL*</i>	5%	11q23	Неблагоприятный прогноз	Частота при ХММЛ 10–20% и ЮММЛ 15%.
<i>NF1*</i>	<5%	17q11		Частота при ХММЛ 5–10% и ЮММЛ 30%, часто герминальная мутация.
<i>KRAS</i>	<5%	12p12	Неблагоприятный прогноз	
<i>ETV6*</i>	<5%	12p13	Неблагоприятный прогноз	
<i>FLT3</i>	<5%	13q12	Неблагоприятный прогноз	При прогрессии в ОМЛ 5%.
<i>NPM1</i>		5q35	Неблагоприятный прогноз	

\* Конституциональные (герминальные) мутации в этих генах могут сопровождаться гематологическими изменениями. При обнаружении этих мутаций при МДС в клетках крови или костного мозга целесообразно выполнение секвенирования ДНК негематopoэтических клеток для определения особенностей изменений (соматические или конституциональные).

NCCN Guidelines Version 1.2023. Myelodysplastic syndromes.

# Миелодиспластические новообразования и миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования (МДС и МДС/МПН) (2)

## Мутации в генах

В таблице представлены гены, в которых наиболее часто встречаются мутации при МДС и МДС/МП. Диагностически значимыми, в соответствии 5-му пересмотру ВОЗ-классификации МДС, являются мутации в генах *SF3B1* и *TP53*. Остальные рассматриваются, как прогностически значимые.

Гены	Частота при МДС	Локализация	Прогностическая значимость	Клинические особенности
<i>DDX41*</i>	<5%	5q35		
<i>IDH1</i>	<5%	15q26	Неблагоприятный прогноз	Наиболее часто при ОМЛ
<i>IDH2</i>	<5%	2q33	Неблагоприятный прогноз	Наиболее часто при ОМЛ
<i>GATA2*</i>	<5%	3q21	Неблагоприятный прогноз	
<i>JAK2</i>	<5%	9p24		Частота при МДС/МПН-КС-Т 50%, может быть в сочетании с <i>SF3B1</i>
<i>CALR</i>	<5%	19p13		Наблюдается при МДС/МПН-КС-Т, может быть в сочетании с <i>SF3B1</i>
<i>MPL</i>	<5%	1a34		Наблюдается при МДС/МПН-КС-Т, может быть в сочетании с <i>SF3B1</i>
<i>PTPN11</i>	<5%	12q24	Неясный прогноз	
<i>SETBP1</i>	<5%	18q12		Наблюдается при прогрессии заболевания. Частота при оХМЛ 24%, ХММЛ 5–10% и ЮММЛ 7%
<i>PHF6</i>	<5%	Xq26-27	Неблагоприятный прогноз	Наиболее часто при МДС с избытком бластов, не влияет на выживаемость
<i>BCOR</i>	<5%	Xp11	Неблагоприятный прогноз	Частота при ХММЛ 5–10%
<i>WT1</i>	5%	11p13	Неблагоприятный прогноз	Ассоциирован с трансформацией в ОМЛ
<i>STAT3</i>	<5%	17q21		Наблюдается при ЛБГЛ, ассоциированном с МДС; ассоциация с иммунным поражением костного мозга
<i>PPM1D</i>	~5%	17q23		Ассоциация с МДС, после предшествующей терапии. Не связан с неблагоприятным прогностическим фактором <i>TP53</i>
<i>UBA1</i>	~5%	Xp11		VEKAS-синдром (V-вакуолизация, E1-фермент, X-сцепленный, A-аутоиммунный, S-соматический) — ассоциирован с системным аутоиммунным заболеванием и гематологическим, МДС

\*\* Конституциональные (герминальные) мутации в этих генах могут сопровождаться гематологическими изменениями. При обнаружении этих мутаций при МДС в клетках крови или костного мозга целесообразно выполнение секвенирования ДНК негематопозитических клеток для определения особенностей изменений (соматические или конституциональные).

NCCN Guidelines Version 1.2023. Myelodysplastic syndromes.

# Миелодиспластический синдром (МДС)

## Пересмотренная шкала оценки прогноза IPSS-R

Пересмотренная международная шкала оценки прогноза (IPSS-R) представляет собой пересмотренную и доработанную версию шкалы IPSS оценки медианы общей выживаемости и времени прогрессии в острый лейкоз для 25% пациентов с МДС без проведения специфической терапии (гипометилирующие препараты, полихимиотерапия, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток). Шкала IPSS-R учитывает более детализированное прогностическое значение цитогенетики, процента бластных клеток в костном мозге и выраженности цитопении. На основании суммарного количества баллов МДС разделяют на 5 прогностических групп: группа очень низкого риска (very low), низкого (low), промежуточного (intermediate), высокого (high) и очень высокого (very high) риска.

Параметр	Баллы							* Группы цитогенетического риска: очень хороший: del(11q), -Y; хороший: нормальный кариотип; изолированные: del(5q), del(12p), del(20q); двойные с del(5q); промежуточный: del(7q), +8, i(17q), +19 и другие изолированные или двойные независимые клоны; плохой: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q); двойные с -7/del(7q); комплексные =3 аномалии; очень плохой: комплексный кариотип >3 аномалий.
	0	0,5	1	1,5	2	3	4	
Цитогенетический риск *	очень хороший	–	хороший	–	промежуточный	плохой	очень плохой	
Количество бластных клеток в костном мозге (%)	≤2	–	>2 до <5	–	5–10	>10	–	
Гемоглобин, г/л	≥100	–	80–99	<80	–	–	–	
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	≥100	50–99	<50	–	–	–	–	
Абсолютное число нейтрофилов, ×10 <sup>9</sup> /л	≥0,8	<0,8	–	–	–	–	–	
Сумма баллов	Группы риска по шкале IPSS-R		Медиана общей выживаемости, лет				25% прогрессия в ОМЛ, лет	
0–1,5	очень низкий риск		8,8				не достигнута	
2,0–3,0	низкий риск		5,3				10,8	
3,5–4,5	промежуточный риск		3,0				3,2	
5,0–6,0	высокий риск		1,6				1,4	
>6,0	очень высокий риск		0,8				0,7	

Greenberg P., Tuechler H., Schanz J., et al. *Blood*, 2012; 120: 2454–65.

# Миелодиспластические синдромы (МДС)

## Молекулярная международная шкала прогноза (IPSS-M)

В 2022 году была опубликованная новая шкала прогноза МДС на основании анализа 2701 пациентов. Базисом явилась шкала IPSS-R с добавлением 31 гена, мутации в которых влияют на вероятность общей и беспрогрессивной выживаемости. В результате стратификации МДС разделили на 6 групп прогноза: очень низкий, низкий, умеренно низкий, умеренно высокий, высокий и очень высокий, со статистически достоверными различиями вероятности выживаемостей и прогрессии в ОМЛ

IPSS-M	Группы риска						Основные гены (n=16)		Дополнительные гены (n=15)	
	Очень низкий 14%	Низкий 33%	Умеренно низкий 11%	Умеренно высокий 11%	Высокий 14%	Очень высокий 17%				
Баллы	<-1,5	>-1,5 до -0,5	>-0,5 до 0	>0 до 0,5	>0,5 до 1,5	>1,5	<i>TP53<sup>mut</sup></i>	<i>IDH2</i>	<i>BCOR</i>	<i>PHF6</i>
Медиана общей выживаемости, годы, 25–75%, годы	10,6 5,1-7,4	6,0 3,0-12,8	4,6 2,0-7,4	2,8 1,2-5,5	1,7 1,0-3,4	1,0 0,5-1,8	<i>MLL<sup>PTD</sup></i>	<i>CBL</i>	<i>BCORL1</i>	<i>PPM1D</i>
Медиана беспрогрессивной выживаемости, годы, 25–75%, годы	9,7 5,0-17,4	5,9 2,6-12,0	4,5 1,6-6,9	2,3 0,9-4,7	1,5 0,8-2,8	0,76 0,33-1,5	<i>FLT3</i>	<i>EZH2</i>	<i>CEPBA</i>	<i>PRPF8</i>
Вероятность трансформации в ОМЛ к 1 году, % 2 году, % 4 году, %	0 1,2 2,5	1,7 3,4 5,1	4,9 8,8 11,4	9,5 14,0 18,9	14,3 21,2 29,2	28,2 38,6 42,8	<i>SF3B1</i>	<i>U2AF1</i>	<i>ETNK1</i>	<i>PTPN11</i>
							<i>NPM1</i>	<i>SRSF2</i>	<i>GATA2</i>	<i>SETBP1</i>
							<i>RUNX1</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>GNB1</i>	<i>STAG2</i>
							<i>NRAS</i>	<i>ASXL1</i>	<i>IDH1</i>	<i>WT1</i>
Смерть без прогрессии в ОМЛ к 1 году, % 2 году, % 4 году, %	2,2 7,0 15,9	8,5 16,2 29,5	12,0 19,8 33,6	18,0 31,1 51,1	19,3 39,8 54,2	30,6 45,6 51,3	<i>ETV6</i>	<i>KRAS</i>	<i>NF1</i>	
							Определить принадлежность к группе риска можно с помощью Web calculator: <a href="https://mds-risk-model.com">https://mds-risk-model.com</a>			

Bernard E., Tuechler H., Greenberg P.L., et al. NEJM Evid 2022; 1 (7).

# Миелодиспластические новообразование (МДС)

Шкала прогноза для МДС, развившихся после предшествующей цитотоксической терапии другого заболевания

Параметры	Значения	Баллы	Группа риска, баллы	Медиана общей выживаемости, мес.	Вероятность 1-летней беспрогрессивной выживаемости
Возраст	≥65 лет	1			
	<65 лет	0			
Цитогенетика	-7/ комплексные изменения	1	Промежуточный риск (3-4 балла)	12 мес.	84%
	другие изменения	0			
ВОЗ классификация	МДС-КС, МДС-ИБ1/2	1	Высокий риск (5-7 баллов)	5 мес.	72%
	другие	0			
Гемоглобин, г/л	<110	1	Группа риска, баллы	Медиана общей выживаемости, мес.	Вероятность 1-летней беспрогрессивной выживаемости
	≥110	0			
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	<50	1	Низкий риск (0-2 балла)	34 мес.	96%
	≥50	0			
Трансфузии компонентов крови	да	1	Промежуточный риск (3-4 балла)	12 мес.	84%
	нет	0			
Статус по ECOG	2-4	1	Высокий риск (5-7 баллов)	5 мес.	72%
	0-1	0			

Quintas-Cardama A., et al. A prognostic model of therapy-related myelodysplastic syndrome for predicting survival and transformation to acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014 October; 14(5): 401–10.

# Линейно-ассоциированные и специфические антигены

- Ранние: CD34 TdT CD117 CD1a\* HLA-DR\*\* CD38\*\*\*
- **Миелоидные:**
  - Специфичный гранулоцитарный: МПО
    - ◇ Ассоциированные гранулоцитарные: CD13 CD33 CD65 CD15 CD11b CD16
    - ◇ Моноцитарные: CD14 CD64 CD36 Lysozyme
    - ◇ Мегакариоцитарные: CD41 CD61
    - ◇ Эритроидные: CD235 CD71 CD105
- **В-линейные:**
  - CD19 CD20 CD10 CD22 CD79a IgM Kappa Lambda
- **Т-линейные:**
  - Специфический Т-линейный: cCD3
  - Ассоциированные Т-линейные: CD2 CD4 CD5 CD7 CD8 TCR

\* CD1a в норме экспрессируется на кортикальных тимоцитах

\*\* HLA-DR в норме экспрессируется на зрелых моноцитах и активированных Т-клетках

\*\*\* CD38 в норме экспрессируется на зрелых моноцитах, гранулоцитах, активированных Т-клетках и плазматических клетках

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Knoury J. et al. *Leukemia*, 2022.

# Цитохимическая характеристика бластных клеток

Вариант острого лейкоза	Цитохимические реакции						
	миелопероксидаза	липиды	неспецифическая эстераза	ингибирование с NaF	PAS-реакция	хлорацетат-эстераза	кислая фосфатаза
Острый миелоидный лейкоз (без дополнительных уточнений)							
Острый миелоидный лейкоз с минимальными признаками дифференцировки	(-)	(-)	(-) (±)	(-) (±)	(±) слабая диффузная	(-)	(-)
Острый миелоидный лейкоз без созревания	(+) (++)	(+) (++)	(-) (+)	нет	(++) диффузная	(+)	(+) (++)
Острый миелоидный лейкоз с созреванием	(++)	(++)	(+)	нет	(++) диффузная	(++)	(++)
Острый миеломоноцитарный лейкоз	(+)	(+)	(+++)	частично	(++) мелкогранулярная	(-)	(+++)
Острый монобластный лейкоз и острый моноцитарный лейкоз	(±)	(±)	(+++)	полностью	(+) мелкогранулярная	(-)	(+++)
Истинный эритроидный лейкоз	(-)	(-)	(++)	нет	(++) диффузная или крупногранулярная	(-)	(++)
Острый мегакариобластный лейкоз	(-)	(-)	(-) (+)	нет	(-) (++) диффузная, диф.-гранулярная	(-)	(+)
Острый базофильный лейкоз	(-)	(-)	(-)	(-)	(-) (+) в виде блоков	(-)	(+)
Острый промиелоцитарный лейкоз с <i>PML::RARA</i>	(+++)	(+++)	(+) (++)	нет	(+++)	(+++)	(+++)
Лимфобластные лейкозы	(-)	(-) (±)	(±)	нет	(+) (++) гранулярная	(-)	иногда (++) диффузная
Недифференцируемый лейкоз	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Dohner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424–47.

# Миелоидные опухолевые заболевания

## Диагностический подход для определения миелоидных неоплазий при выявлении $\geq 50\%$ эритроидных клеток-предшественников от всех ядродержащих клеток костного мозга

Эритроидный росток в костном мозге	Миелобласты — % от всех клеток костного мозга	Предшествующая терапия?	Устойчиво выявляемые генетические аномалии?	Соответствует ли критерию ОМЛ с изменениями, свойственными миелодисплазией?	Диагностика в соответствии с классификацией ВОЗ 2017 года (актуализированное 4-е издание)
$\geq 50\%$	Неприменимо	Да	Неприменимо	Неприменимо	Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей терапией
$\geq 50\%$	$\geq 20\%$	Нет	Да	Неприменимо	ОМЛ с устойчивыми генетическими аномалиями
$\geq 50\%$	$\geq 20\%$	Нет	Нет	Да	ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией
$\geq 50\%$	$\geq 20\%$	Нет	Нет	Нет	ОМЛ неуточненный (ОМЛ-NOS)
$\geq 50\%$	$< 20\%$	Нет	Нет*	Неприменимо	МДС**
$\geq 50\%$	$< 20\%$	Нет	Нет*	Неприменимо	МДС**
$\geq 80\%$ и $\geq 30\%$ проэритробластов	—	Нет	Нет*	Неприменимо	Истинный эритроидный лейкоз***

Процентное содержание бластных клеток рассчитывается от всех ядродержащих клеток в миелограмме

\* ОМЛ с t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1::RUNX1T1, ОМЛ с inv(16)(q13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB::MYH11 или ОМЛ с PML::RARA в редких случаях могут возникать при уровне бластов  $< 20\%$ . В этих случаях диагноз ОМЛ имеет приоритет над диагнозами ОМЛ-NOS или МДС.

\*\* Классификация основана на процентном содержании миелобластов в клетках костного мозга и периферической крови и на других критериях МДС.

\*\*\* Ранее выделяемый в Классификации ВОЗ 2008 острый эритромиелоз в соответствии с Классификацией ВОЗ 2017 не существует.

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз

МДС — миелодиспластический синдром

Dohner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424–47.

# Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)

## Классификация ВОЗ 2017

### 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*
- ОПЛ с  $t(15;17)(q22;q12)$ ; *PML::RARA*
- ОМЛ с  $t(9;11)(p23.3;q23.3)$ ; *MLLT3::KMT2A*
- ОМЛ с  $t(6;9)(p23;q34)$ ; *DEK::NUP214*
- ОМЛ с  $inv(3)(q21.3q26.2)$  или  $t(3;3)(q21.3;q26.2)$ ; *GATA2, MECOM*
- ОМЛ (мегакариобластный) с  $t(1;22)(p13.3;q13.1)$ ; *RBM15-MKL1*
- ОМЛ с *BCR/ABL1\**
- ОМЛ с генными мутациями\*:
  - ОМЛ с мутированным геном *NPM1\**
  - ОМЛ с биаллельной мутацией гена *CEBPA\**
  - ОМЛ с мутированным геном *RUNX1\**

### ОМЛ с изменениями, свойственными миелодисплазии

### Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей терапией

\* Новые группы, введенные в классификацию ВОЗ в 2017 г.

Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th Edition. IARC, Lyon, 2017.

### 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 моноцитарный лейкоз  
Чистый эритроидный лейкоз  
Острый мегакариобластный лейкоз  
Острый базофильный лейкоз  
Острый панмиелоз с миелофиброзом (син.: острый миелофиброз; острый миелосклероз)

### Миелоидная саркома

(син.: экстрамедуллярная миелоидная опухоль; гранулоцитарная саркома; хлорома)

### Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна

Транзиторный аномальный миелопоэз (син.: транзиторное миелопролиферативное заболевание)

Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна

# Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)

## Классификация ВОЗ 2022

### ОМЛ с определяющими генетическими аномалиями

- ОМЛ с *RUNX1::RUNX1T1*
- ОМЛ с *CBFB::MYH11*
- ОПЛ с *PML::RARA*
- ОМЛ с перестройкой *KMT2A*
- ОМЛ с *DEK::NUP214*
- ОМЛ с перестройкой *MECOM*
- ОМЛ с *RBM15::MRTFA*
- ОМЛ с *BCR::ABL1*
- ОМЛ с перестройкой *NUP98*
- ОМЛ с мутацией *NPM1*
- ОМЛ с мутацией *CEBPA* (*b1CEBPA* или *bZIPCEBPA*)
- ОМЛ, связанные с миелодисплазией
- ОМЛ с другими определенными генетическими изменениями
  - ОМЛ с *NPM1::MLF1*
  - ОМЛ с *KAT6A::CREBBP*
  - ОМЛ с *MNX1::ETV6*
  - ОМЛ с *FUS::ERG*
  - ОМЛ с *RUNX1T3(CBFA2T3)::GLIS2*

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

- Острый миелоидный лейкоз с минимальной дифференцировкой
- Острый миелоидный лейкоз без созревания
- Острый миелоидный лейкоз с созреванием
- Острый миелоцитарный лейкоз
- Острый моноцитарный лейкоз
- Острый эритроидный лейкоз
- Острый мегакариобластный лейкоз
- Острый базофильный лейкоз

### Миелоидная саркома

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Knoury J. et al. *Leukemia*, 2022.

# Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), связанные с миелодисплазией



## Критерии для верификации данного варианта ОМЛ:

- ≥20% бластов в крови или костном мозге
- история МДС или МДС/МПЗ либо
- одно или несколько характерных цитогенетических или молекулярных нарушений

## Исключения из данного варианта:

- Предшествующая цитотоксическая терапия по поводу другого новообразования
- наличие в анамнезе МПН
- критерии ОМЛ с определяющими генетическими аномалиями
- критерии миелоидных новообразований, связанных с генетической предрасположенностью

## Цитогенетические и молекулярные нарушения, достаточные для диагностики ОМЛ, связанных с миелодисплазией

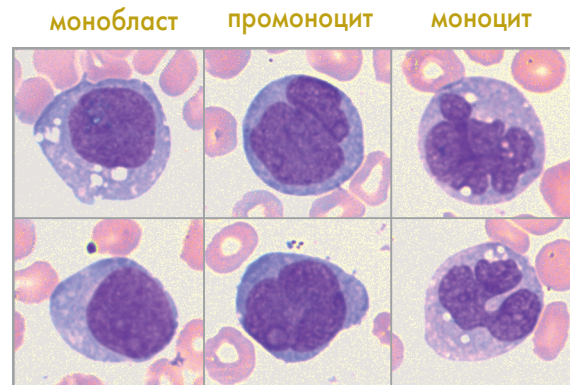
Цитогенетические нарушения	Мутации в генах
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Комплексный кариотип (три или более изменений)</li> <li>• del(5q) или потеря (5q) из-за несбалансированной транслокации</li> <li>• -7 или del(7q) или потеря (7q) из-за несбалансированной транслокации</li> <li>• del(11q)</li> <li>• del(12p) или потеря (12p) из-за несбалансированной транслокации</li> <li>• -13 или del(13q)</li> <li>• del(17)p или потеря (17p) из-за несбалансированной транслокации</li> <li>• idic(X)(q13)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ASXL1</i></li> <li>• <i>BCOR</i></li> <li>• <i>EZH2</i></li> <li>• <i>SF3B1</i></li> <li>• <i>SRSF2</i></li> <li>• <i>STAG2</i></li> <li>• <i>U2AF1</i></li> <li>• <i>ZRSR2</i></li> </ul>

ОМЛ — острые миелоидные лейкозы  
 МДС — миелодиспластический синдром  
 МПЗ — миелопролиферативные заболевания

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Knoury J. et al. *Leukemia*, 2022.

# Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) с моноцитарной линией дифференцировки

Количество клеточных элементов в костном мозге		Вариант ОМЛ		
		Миеломоноцитарный	Моноцитарный	
Бластные клетки, в т. ч. промоноциты		≥20%	≥20%	
Созревающие гранулоцитарные клетки		≥20%	<20%	
Моноциты и их предшественники		≥20%	≥80%	
Цитохимические реакции	Миелобласты	Монобласты	Промоноциты	
	миелопероксидаза	+/-	-/+	+/-
	неспецифическая эстераза (НЭ)	+/-	+++ иногда активность может быть низкая	+++ иногда активность может быть низкая
	НЭ с NaF	+/-	полное или частичное подавление активности	полное или частичное подавление активности
	ШИК (гликоген)	+ в диффузном виде	+ в диффузном, диффузно-гранулярном виде	+ в диффузном, диффузно-гранулярном виде



Бластные клетки

Промоноциты являются бластными эквивалентами. При острых миелоидных лейкозах с моноцитарной линией дифференцировки в общий подсчет бластных клеток, наряду с миелобластами и монобластами, необходимо включать и промоноциты.

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Knoury J. et al. *Leukemia*, 2022.

# Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)

## Особенности диагностики отдельных форм (ВОЗ, 2022 г.)

<b>Диагноз ОМЛ с определяющими генетическими аномалиями</b>	<b>ОМЛ с другими определенными генетическими изменениями</b>
<p><i>RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, PML::RARA, перестройка KMT2A, DEK::NUP214, перестройка MECOM, RBM15::MRTFA, перестройка NUP98, мутация NPM1</i></p>	<p><i>NPM1::MLF1, KAT6A::CREBBP, MNX1::ETV6, FUS::ERG, RUNX1T3(CBFA2T3)::GLIS2</i></p>

**могут быть установлены при наличии менее 20% бластных клеток в костном мозге и/или периферической крови!**

### Острый эритроидный лейкоз:

- Преобладает эритроидный росток (обычно  $\geq 80\%$  от всех ядерных клеток)
- $\geq 30\%$  эритробластов+пронормобластов/проэритробластов от всех эритроидных клеток с ИФТ: МПО-, CD34-, HLA-DR-, CD117+/-, CD235a+, CD71+, CD36+
- Могут определяться  $< 5\%$  миелобластов с aberrантным фенотипом
- Часто определяется мутация *TP53* и комплексный кариотип

### Острый мегакариобластный лейкоз:

- $\geq 20\%$  бластных клеток мегакариоцитарной линии дифференцировки с ИФТ: МПО-, CD36+; один или несколько гликопротеинов тромбоцитов (CD61+, CD41a+, CD42b+)
- В ряде случаев у детей определяется «RAM» фенотип: яркая CD56+, CD34+/-, CD117 +/-, CD7-, CD11b-, CD13-, CD36-, CD45-, CD38-, HLA-DR-, который высокоассоциирован с химерным геном *CBFA2T3::GLIS2*

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Knoury J. et al. *Leukemia*, 2022

# Генетическая стратификация риска ОМЛ (ELN 2017)\*

Категория риска	Генетическое изменение	
Благоприятный риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1): <i>RUNX1::RUNX1T1</i></li> <li>• inv(16)(p13.1q22) или транслокация t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB::MYH11</i></li> <li>• Мутации гена <i>NPM1</i> без внутренней тандемной дупликации <i>FLT3-ITD</i> или с внутренней тандемной дупликацией <i>FLT3-ITD<sup>low(1)</sup></i></li> <li>• Биаллельная мутация <i>CEBPA</i></li> </ul>	
Промежуточный риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мутации гена <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD<sup>high(1)</sup></i></li> <li>• Дикий тип гена <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> или с <i>FLT3-ITD<sup>low(1)</sup></i> (без неблагоприятных генетических мутаций)</li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3::KMT2A2</i></li> <li>• Цитогенетические изменения, которые не классифицируются как благоприятные или неблагоприятные</li> </ul>	
Неблагоприятный риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK::NUP214</i></li> <li>• t(v;11q23.3); реарранжировка гена <i>KMT2A</i></li> <li>• t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR::ABL1</i></li> <li>• inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EV11)</i></li> <li>• -5 или del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Комплексный<sup>3</sup> и моносомный кариотип<sup>4</sup></li> <li>• Дикий тип гена <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD<sup>high(1)</sup></i></li> <li>• Мутации гена <i>RUNX1<sup>5</sup></i></li> <li>• Мутации гена <i>ASXL1<sup>5</sup></i></li> <li>• Мутации гена <i>TP53<sup>6</sup></i></li> </ul>

- 1 low — низкое аллельное соотношение (<0,5); high — высокое аллельное соотношение (≥0,5); полуколичественное определение соотношения аллелей *FLT3-ITD* (с помощью анализа фрагментов ДНК) определяют как отношение площади под кривой (AUC) «*FLT3-ITD*», деленное на AUC «*FLT3* дикого типа». ОМЛ с мутацией *NPM1* и *FLT3-ITD* с низким аллельным отношением может иметь несколько более благоприятный прогноз и не всем этим пациентам показано выполнение трансплантации аллогенных стволовых клеток в первой МРБ-негативной ремиссии.
- 2 Наличие t(9;11)(p21.3;q23.3) имеет приоритет перед другими редкими конкурирующими неблагоприятными мутациями.
- 3 Три или более независимых хромосомных изменения с одновременным отсутствием типичной транслокации или инверсии согласно классификации ВОЗ (например, t(8;21), inv(16) или t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) или t(3;3), ОМЛ с *BCR::ABL1*).
- 4 Определяется наличием единственной формы моносомии (за исключением потери хромосомы X или Y), которая возникает вместе с по меньшей мере одной дополнительной формой моносомии или структурной хромосомной аномалией (за исключением ОМЛ с t(8;21)(q22;q22.1) или inv(16)(p13.1q22) ).
- 5 Эти маркеры не следует использовать в качестве маркеров неблагоприятного прогноза, при выявлении их у больных из группы благоприятного прогноза.
- 6 Мутации *TP53* статистически значимо ассоциированы с ОМЛ с комплексным и моносомным кариотипом.

\* Dohner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4):424–47.

# Генетическая стратификация риска ОМЛ (ELN 2022)\*

Категория риска <sup>1</sup>	Генетическое изменение
Благоприятный риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(8;21)(q22;q22.1): <i>RUNX1::RUNX1T1</i><sup>1,2</sup></li> <li>Инверсия inv(16)(p13.1;q22) или транслокация t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB::MYH11</i><sup>1,2</sup></li> <li>Мутированный <i>NPM1</i><sup>1,3</sup> без внутренней тандемной дупликации <i>FLT3</i></li> <li>Мутация в <i>bZIP CCAAT</i>/энхансер-связывающего белка альфа (<i>CEBPA</i>)<sup>4</sup></li> </ul>
Промежуточный риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>Мутированный <i>NPM1</i><sup>1,3</sup> с внутренней тандемной дупликацией <i>FLT3-ITD</i></li> <li>Дикий тип гена <i>NPM1</i> с внутренней тандемной дупликацией <i>FLT3-ITD</i> (в отсутствие неблагоприятных генетических аномалий)</li> <li>t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3::KMT2A</i><sup>1,5</sup></li> <li>Цитогенетические изменения, которые не классифицируются как благоприятные или неблагоприятные</li> </ul>
Неблагоприятный риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK::NUP214</i></li> <li>t(v;11q23.3); реарранжировка гена <i>KMT2A</i><sup>6</sup></li> <li>t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR::ABL1</i></li> <li>inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EV11)</i></li> <li>t(3q26.2;q1)/ <i>MECOM(EV11)</i>-реарранжировки</li> <li>-5 или del(5q); -7; -17 / abn(17p)</li> <li>комплексный кариотип<sup>7</sup>, моносомный кариотип<sup>8</sup></li> <li>t(8;16)(p11;p13)/ <i>KAT6A::KREBBP</i></li> <li>Мутированные <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i><sup>9</sup></li> <li>Мутированный <i>TP53</i><sup>10</sup></li> </ul>

1. Группы риска сформированы в основном на анализе результатов лечения пациентов, получивших интенсивную терапию. Первоначальное распределение рисков может измениться в ходе лечения в зависимости от результатов измеряемой (минимальной) остаточной болезни.
2. Выявление дополнительных мутаций генов *KIT* и/или *FLT3* не меняет группу риска.
3. ОМЛ с мутацией *NPM1* и неблагоприятными цитогенетическими аномалиями относятся к категории неблагоприятного риска.
4. Только внутрирамочные мутации, затрагивающие область базовой лейциновой молнии (*bZIP CEBPA*, независимо от того, являются ли они моноаллельными или биаллельными).
5. Наличие t(9;11)(p21.3;q23.3) имеет приоритет над редкими одновременными мутациями генов неблагоприятного риска.
6. За исключением частичного тандемного дублирования *KMT2A*.
7. Сложный кариотип:  $\geq 3$  несвязанных хромосомных аномалий при отсутствии других повторяющихся генетических аномалий; исключает гипердиплоидные кариотипы с тремя и более трисомиями (или полисомиями), безструктурные аномалии.
8. Моносомный кариотип: наличие двух или более различных моносомий (исключая потерю X или Y) или одна-единственная аутосомная моносомия в сочетании хотя бы с одной структурной хромосомной аномалией (искл. *CBF OML*).
9. В настоящее время эти маркеры не следует использовать в качестве маркеров неблагоприятного прогноза, если они сочетаются с ОМЛ благоприятного риска.
10. Мутация *TP53* с фракцией вариантного аллеля не менее 10%, независимо от аллельного статуса *TP53* (моно- или биаллельная мутация); мутации *TP53* в значительной степени связаны с ОМЛ с комплексным и моносомным кариотипом.

\*Dohner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel, on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* (2022) 140 (12): 1345–77.

# Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)

## Критерии эффективности терапии (ELN, 2017 г.) (1)

Категория	Определение	
Полная ремиссия с отсутствием минимальной остаточной болезни <sup>1</sup>	Полная ремиссия с отсутствием в пунктате костного мозга обнаруженного в дебюте ОМЛ генетического маркера (методом ПЦР) или клеток с aberrантным иммунофенотипом (методом проточной цитометрии)	Эффективность терапии
Полная ремиссия <sup>2</sup>	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 $<1 \times 10^9/\text{л}$ , при количестве тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ , при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкомиического роста. Указанные показатели должны сохраняться в стабильном состоянии в течение 1 месяца и более. Устанавливается при отсутствии данных о статусе МОБ	
Полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением	Полная ремиссия при сохраняющейся нейтропении ( $<1 \times 10^9/\text{л}$ ) или тромбоцитопении ( $<100 \times 10^9/\text{л}$ )	
По данным морфологического исследования статус с отсутствием признаков лейкоза <sup>3</sup>	Бластные клетки костного мозга $<5\%$ ; отсутствие бластных клеток с палочками Ауэра; отсутствие экстрамедуллярных очагов; гематологическое восстановление не требуется	
Частичная ремиссия <sup>4</sup>	Все гематологические критерии полной ремиссии; уменьшение количества бластных клеток костного мозга до 5–25%; а также снижение % бластных клеток не менее чем на 50% от исходного значения	Неэффективность терапии
Первичная рефрактерная болезнь <sup>5</sup>	Отсутствие полной ремиссии или полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением после двух курсов интенсивной индукционной терапии; пациенты, умершие в состоянии аплазии или по неопределенной причине, к этой категории не относятся	
Смерть в состоянии аплазии	<ul style="list-style-type: none"> <li>смерть пациента в период индукционной терапии (1–2 курса);</li> <li>смерть пациента, прожившего после окончания курса ХТ <math>\geq 7</math> дней, в период миелотоксического агранулоцитоза и аплазии кроветворной ткани, при отсутствии персистенции лейкемии, доказанной пункцией костного мозга</li> </ul>	
Смерть по неопределенной причине	<ul style="list-style-type: none"> <li>смерть пациента до завершения терапии;</li> <li>смерть пациента в период <math>&lt;7</math> дней после завершения ХТ;</li> <li>смерть пациента, у которого в периферической крови не выявляются бластные клетки, но пункция костного мозга не выполнена, через 7 дней после завершения индукционной терапии</li> </ul>	

Dohner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4):424–47.

# Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)

## Критерии эффективности терапии (ELN, 2017 г.) (2)

Категория		Определение
Стабилизация заболевания <sup>6</sup>		Отсутствие полной ремиссии без минимальной остаточной болезни, полной ремиссии; частичной ремиссии, отсутствии признаков лейкоза по данным морфологического исследования; при отсутствии критериев прогрессирования заболевания
Прогрессирование заболевания <sup>7</sup>		Увеличение количества бластных клеток в костном мозге и (или) их абсолютного количества в крови и/или появление новых экстрамедуллярных очагов
Рецидив	Гематологический рецидив (после полной ремиссии)	Бласты костного мозга $\geq 5\%$ или повторное появление бластов в периферической крови и/или появление экстрамедуллярных очагов
	Молекулярный рецидив (после полной ремиссии без минимальной остаточной болезни) <sup>8</sup>	При проведении исследования до лечения и мониторинга минимальной остаточной болезни методом количественной ПЦР в реальном времени или многоцветной проточной цитометрии — выявление признаков МОБ

Только для клинических исследований

- <sup>1</sup> Чувствительность варьируется в зависимости от маркера и метода анализа, поэтому следует указать вид теста и его чувствительность. Анализы должны проводиться в квалифицированных лабораториях (центральных диагностических лабораториях).
- <sup>2</sup> Положительный результат теста на минимальную резидуальную болезнь или неизвестный статус минимальной резидуальной болезни.
- <sup>3</sup> Костный мозг не должен быть просто «апластическим»: подсчету должно поддаваться не менее 200 клеток либо насыщенность клетками должна составлять не менее 10%.
- <sup>4</sup> Особенно важно в контексте исследований фазы I и фазы II.
- <sup>5</sup> Схема лечения с применением высокодозного цитарабина (таблица 8, справочник Европейской сети по изучению лейкозов (ELN), 2017 г.), как правило, считается лучшим вариантом для пациентов, которые не реагируют на первый курс «7 + 3». Вероятность ответа на такие схемы ниже после неудачного проведения первого курса.
- <sup>6</sup> Период стабильного течения заболевания должен составлять не менее 3 месяцев.
- <sup>7</sup> Эта категория была широко прокомментирована авторами и в основном затрагивает пациентов старшего возраста при проведении неинтенсивной или таргетной монотерапии (более подробные сведения приведены в полной публикации рекомендаций Европейской сети по изучению лейкозов (ELN), 2017 г.).
- <sup>8</sup> Метод испытаний, чувствительность и пороговые значения должны быть указаны в отчете. Анализы должны проводиться в квалифицированных лабораториях (центральных диагностических лабораториях).

Dohner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424–47.

# Вторичные миелоидные новообразования ВОЗ 2022

## Миелоидные новообразования, обусловленные цитотоксической терапией

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)  
Миелодиспластические новообразования (МДС)  
Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования (МДС/МПН)

## Миелоидные новообразования с генетической предрасположенностью

Миелоидные новообразования с врожденной предрасположенностью без ранее существовавших нарушений тромбоцитов или органной дисфункции

- Острый миелоидный лейкоз с герминальной мутацией *CEBPA*
- Герминальный вариант *DDX41 P/LP*
- Герминальный вариант *TP53 P/LP* (синдром Ли – Фраумени)

Миелоидные новообразования с генетической предрасположенностью и ранее существовавшими нарушениями тромбоцитов

- Вариант развития герминальной линии *RUNX1 P/LP*
- Герминальная линия *ETV6 P/LP* вариант (тромбоцитопения 5)
- Герминальная линия *ANKRD26 P/LP* вариант (тромбоцитопения 2)

Миелоидные новообразования с генетической предрасположенностью и потенциальной органной дисфункцией

- Герминальный вариант *GATA2 P/LP*
- Синдромы костномозговой недостаточности:
  - Анемия Фанкони
  - Синдром Швахмана – Даймонда
  - Тяжелая врожденная нейтропения
- Нарушения биологии теломер
- RAS-патии (нейрофиброматоз 1 типа, синдром CBL, синдром Нунан или расстройств, подобные синдрому Нунана)
- Синдром Дауна
- Герминальный вариант *SAMD9 P/LP* (синдром MIRAGE)
- Герминальный вариант *SAMD9L P/LP* (синдром атаксии-панцитопении, связанный с *SAMD9L*)
- Биаллельный герминальный вариант *BLM P/LP* (синдром Блума)

## Миелоидные новообразования, связанные с синдромом Дауна

Нарушение миелопоза, ассоциированное с синдромом Дауна  
Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна

## Миелоидные новообразования с генетической предрасположенностью

Нарушение	Ген	Симптомы /заболевания
<i>CEBPA</i>	<i>CEBPA</i>	ОМЛ
<i>DDX41</i> с/без цитопении	<i>DDX41</i>	ОМЛ, МДС, ХМЛ
14q32.геномное дублирование	Включая <i>ATG2B</i> и <i>GSKIP</i>	ОМЛ, МПН, ХММЛ
Пигментная ксеродерма С	<i>XPCdelTG</i>	Миелоидные новообразования и Т-ОЛЛ в возрасте 7–29 лет
<i>ERCC6L2</i>	<i>ERCC6L2</i>	Костномозговая недостаточность, МДС, ОМЛ
<i>ANKRD26</i>	<i>ANKRD26</i>	Умеренная тромбоцитопения с возможным геморрагическим синдромом; размер тромбоцитов в норме; дисмегакариопоз, ОМЛ, МДС
<i>ETV6</i>	<i>ETV6</i>	Тромбоцитопения с возможным геморрагическим синдромом. Размер тромбоцитов в норме. ОМЛ, МДС
Анемия Даймонда — Блэкфонда	<i>RPL5, RPL11, RPL15, RPL23, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35A, RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS28, RPS29, TSR2, GATA1</i>	Анемия с редукцией эритроидного роста, ОМЛ, МДС
Врожденная нейтропения	<i>ELANE, G6PC3, GFI1, HAX1</i>	Нейтропения, ОМЛ, МДС
<i>LIG-4</i> синдром	<i>LIG4</i>	Костномозговая недостаточность, лимфоидные опухоли
<i>SAMD9/SAMD9L</i> синдром	<i>SAMD9, SAMD9L</i>	Постоянная/рецидивирующая цитопения и гипоплазия КМ/ ОМЛ, МДС
<i>SRP72</i>	<i>SRP72</i>	Костномозговая недостаточность /МДС

# Миелоидные новообразования с генетической предрасположенностью

Нарушение	Ген	Симптомы
GATA2 дефицитный синдром	<i>GATA2</i>	Костномозговая недостаточность; В-/NK-/CD4-лимфоцитопения, моноцитопения, ОМЛ/МДС
Семейное заболевание тромбоцитов с сопутствующей миелоидной опухолью	<i>RUNX1</i>	Тромбоцитопения и аномальные функции тромбоцитов/ОМЛ/МДС
Анемия Фанкони	<i>FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCI/BRIP1/BACH1, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4, FANQ/ERCC4, FANCR/RAD51, FANCS/BRCA1, FANCT/UBE2T, FANCU/XRCC2, FANCV/REV7/MAD2L2</i>	Костномозговая недостаточность/ ОМЛ, МДС
Синдром Швахмана — Даймонда	<i>SBDS, EFL1, DNAJC21</i>	Костномозговая недостаточность/ ОМЛ, МДС
Синдромы коротких теломер	<i>ACD, CTC1, DKC1, NAF1, NHP2, NOP10, PARN, POT1, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, WRAP53, ZCCHC8</i>	Костномозговая недостаточность /ОМЛ, МДС
Миелоидные опухоли ассоциированные с синдромом Дауна	<i>Trisomy 21, GATA 1</i>	Транзиторный аномальный миелопозз/ ОМЛ, МДС
Синдром дефицита репарации конституционального несоответствия	<i>EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	ОМЛ, МДС
Наследственный рак молочной железы и яичников	<i>BRCA1, BRCA2</i>	ОМЛ, МДС
Синдром Ли — Фраумени	<i>TP53</i>	ОМЛ, МДС
RAS-патии	<i>CBL, KRAS, NF1, PTPN11</i>	ОМЛ, МДС
Синдромы с другими редкими репарации ДНК	<i>BLM, MBD4, XPC8</i>	ОМЛ, MBD4: ОМЛ с ранним началом

## Классификация миелоидных/лимфоидных новообразований с эозинофилией (ВОЗ 2022)

**В основе нозологических форм лежат перестройки генов, кодирующих тирозинкиназы**

- с реаранжировкой гена *PDGFRA*
- с реаранжировкой гена *PDGFRB*
- с реаранжировкой гена *FGFR1*
- с реаранжировкой гена *JAK2*
- с реаранжировкой гена *FLT3*
- с наличием слитного гена *ETV6::ABL1*
- с наличием других слитных генов: *ETV6::FGFR2*; *ETV6::LYN*;  
*ETV6::NTRK3*; *RANBP2::ALK*; *BCR::RET*; *FGFR1OP::RET*

# Гены рецепторов тирозинкиназ: локализация, варианты перестроек, методы диагностики

Гены рецепторов тирозинкиназ и их локализация	Варианты хромосомных aberrаций и слитных генов с участием генов рецепторов тирозинкиназ
<i>PDGFRA</i> - 4q12	А) Del 4(q12) (не выявляется при стандартном цитогенетическом исследовании) — <i>FIP1L1::PDGFRA</i> Б) Другие гены-партнеры <i>PDGFRA</i> при транслокациях: <i>BCR(22q11.23)</i> , <i>ETV6(12p13)</i> , <i>KIF5B(10p11)</i> , <i>CDK5RAP2(9q33)</i> , <i>STRN(2p24)</i> , <i>TNKS2(10q23)</i> , <i>FOXPI(3p14)</i>
<i>PDGFRB</i> - 5q31-33	А) T(5;12)(q32;p13) — <i>ETV6::PDGFRB</i> Б) Более 40 вариантов транслокаций с участием гена <i>PDGFRB</i>
<i>FGFR1</i> - 8p11	T(8;13)(p11;q12) — <i>ZMYM2::FGFR1</i> , t(8;9)(p11;q33-34) — <i>CEP110::FGFR1</i> , t(6;8)(q27;p11) — <i>FGFR1OP::FGFR1</i> . В целом описано 14 вариантов транслокаций с участием гена <i>FGFR1</i>
<i>JAK2</i> - 9p24	T(8;9)(p21-22;p24) — <i>PCM1::JAK2</i> , t(9;22)(p24;q11.2) — <i>BCR::JAK2</i> , t(9;12)(p24;p13) — <i>ETV6::JAK2</i>
<i>FLT3</i> - 13q12	T(12;13)(p13;q12) — <i>ETV6::FLT3</i> , t(13;14)(q12;p32) — <i>TRIP11::FLT3</i> , ins(13;22) — <i>BCR::FLT3</i>
<i>ABL1</i> - 9q34	T(9;12)(q34;p13) — <i>ETV6::ABL1</i>
<i>FGFR2</i> - 10q26	T(10;12)(q26;p13) — <i>ETV6::FGFR2</i>
<i>LYN</i> - 8q12	T(8;12)(q12;p13) — <i>ETV6::LYN</i>
<i>NTRK3</i> - 15q25	T(12;15)(p13;q25) — <i>ETV6::NTRK3</i>
<i>ALK</i> - 2p23	Inv(2)(p23q13), t(2;2)(p23;q13) — <i>RANBP2::ALK</i>
<i>RET</i> - 10q11	T(10;22)(q11;q11) — <i>BCR::RET</i> , t(6;10)(q27;q11) — <i>FGFR1OP::RET</i>

## Методы диагностики/подтверждения перестроек генов, определяющих нозологию:

1. Универсальный — FISH на точки разрыва генов тирозинкиназ
2. При наличии праймеров — ОТ-ПЦР для выявления слитных генов. На 2023 г. в РФ доступна верификация экспрессии транскриптов *FIP1L1::PDGFRA*, *ETV6::PDGFRB*, *ZMYM2::FGFR1*
3. Ограничено широкое применение — методы секвенирования

# Алгоритм верификации нозологических форм клональных новообразований с эозинофилией



ОТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

# Острые лейкозы неопределенной линейности

К этой группе лейкозиев относятся такие варианты острого лейкоза, при которых трудно определить принадлежность опухолевых клеток к одной из линий дифференцировки.

## Классификация ВОЗ 2022 года

Острые лейкозы неясной линейности, определяемые генетическими аномалиями:

- Острый лейкоз смешанного фенотипа с *BCR::ABL1*
- Острый лейкоз смешанного фенотипа с реаранжировкой *KMT2A*
- Острый лейкоз неясной линейности с другими генетическими изменениями:
  - Острый лейкоз смешанного фенотипа с реаранжировкой *ZNF384*
  - Острый лейкоз смешанного фенотипа с реаранжировкой *BCL11B*

Острые лейкозы неясной линейности, определяемые иммунофенотипом:

- Острый лейкоз смешанного фенотипа В/миелоидный
- Острый лейкоз смешанного фенотипа Т/миелоидный
- Острый лейкоз смешанного фенотипа, редкие варианты
- Острый лейкоз неясной линейности, без дополнительного уточнения
- Острый недифференцированный лейкоз

При острых лейкозах смешанного фенотипа экспрессируются антигены нескольких линий: отдельные популяции бластных клеток разных линий или одна популяция бластных клеток, экспрессирующая антигены разных линий в одних и тех же клетках, или комбинация этих возможных вариантов.

## Диагностические критерии острого лейкоза смешанного фенотипа

Миелоидная направленность	<b>Миелопероксидаза:</b> Интенсивность флюоресценции хотя бы части бластных клеток превышает 50% интенсивности зрелых нейтрофилов при проточной цитометрии или <b>2 и более маркеров моноцитарной дифференцировки:</b> неспецифическая эстераза (цитохимическое исследование), CD11c, CD14, CD64 или лизоцим
В-клеточная направленность	<b>Яркая<sup>1</sup> экспрессия CD19 и яркая<sup>1</sup> экспрессия одного или более маркеров:</b> CD10 <sup>3</sup> , суCD22, или суCD79a <sup>3</sup> или <b>слабая<sup>2</sup> экспрессия CD19 и яркая<sup>1</sup> экспрессия 2 или более маркеров:</b> CD10 <sup>3</sup> , суCD22, или суCD79a <sup>3</sup>
Т-клеточная направленность	<b>CD3 (цитоплазматический или поверхностный)<sup>4</sup>:</b> интенсивность на части бластных клеток превышает 50% интенсивности флюоресценции зрелых Т-клеток при проточной цитометрии или <b>позитивен при иммуноцитохимии</b> (с реагентами специфичными к любой, кроме CD3 zeta-цепи)

<sup>1</sup> CD19 интенсивность флюоресценции хотя бы на части бластных клеток превышает 50% интенсивности нормальных В-клеточных предшественников.

<sup>2</sup> CD19 интенсивность флюоресценции хотя бы на части бластных клеток не превышает 50% интенсивности нормальных В-клеточных предшественников.

<sup>3</sup> CD10 и суCD79a как критерии диагноза острого лейкоза смешанного фенотипа, актуальны только в тех случаях, когда Т-линейная направленность не предполагается.

<sup>4</sup> Антитело к CD3 ε-цепи.

Alaggio R., et al. The 5th edition WHO classification of haematolymphoid Tumour: Lymphoid Neoplasm. *Leukemia*. 2022.

# Опухоли из плазмоцитоидных дендритных клеток

1

Пролиферация зрелых плазмоцитоидных дендритных клеток (ПДК), ассоциированная с миелоидными опухолями (ОМЛ, ХММЛ):

- $\geq 2\%$  ПДК от незеритроидных ядросодержащих клеток костного мозга или периферической крови.
- Иммунофенотип ПДК: CD 123, TCF4, CD2AP, SPIB, CD303, CD304, MX1, TCL1, возможна экспрессия CD34, CD56, TdT.
- При ХММЛ ассоциирована мутацией, активирующей сигнальный путь RAS
- При ОМЛ ассоциирована с *RUNX1* мутацией

2

Опухоль из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток:

- Позитивные маркеры: CD 123\*, TCF4\*, TCL1\*, CD303\*, CD304\*, CD4, CD56
- Негативные маркеры: CD3, CD 14, CD 19, CD34, Lysozyme, Myeloperoxidase

**ИФТ диагностические критерии:**

- экспрессия CD 123, CD4 и/или CD56 и одного из маркеров ПДК (\*)

или

- экспрессия любых 3-х маркеров ПДК (\*) и отсутствие «негативных маркеров».

ГЛАВА IV

# Лимфоидные неоплазии



# Сопоставление классификационных схем В-клеточных лимфоидных пролифераций/лимфом: редакция 4 издания ВОЗ 2017 г., 5 издание ВОЗ 2022 г., Международный консенсус по классификации лимфом (ICC 2022)

ВОЗ ред. 4 изд., 2017 г.	ВОЗ 5 изд., 2022 г.	ICC, 2022 г.
<b>Предопухолевые и опухолевые мелкоклеточные В-клеточные пролиферации</b>		
Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз -ХЛЛ-тип (низкое и высокое количество клональных В-клеток) -не ХЛЛ-тип -атипичный ХЛЛ-тип	Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз -низкое количество клональных В-клеток -ХЛЛ/ЛЛ-тип -не ХЛЛ/ЛЛ-тип	Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз -ХЛЛ-тип (низкое и высокое количество клональных В-клеток) -не ХЛЛ-тип -атипичный ХЛЛ-тип
Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфоцитарная лимфома	Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфоцитарная лимфома	Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфоцитарная лимфома
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	Перенесен в категорию «Селезеночные В-клеточные лимфомы и лейкозы»	В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
<b>Селезеночные В-клеточные лимфомы и лейкозы</b>		
Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны	Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны	Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны
Волосатоклеточный лейкоз	Волосатоклеточный лейкоз	Волосатоклеточный лейкоз
В-клеточная лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицированная: -диффузная мелкоклеточная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки (предварительная нозология); -вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (предварительная нозология).	Селезеночная В-клеточная лимфома/лейкоз с выраженными ядрышками (включает вариантную форму волосатоклеточного лейкоза и случаи В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза)	В-клеточная лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицированная: -диффузная мелкоклеточная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки (предварительная нозология) -вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (предварительная нозология)
<b>Лимфоплазмочитарная лимфома и IgM MGUS</b>		
Лимфоплазмочитарная лимфома	Лимфоплазмочитарная лимфома: -IgM-лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема -не-IgM-лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема	Лимфоплазмочитарная лимфома
<b>Лимфома из клеток маргинальной зоны</b>		
Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками/эпителием (MALT-лимфома)	Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками/эпителием (MALT-лимфома)	Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками/эпителием (MALT-лимфома)
—	Первичная кожная лимфома из клеток маргинальной зоны	Первичное кожное лимфопролиферативное заболевание из клеток маргинальной зоны

БДУ — без дополнительных уточнений

продолжение на стр. 108

# Сопоставление классификационных схем В-клеточных лимфоидных пролифераций/лимфом: редакция 4 издания ВОЗ 2017 г., 5 издание ВОЗ 2022 г., Международный консенсус по классификации лимфом (ICC 2022) (продолжение)

Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны	Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны	Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны
Педиатрическая лимфома из клеток маргинальной зоны (предварительная нозология)	Педиатрическая лимфома из клеток маргинальной зоны	Педиатрическая лимфома из клеток маргинальной зоны (предварительная нозология)
<b>Фолликулярная лимфома</b>		
Фолликулярная лимфома:	Фолликулярная лимфома:	Фолликулярная лимфома:
<i>-in situ</i> фолликулярная неоплазия; -фолликулярная лимфома дуоденального типа	<i>-in situ</i> фолликулярная неоплазия; -фолликулярная лимфома дуоденального типа	<i>-in situ</i> фолликулярная неоплазия -фолликулярная лимфома дуоденального типа
Фолликулярная лимфома, диффузный вариант (не считается отдельной нозологией)	Фолликулярная лимфома преимущественно с диффузным ростом (не считается отдельной нозологией)	<i>BCL2-R</i> -негативная- <i>CD23</i> -позитивная лимфома из фолликулярного центра (предварительная нозология)
Первичная кожная лимфома из фолликулярного центра	Первичная кожная лимфома из фолликулярного центра	Первичная кожная лимфома из фолликулярного центра
Фолликулярная лимфома педиатрического типа	Фолликулярная лимфома педиатрического типа	Фолликулярная лимфома педиатрического типа
Фолликулярная лимфома яичка	—	Фолликулярная лимфома яичка
<b>Лимфома из клеток мантии</b>		
<i>In situ</i> мантийноклеточная неоплазия	<i>In situ</i> мантийноклеточная неоплазия	<i>In situ</i> мантийноклеточная неоплазия
Лимфома из клеток мантии	Лимфома из клеток мантии	Лимфома из клеток мантии
Лейкемическая ненодальная лимфома из клеток мантии	Лейкемическая ненодальная лимфома из клеток мантии	Лейкемическая ненодальная лимфома из клеток мантии
<b>Трансформации индолентных В-клеточных лимфом</b>		
—	Трансформации индолентных В-клеточных лимфом	—
<b>В-крупноклеточные лимфомы</b>		
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, БДУ	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, БДУ	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, БДУ
Беркитто-подобная лимфома с абберацией 11q (предварительная нозология)	В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с абберацией 11q	В-крупноклеточная лимфома с абберацией 11q (предварительная)
В-крупноклеточная лимфома с реаранжировкой <i>IRF4</i> (предварительная нозология)	В-крупноклеточная лимфома с реаранжировкой <i>IRF4</i>	В-крупноклеточная лимфома с реаранжировкой <i>IRF4</i>
БДУ — без дополнительных уточнений		продолжение на стр. 109

## Сопоставление классификационных схем В-клеточных лимфоидных пролифераций/лимфом: редакция 4 издания ВОЗ 2017 г., 5 издание ВОЗ 2022 г., Международный консенсус по классификации лимфом (ICC 2022) (продолжение)

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (не используется в данной категории, см. лимфома Ходжкина)	Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (не используется в данной категории, см. лимфома Ходжкина)	Нодулярная В-клеточная лимфома с лимфоидным преобладанием
В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками и гистиоцитами	В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками и гистиоцитами	В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками и гистиоцитами
	Первичная В-крупноклеточная лимфома иммунопривилегированных органов	
Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС	Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС	Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС
—	Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома яичка	Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома яичка
-описана в первичной диффузной В-крупноклеточной лимфоме ЦНС	Первичная витреоретинальная В-крупноклеточная лимфома	Включена в первичную диффузную В-крупноклеточную лимфому ЦНС
Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, leg type	Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, leg type	Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, leg type
Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома	Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома	Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома
—	Крупноклеточная В-клеточная лимфома, ассоциированная с перегрузкой жидкостью (новая нозология)	HHV8- и EBV-негативная первичная выпотная В-крупноклеточная лимфома (предварительная нозология)
EBV-позитивная мукокутанная язва (предварительная нозология)	EBV-позитивная мукокутанная язва (не используется в данной категории, см. Лимфоидные пролиферации и лимфомы, ассоциированные с иммунодефицитом и дисрегуляцией иммунной системы)	EBV-позитивная мукокутанная язва (выделена в отдельную нозологию)
EBV-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома, БДУ	EBV-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома	EBV-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома, БДУ
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением
Фибрин-ассоциированная диффузная В-крупноклеточная лимфома (подтип ДВККЛ, ассоциированной с хроническим воспалением)	Фибрин-ассоциированная крупноклеточная В-клеточная лимфома (новая нозология)	Фибрин-ассоциированная крупноклеточная В-клеточная лимфома (подтип ДВККЛ, ассоциированной с хроническим воспалением)
Лимфоматоидный гранулематоз	Лимфоматоидный гранулематоз	Лимфоматоидный гранулематоз
-	Описана в категории: Лимфоидные пролиферации и лимфомы, ассоциированные с иммунодефицитом и дисрегуляцией иммунной системы	EBV-позитивное полиморфноклеточное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание (предварительная)
ALK-позитивная анапластическая В-крупноклеточная лимфома	ALK-позитивная анапластическая В-крупноклеточная лимфома	ALK-позитивная анапластическая В-крупноклеточная лимфома

БДУ — без дополнительных уточнений; leg type — тип «нижних конечностей»; EBV — вирус Эпштейна—Барр; HHV8 — герпесвирус человека 8-го типа

продолжение на стр. 110

# Сопоставление классификационных схем В-клеточных лимфоидных пролифераций/лимфом: редакция 4 издания ВОЗ 2017 г., 5 издание ВОЗ 2022 г., Международный консенсус по классификации лимфом (ICC 2022) (окончание)

Плазмобластная лимфома	Плазмобластная лимфома	Плазмобластная лимфома
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с реаранжировкой MYC, BCL2 и/или BCL6	Диффузная В-крупноклеточная лимфома/В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с реаранжировкой MYC и BCL2	В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с реаранжировкой MYC и BCL2
—	—	В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с реаранжировкой MYC и BCL6 (предварительная нозология)
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, БДУ	В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, БДУ	В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, БДУ
Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
В-клеточная лимфома, неклассифицированная, занимающая промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина	Медиастинальная лимфома «серой зоны»	Медиастинальная лимфома «серой зоны»
<b>KSHV/HHV8-ассоциированные В-клеточные лимфоидные пролиферации и лимфомы</b>		
Мультицентрический вариант болезни Кастанелана	KSHV/HHV8-ассоциированный мультицентрический вариант болезни Кастанелана (не используется в данной категории, см. лимфоидные пролиферации и лимфомы, ассоциированные с иммунодефицитом и дисрегуляцией иммунной системы)	Мультицентрический вариант болезни Кастанелана
HHV8-позитивное герминотропное лимфопролиферативное заболевание	KSHV/HHV8-позитивное герминотропное лимфопролиферативное заболевание	HHV8-позитивное герминотропное лимфопролиферативное заболевание
HHV8-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома	KSHV/HHV8-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома	KSHV/HHV8-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома
Первичная лимфома серозных полостей	Первичная лимфома серозных полостей	Первичная лимфома серозных полостей
<b>Лимфома Беркитта</b>		
Лимфома Беркитта	Лимфома Беркитта (рекомендация выделять EBV-позитивные и EBV-негативные случаи)	Лимфома Беркитта
<p>БДУ — без дополнительных уточнений; ЛЛ — лимфоцитарная лимфома; leg type — тип «нижних конечностей»; EBV — вирус Эпштейна—Барр; HHV8 — герпесвирус человека 8-го типа; KSHV/HHV8 — герпесвирус человека 8-го типа, ассоциированный с саркомой Капоши</p>		

# Зрелые В-клеточные лимфомы

## Имунофенотипический (ИФТ) профиль

	CD5	CD10	CD11c	CD20	CD23	CD25	CD30	CD43	MYC	CD103	BCL1	BCL2	BCL6
В-ХЛЛ/ЛМЛ	+	-	+/-	+(dim)	+/-редко -	-/+	-	+	-	-	-	+	-
ЛКЗМ	+	-/редко +	-	+	-/редко +	-	-	+	-	-	+	+	-
В-ПЛЛ	+/-	-	+/-	+	+/-	-	-	+/-	-	-	-	+	-
ФЛ	-/редко +	+/-редко -	-	+	+/-	-	-/редко +	-	-	-	-	+/-редко -	+
ДБККЛ	-/редко +	-/+	-/+	+/-редко -	-/+	-/+	-/+	-/+	+/-	-/редко +	-	+/-	+/-
ЛБ	-	+	-	+	-	-	-	+/-редко -	+	-	-	-/редко +	+
В-кл. лимфома ВСЗ	-	+/-	-	+	-/+		-	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-
ЛМЗ	-	-	+/-	+	-	-/+	-	-/+	-	-/редко +	-	+	-
ЛПЛ/МВ	-	-	-/+	+	-	-	-	-/+	-	-	-	+	-
ВКЛ	-	-/редко +	+(bright)	+	-	+	-	-	-	+	-/редко +	+	-
ММ	-	-	-	-/+ (bright)	-/+	-	-/+	+	+/-	-	-/+	+/-	-

В-ХЛЛ/ЛМЛ — В-клеточный хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

ЛКЗМ — лимфома из клеток зоны мантии

В-ПЛЛ — В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

ФЛ — фолликулярная лимфома

ДБККЛ — диффузная В-крупноклеточная В-клеточная лимфома

ЛБ — лимфома Беркитта

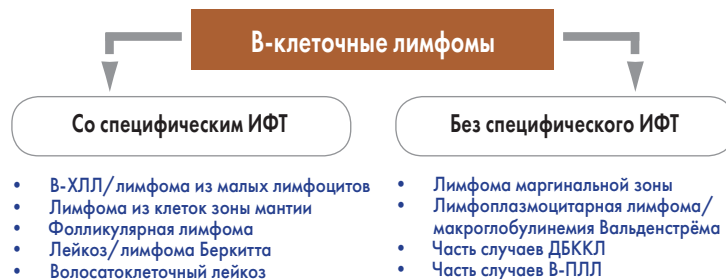
В-кл. лимфома ВСЗ — В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (High grade)

ЛМЗ — лимфома маргинальной зоны

ЛПЛ/МВ — лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрёма

ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз

ММ — множественная миелома



Gorczyca W. Flow cytometry in neoplastic hematology: morphologic-immunophenotypic correlation. Third edition. Taylor & Francis Group, 2017.

# Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)

## Системы стадирования

### Система стадирования (нодальная/экстранодальная) по Ann Arbor (пересмотр 2014 г., B.D. Cheson)

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или локальное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IE)
Стадия II	Поражение 2 или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы Локализованное в пределах 1 экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (IIE)
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 (IIIE), или с поражением селезенки (IIIS) или с поражением того и другого (IIIE+S)
Стадия IV	Диссеминированное (многофокусное) поражение 1 или нескольких экстралимфатических органов в сочетании с поражением или без поражения лимфатических узлов Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных лимфатических узлов Поражение печени и/или костного мозга

### Система стадирования для первичной лимфомы костей

Стадия I E	Единичный изолированный очаг поражения без вовлечения регионарных лимфатических узлов
Стадия II E	Единичный изолированный очаг поражения с вовлечением регионарных лимфатических узлов
Стадия IV E	Множественное поражение в пределах 1 кости или нескольких костей без вовлечения лимфатических узлов или других экстранодальных органов

Bruce D. Cheson Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014.

# Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)

## Прогностические индексы и группы риска

IPI <sup>1</sup>	aa-IPI <sup>2</sup>	NCCN IPI <sup>3</sup>	
Возраст > 60 лет	—	Возраст: 40–60 60–75 >75	1 2 3
Стадия по Ann-Arbor <sup>4</sup> > II	Стадия по Ann-Arbor > II	Стадия по Ann-Arbor > II	1
ЛДГ > нормы	ЛДГ > нормы	ЛДГ: 1–3 N >3N	1 2
ECOG > 1	ECOG > 1	ECOG > 1	1
Экстранодальные поражения > 1	—	Экстранодальные поражения > 1	1

Группа риска	Число факторов	Группа риска	Число факторов	Группа риска	Число факторов
Низкая	0–1	Низкая	0	Низкая	0–1
Промежуточная низкая	2	Промежуточная низкая	1	Промежуточная низкая	2–3
Промежуточная высокая	3	Промежуточная высокая	2	Промежуточная высокая	4–5
Высокая	4,5	Высокая	3	Высокая	6–8

IPI<sup>1</sup> — Международный прогностический индекс; aa-IPI<sup>2</sup> — Возраст-ассоциированный международный прогностический индекс; NCCN IPI<sup>3</sup> — Международный прогностический индекс национальной онкологической сети; Ann-Arbor<sup>4</sup> — Международная система стадирования лимфом; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ECOG — Шкала оценки общего состояния больного (Eastern Cooperative Oncology Group)

1. Shipp M. et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993; 329, 987–94.

2. Sehn L. H. et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with DLBCL. *Blood.* 2007; 109(5): 1857–61.

3. Zheng Zhou et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2014 Feb 6; 123 (6): 837–42.

4. Cheson B. D. et al. Report of an International Workshop to standardized response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999; 17(4): 1244–53.

5. Oken M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec; 5(6): 649–55.

# Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)

## Молекулярные подтипы ДВККЛ

Подтипы	Происхождение	Самые частые генетические поломки	Характеристика
GCB	из В-лимфоцитов герминального центра	<i>BCL2, CREBBP, EZH2, B2M, TNFRSF14, MEF2B, KMT2D, MYC, HGAL</i>	Прогноз благоприятный, 3-летняя ОВ около 70%
ABC	из активированных В-лимфоцитов постгерминального происхождения	<i>CD79B, PIM1, PRDM1, IRF4, KMT2D, EP300, MYD88</i>	Высокий риск развития рецидива на стандартной иммунохимиотерапии, 3-летняя ОВ около 35%
<b>GCB</b> (germinal centre B-like DLBCL) — В-лимфоциты герминального центра <b>ABC</b> (activated B-like DLBCL) — активированные постгерминальные В-лимфоциты <b>ОВ</b> — общая выживаемость		Ash A. Alizadeh, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. <i>Nature</i> . 2000, 3 February; 403. Rosenwald A. et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2002 Jun 20; 346(25): 1937–47.	

## Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) Мутационный профиль (G.W. Wright 2020)

Подтипы	Частота выявления	Основные генетические aberrации	Прогноз
MCD	14%	<i>MYD88, CD79B, PIM1, ETV6, CDKN2A</i>	неблагоприятный
BN2	16%	<i>BCL6-R, NOTCH2, BCL10, TNFAIP3</i>	промежуточный
N1	5%	<i>NOTCH1, ID3, IRF4</i>	неблагоприятный
EZB	14%	<i>BCL2-R, EZH2, CREBBP, KMT2D, TNFRSF14</i>	благоприятный
ST2	6%	<i>TET2, SGK1, BRAF, STAT3</i>	благоприятный
A53	8%	<i>TP53</i>	неблагоприятный
не определен	37%		неизвестно

George W Wright, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 2020 Apr 13;37(4):551–68.e14.

# Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)

## Критерии ответа на терапию

ПЭТ/КТ критерии оценки ответа на терапию		Шкала визуальной оценки Deauville		
	Критерии ответа	5-балльная шкала Deauville (DS)		
Полная ремиссия	SUV (стандартизированный уровень захвата) составляет <3 баллов по шкале Deauville	1	Нет накопления	
	Нет новых очагов поражения	2	Накопление <чем в средостении	
	Нет признаков патологического накопления в костном мозге	3	Накопление >чем в средостении, но <чем в печени	
Частичная ремиссия	SUV составляет 4–5 баллов по шкале Deauville, но ниже исходного уровня	4	Накопление >чем в печени	
	Нет новых очагов поражения	5	Накопление >>чем в печени, появление новых очагов	
	Резидуальное накопление в костном мозге, если исходно было поражение		<b>5-летняя БПВ</b>	<b>5-летняя ОВ</b>
Стабилизация	SUV составляет 4–5 баллов по шкале Deauville, не ниже исходного уровня	DS 1–3	86,6%	86,9%
	Нет новых очагов поражения	DS 4–5	66,8%	62,2%
	Накопление в костном мозге не ниже исходного уровня, если исходно было поражение			
Прогрессия	SUV составляет 4–5 баллов по шкале Deauville, выше исходного уровня	1. Shah H. J. et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Era of Precision Oncology: How Imaging Is Helpful. <i>Korean J Radiol</i> 2017; 18(1): 54–70. 2. Barrington S. F. et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. <i>J. Clin. Oncol.</i> 2014; 32: 3048–58. 3. Lee J. W. et al. The prognostic value of PET/CT evaluation with Deauville score on the recurrence and survival in diffuse large B-cell lymphoma: a multi-institutional study of KROG 17-02 Clinical & Experimental Metastasis, 2019.		
	Появление новых областей или очагов патологического накопления			
	Новые области патологического накопления			

# Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС

## Система международной исследовательской группы экстранодальных лимфом

Критерии	Благоприятные факторы	Неблагоприятные факторы
Возраст	<60 лет	≥60 лет
Общее состояние по шкале ECOG	0–1	>1
Активность сывороточной лактатдегидрогеназы	В пределах референсных значений	Повышена
Концентрация белка в СМЖ	В пределах референсных значений	Повышена
Вовлечение глубоких структур головного мозга	Нет	Есть
Сумма неблагоприятных факторов: 0–1 фактор — низкий риск (2-лет. ОВ — 80%) 2–3 фактора — промежуточный риск (2-лет. ОВ — 48%) 4–5 факторов — высокий риск (2-лет. ОВ — 15%)		Ferri AJ., <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2003.

## Прогностическая модель для ПДВККЛ – ЦНС (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

Критерии	Класс I	Класс II	Класс III
Возраст (лет)	<50	≥50	≥50
Общее состояние по шкале Карновского (%)		≥70	<70
Медиана ОВ (лет)	8,5	3,2	1,1
ОВ — общая выживаемость ЦНС — центральная нервная система СМЖ — спинномозговая жидкость	Abrey L.E., <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2006.		

# Лимфома Беркитта (ЛБ)

Варианты	Морфологическая картина и иммунофенотип	Цитогенетические характеристики
эндемический	Мономорфная пролиферация клеток среднего размера, множество фигур митоза, признаки апоптоза, так называемая картина «звездного неба»  IgM+, B-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5), маркеры герминальной дифференцировки (CD10, BCL6), c-MYC, CD38, CD77, CD43, пролиферативная активность (Ki-67) 95-100%	Транслокация t(8;14)(q24;q32) или варианты транслокации: t(2;8)(p12;q24), или t(8;22)(q24;q11)
спорадический		
ВИЧ-ассоциированный		

# Лимфома Беркитта (ЛБ)

## Система стадирования (S.V. Murphy 1989)

Стадия	Критерии
Стадия I	-один экстранодальный очаг или нодальное поражение одной анатомической области, за исключением медиастинального, абдоминального и эпидурального поражения.
Стадия II	-один экстранодальный очаг с поражением региональных лимфоузлов -два одиночных экстранодальных очага с или без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы -поражение двух и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы -первичное поражение ЖКТ, локализованное в илеоцекальной области с или без поражения мезентериальных лимфоузлов
Стадия II R	-полностью резецированная опухоль
Стадия II NR	-нерезецированная опухоль
Стадия III	-два одиночных экстранодальных очага по обе стороны диафрагмы -поражение двух и более групп лимфоузлов по обе стороны диафрагмы -все первичные внутригрудные очаги (средостение, плевра, тимус) -все обширные внутрибрюшные очаги -все параспинальные и эпидуральные очаги, независимо от других очагов
Стадия IV	-любая из перечисленных выше стадий с изначальным поражением ЦНС и/или костного мозга (<25%) и/или мультифокальным поражением скелета
Лейкоз/ЛБ	-поражение костного мозга (>25%)

Murphy SB, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol.* 1989;7:186–93.

### Клинические варианты

1. *in situ* фолликулярная В-клеточная опухоль.
2. Фолликулярная лимфома:
  - 2.1. классическая ФЛ;
  - 2.2. ФЛ с нетипичными цитологическими признаками;
  - 2.3. ФЛ преимущественно с диффузным ростом;
  - 2.4. фолликулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома.
3. ФЛ дуоденального типа.
4. ФЛ педиатрического типа.
5. Первичная кожная ФЛ.

Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720–48.

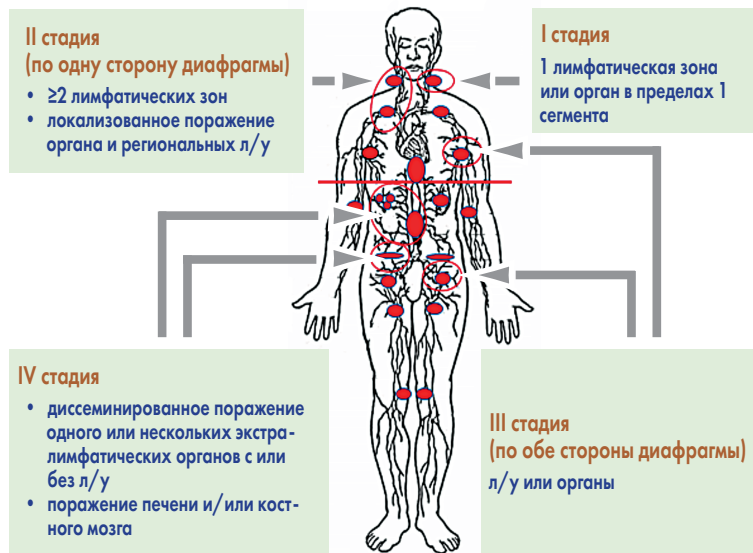
# Фолликулярная лимфома

## Прогностические индексы и группы риска

Прогностические индексы		Группы риска по FLIPI	
<b>FLIPI (2004 г.)<sup>1</sup></b>		<b>Группа риска</b>	<b>Число факторов</b>
Возраст	≥60 лет	Низкая	0–1
Стадия по Ann Arbor	III–IV	Промежуточная	2
Гемоглобин	<120 г/л	Высокая	≥3
ЛДГ	>нормы	<b>POD24 (2015 г.)<sup>4</sup></b>	
Число нодальных областей	≥4	Прогрессия заболевания в течение 24 мес — неблагоприятный прогностический фактор (снижение 5-летней общей выживаемости с 90 до 50%)	
<b>FLIPI-2 (2009 г.)<sup>2</sup></b>		A — Отсутствие B-симптомов B — Наличие B-симптомов E — Локализованное экстранодальное поражение S — Поражение селезенки X — Массивное (bulky) опухолевое поражение — очаг ≥10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс >1/3	
Возраст	≥60 лет		
Размер наибольшего очага	≥6 см		
β2-микроглобулин	>нормы		
Поражение костного мозга	+		
Гемоглобин	<120 г/л		
<b>Показания для начала терапии (критерии GELF<sup>3</sup>)</b>			

- вовлечение ≥3 нодальных областей, каждая ≥3 см
- любые нодальные или экстранодальные очаги ≥7 см
- B-симптомы
- спленомегалия
- плевральный выпот или асцит
- цитопенический синдром (лейкоциты <1×10<sup>9</sup>/л и/или тромбоциты <100×10<sup>9</sup>/л)
- лейкомиазия (>5,0×10<sup>9</sup>/л опухолевых клеток)

### Стадии по Ann-Arbor<sup>5</sup>



<sup>1</sup> Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P., et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104: 1258–65.

<sup>2</sup> Federico M., Bellei M., Marcheselli L., et al. Follicular lymphoma international prognostic index2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4555–652.

<sup>3</sup> Brice P., Bastion Y., Lepage E., et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 1997;15(3): 1110–7.

<sup>4</sup> Casulo C., Byrtek M., Dawson K., et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015; 33(23): 2516–22.

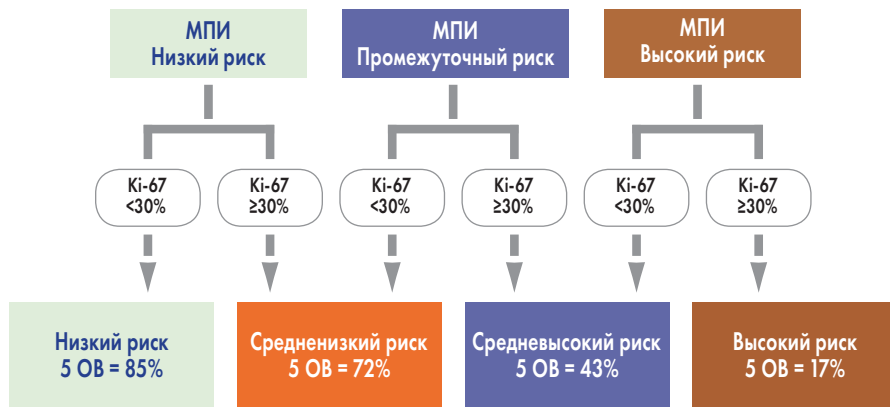
<sup>5</sup> Carbone P., Kaplan H., Musshoff K., et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res*. 1971; 31: 1860–1.

# Лимфома из клеток мантии (ЛКМ)

## Прогностические индексы и группы риска

Международный прогностический индекс ЛКМ		Биологический международный прогностический индекс ЛКМ	
<b>Фактор</b>		<b>Фактор</b>	<p>≤5,7 — низкий риск — медиана ОВ не достигнута                      ≥5,7 &lt;6,2 — промежуточный риск — медиана ОВ = 51 месяц                      ≥6,2 — высокий риск — медиана ОВ = 29 месяцев</p> <p><b>Калькулятор для расчета международного прогностического индекса</b></p> <p>▼</p> <p><a href="https://qxmd.com/calculate/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis">https://qxmd.com/calculate/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis</a></p>
Возраст		Возраст	
Общее состояние по шкале ECOG		Общее состояние по шкале ECOG	
Активность сывороточной лактатдегидрогеназы		Активность сывороточной лактатдегидрогеназы	
Количество лейкоцитов		Количество лейкоцитов	
PHoster E., Blood, 2008		Индекс пролиферативной активности по Ki-67 (%)	

### Комбинированный международный прогностический индекс (МПИ) ЛКМ



Dreyling M., Haematologica, 2016.

5 ОВ — 5-летняя общая выживаемость  
 БПВ — прогрессивная выживаемость

### Генетический международный прогностический индекс ЛКМ

Факторы	Баллы
Мутации в гене <i>KMT2D</i>	2
Мутации в гене <i>TP53</i> /делеция 17p	2
<b>Риск по комбинированному МПИ</b>	
Низкий риск	0
Средненизкий риск	0
Средневысокий риск	0
Высокий риск	1
0 баллов — низкий риск — 4-летняя БПВ и ОВ = 72 и 94,5% 1–2 балла — промежуточный риск — 4-летняя БПВ и ОВ = 42,2 и 65,8% ≥3 баллов — высокий риск — 4-летняя БПВ и ОВ = 11,5 и 44,9%	
Ferrero S., Haematologica, 2019.	

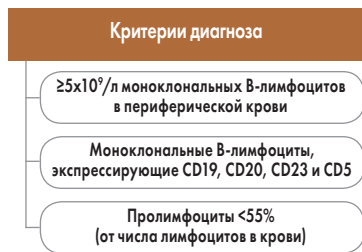
# Лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ)

## Прогностические индексы и группы риска

Экстранодальная/MALT форма		Нодальная форма		Селезеночная форма	
<b>MALT-IPI</b>		<b>FLIPI</b>		<b>HPLL</b>	
Возраст >70 лет		Возраст <60 лет		Гемоглобин <95 г/л;	
стадия по Ann-Arbor >II		Стадия по Ann-Arbor >II		Тромбоциты <80 × 10 <sup>9</sup> /л	
ЛДГ >нормы		Гемоглобин <120 г/л;		ЛДГ > нормы	
▼		ЛДГ >нормы		Внегрудная лимфаденопатия	
		Количество нодальных очагов >4		▼	
<b>Группа риска</b>	<b>Число факторов</b>	<b>Группа риска</b>	<b>Число факторов</b>	<b>Группа риска</b>	<b>Число факторов</b>
Низкая	0	Низкая	0–1	Низкая	0
Промежуточная	1	Промежуточная	2	Промежуточная	1–2
Высокая	≥2	Высокая	3–5	Высокая	3–4
<b>Факторы риска, не входящие в MALT-IPI</b>				<b>Цитогенетические факторы неблагоприятного прогноза</b>	
Клинические факторы риска: bulky, кровотечение, интенсивный болевой синдром, прорастание в окружающие органы и ткани		MALT — marginal zone lymphoma; MALT-IPI — Международный прогностический индекс для MALT-лимфомы; Ann-Arbor — Международная система стадирования лимфом; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; bulky — размер опухоли >6 см; FLIPI — Follicular Lymphoma International Prognostic Index;		Мутации <i>NOTCH2</i> , <i>KLF2</i> , <i>TP53</i>	
Признаки крупноклеточной трансформации по данным гистологического исследования и ПЭТ (SUV >5)		HPLL — Hemoglobin-platelet-LDH-extra-hilar-lymphadenopathy score (Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group).		Thieblemont C. A MALT lymphoma prognostic index generated from the dataset of the IELSG-19 prospective clinical trial, 2017. Parry-Jones N. Cytogenetic abnormalities additional to t(11;14) correlate with clinical features in leukaemic presentation of mantle cell lymphoma, and may influence prognosis: a study of 60 cases by FISH. 2007. Montalbán C. Risk stratification for splenic marginal zone lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. 2012. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017.	
Ранний рецидив после 1-й линии терапии					

# В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ)/ лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ)

## Классификация. Критерии диагноза. Прогностический индекс

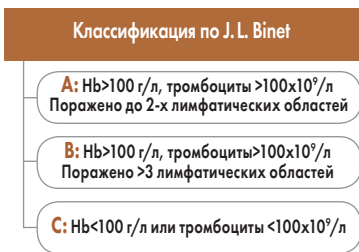


Если  $< 5 \times 10^9/\text{л}$  моноклональных В-лимфоцитов в периферической крови

ЛАП, спленомегалия, цитопении, инфильтративные или иммунные



МВЛ — моноклональный В-клеточный лимфоцитоз;  
 ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов;  
 ЛАП — лимфоаденопатия;  
 Нб — гемоглобин;  
 IGHV — гены переменных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов;  
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография;  
 β2М — бета-2-микроглобулин.



**Международный прогностический индекс (МПИ)**

Параметр	Баллы
Мутация/делеция <i>TP53/17p</i>	4
Без мутаций <i>IGHV</i>	2
$\beta 2M > 3,5$ мг/л	2
Стадия В/С	1
$> 65$ лет	1
Индекс	Баллы
Очень высокий	7–10
Высокий	4–6
Промежуточный	2–3
Низкий	0–1

### Обследование

при установлении диагноза

перед началом терапии

- Физикальный осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки
- Клинический анализ крови с определением количества ретикулоцитов
- Иммунофенотипическое исследование лимфоцитов крови
- Стандартный биохимический анализ крови с ЛДГ
- Проба Кумбса (прямая)
- R-графия/КТ грудной клетки
- УЗИ органов брюшной полости и УЗИ периферических л/узлов
- Мутационный статус генов *IGHV* (при возможности)

- Иммунофенотипическое исследование лимфоцитов крови (если не выполнялось ранее)
- КТ грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием
- FISH на *del(17p)*/мутация *TP53*
- мутации генов *IGHV* (если не выполнялось ранее)
- Миелограмма, трепанобиопсия (при неясной цитопении)
- ПЭТ (при подозрении на синдром Рихтера)
- Количественная оценка концентрации IgA, IgM, IgG
- Исследование маркеров гепатитов В и С

Согласно iwCLL 2018: Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131(25): 2745–60.

# В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ)/ лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ)

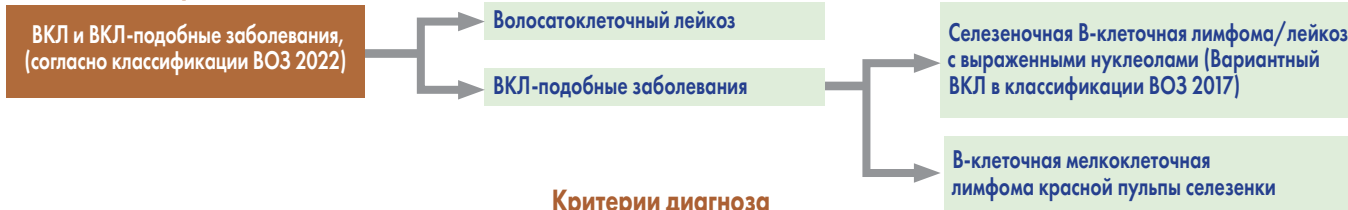
## Критерии ответа на терапию

Показания к началу терапии	Критерии ответа на терапию				
	ПАРАМЕТР	ПОЛНАЯ РЕМИССИЯ	ЧАСТИЧНАЯ РЕМИССИЯ	СТАБИЛИЗАЦИЯ	ПРОГРЕССИРОВАНИЕ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия (гемоглобин &lt;100 г/л) и/или тромбоцитопения (тромбоциты &lt;100 × 10<sup>9</sup>/л), обусловленные инфильтрацией костного мозга</li> <li>• Спленомегалия выраженная (≥6 см ниже реберной дуги), прогрессирующая или вызывающая клинические симптомы</li> <li>• Существенное увеличение лимфоузлов (≥10 см в наибольшем диаметре), прогрессирующая ЛАП или ЛАП, вызывающая клинические симптомы</li> <li>• Прогрессирующий лимфоцитоз (время удвоения лимфоцитов &lt;6 месяцев)</li> <li>• Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения с недостаточным ответом на стандартную терапию</li> <li>• В-симптомы (≥1 из следующих симптомов или признаков):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Непреднамеренное снижение массы тела на ≥10% в течение 6 мес</li> <li>- Значительная утомляемость (ECOG ≥2)</li> <li>- Повышение температуры тела более 38 °С в течение ≥2 нед без признаков инфекции</li> <li>- Ночная потливость в течение ≥1 мес без признаков инфекции</li> </ul> </li> </ul>	Лимфатические узлы	Нет узлов размерами ≥1,5 см	Уменьшение на ≥50% (относительно исходного уровня)	Уменьшение менее чем на 50% (относительно исходного уровня)	Увеличение на ≥50% от исходного уровня или с момента достижения ответа
	Размер печени и/или селезенки	Размер селезенки <13 см; размер печени в норме	Уменьшение на ≥50% (относительно исходного уровня)	Уменьшение менее чем на 50% (относительно исходного уровня)	Увеличение на ≥50% от исходного уровня или с момента достижения ответа
	Конституциональные симптомы	Нет	Любые	Любые	Любые
	Количество лимфоцитов в крови	Норма	Снижение на ≥50% относительно исходного уровня	Снижение менее чем на 50% (относительно исходного уровня)	Повышение на ≥50% относительно исходного уровня
	Число тромбоцитов	≥100 × 10 <sup>9</sup> /л	≥100 × 10 <sup>9</sup> /л или повышение на ≥50% относительно исходного уровня	Повышение менее чем 50% относительно исходного уровня	Снижение на ≥50% от исходного уровня, обусловленное ХЛЛ
	Гемоглобин	≥110 г/л (без трансфузий и без эритропоэтина)	≥110 г/л или повышение на ≥50% относительно исходного уровня	Повышение на <110 г/л или <50% относительно исходного уровня или снижение на <20 г/л	Снижение на ≥20 г/л относительно исходного уровня, обусловленное ХЛЛ
	Костный мозг	В пунктате: нет субстрата В-ХЛЛ; в трепанобиоптате: нет лимфоидного поражения	В пунктате: есть субстрат В-ХЛЛ; в трепанобиоптате наличие лимфоидного поражения; ИЛИ костный мозг не исследовался	Отсутствие изменений в костном мозге	Повышение количества клеток ХЛЛ на ≥50% в сравнении с предшествующей биопсией

# Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ)

## Критерии диагноза

### Классификация



### Критерии диагноза

Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы	Миелограмма	Гистологическое исследование к/м	Иммуногистохимические маркеры опухолевых клеток (к/м или ткань селезенки)	Имунофенотипирование лимфоцитов п/к, к/м и/или ткани селезенки (проточная цитометрия)	Молекулярно-генетическое исследование лимфоцитов п/к, к/м и/или ткани селезенки	Цитохимическое исследование лимфоцитов к/м или п/к
1-, 2-, 3-ростковая цитопения с лимфоцитозом с или без моноцитопении с наличием или отсутствием «волосатых» клеток	Лимфоцитоз (с наличием или отсутствием «волосатых» клеток)	«Рыхлая» лимфоидная инфильтрация к/м, фиброз	CD20+ Annexin-1+ Cyclin-D1+ CD25+ CD123+ TRAP+ <i>B-RAF</i> +	CD20+ (ярко) CD19+ CD25+ CD103+ LAIR-1+ CD11c+ (ярко) CD5- CD23- CD22+(ярко)	Выявляется мутация <i>BRAFV600E</i>	Положительный результат на TRAP
<b>Примечание:</b> к/м — костный мозг, п/к — периферическая кровь, TRAP — тартрат-устойчивая кислая фосфатаза			Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. <i>Leukemia</i> . 2022. Vol. 36, № 7. 1720–48.			

# Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ)

## Дифференциальная диагностика

Параметр	ВКЛ	Вариантная форма ВКЛ	Диффузная В-клеточная мелкоклеточная лимфома красной пульпы селезенки
Спленомегалия	Да, в большинстве случаев	Да, часто в сочетании с висцеральной лимфаденопатией, молодой возраст больных	Всегда массивная спленомегалия
Клинический анализ крови	Обычно 1-, 2-, 3-ростковая цитопения, лимфоцитоз с или без моноцитопении с наличием или отсутствием «волосатых» клеток	Количество лейкоцитов в крови нормальное или повышено, лимфоцитоз без моноцитопении	Количество лейкоцитов в крови нормальное или повышено, лимфоцитоз с большим количеством «волосатых» клеток
Иммунофенотипирование л/ф (п/к, к/м или ткани селезенки)	CD20+ (ярко) CD25+CD11c+ (ярко) CD103+CD5-CD10-CD23-	CD20+ CD25- CD11c+ CD103+ /±CD5- CD10-CD23-	CD20+(ярко)CD25-CD11c+ /± CD103(слабо)+ /± LAIR-1 + CD5- CD10-CD23-
Гистологические исследование к/м + иммуногистохимические (ИГХ) маркеры	«Рыхлая» лимфоидная инфильтрация к/м, фиброз, CD20+ Annexin-1+ Cyclin-D1+CD25+CD123+TRAP+	Гиперклеточный к/м с минимальными признаками фиброза, CD20+ CD25-Annexin-1- Cyclin D1- CD123- /±CD11c+ TRAP±	Очень скудная лимфоидная инфильтрация к/м (часто определяется только при ИГХ), CD20+ CD25-Annexin1- /± Cyclin D1- /± CD103- /± CD123- /± лишь очагово CD11c± и TRAP±
Мутация гена <i>BRAFV600E</i>	Да	Нет	Нет
Гистологическое исследование селезенки (удаление селезенки по показаниям) + ИГХ	Поражение красной пульпы CD20+ Annexin-1+ Cyclin-D1+CD25+CD123+ TRAP+	Поражение красной пульпы CD20+ CD25-Annexin-1- Cyclin D1- CD123- /±CD11c+ TRAP±	Поражение красной пульпы CD20+ CD25-Annexin1- /± Cyclin D1- /± CD103- /± CD123- /± лишь очагово CD11c± и TRAP±

**Примечание:** л/ф — лимфоциты, к/м — костный мозг, п/к — периферическая кровь, TRAP — тартрат-устойчивая кислая фосфатаза

# Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ)

## Стадирование. Критерии ответа на терапию

Стадии заболевания	Критерии стадирования	Тактика ведения пациента
Ранняя стадия	Гемоглобин >110 г/л, Тромбоциты >150 × 10 <sup>9</sup> /л, Нейтрофилы >2 × 10 <sup>9</sup> /л, размер селезенки <2 см из-под края реберной дуги слева, нет инфекционных осложнений	Возможно динамическое наблюдение
Развернутая стадия	Гемоглобин <110 г/л, Тромбоциты <100 × 10 <sup>9</sup> /л, Нейтрофилы <2 × 10 <sup>9</sup> /л, наличие инфекционных осложнений, нарастание спленомегалии	Необходимо лечение

Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. – М.: Буки-Веди, 2018; 204.

### Критерии ответа на терапию

Ремиссия заболевания	Полная ремиссия заболевания	Гемоглобин >120 г/л, Нейтрофилы >1,5 × 10 <sup>9</sup> /л, селезенка нормальных размеров, отсутствуют «волосатые» клетки в крови, <5% «волосатых клеток» в костном мозге
	Частичная ремиссия заболевания	Гемоглобин >120 г/л, Нейтрофилы >1,5 × 10 <sup>9</sup> /л, Тромбоциты >100 × 10 <sup>9</sup> /л, <5% «волосатых» клеток в крови, уменьшение числа «волосатых клеток» в к/м более чем на 50%, уменьшение размеров селезенки более чем на 50%
Рецидив заболевания	Ранний рецидив	Возврат симптомов заболевания менее чем через 5 лет после достижения ремиссии
	Поздний рецидив	Возврат симптомов заболевания более чем через 5 лет после достижения ремиссии
Резистентное течение		Отсутствие положительной динамики показателей крови и размера селезенки, без достижения полной или частичной ремиссии к 6–12 мес. после химиотерапии кладрибином

Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В. Г. Савченко. В двух томах. Том 2. – М.: Практика, 2018; 378.

# Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ, WM) — неходжкинская В-клеточная лимфома с секрецией РIgM и клональной лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга

Классификация ВОЗ/международной рабочей группы по изучению WM		Прогностическая шкала — IPSSWM		Молекулярные маркеры
IgM — MGUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>любой уровень парапротеина</li> <li>отсутствие специфической инфильтрации костного мозга</li> </ul>	<b>Факторы прогноза</b>		<p>Мутация L265P в гене белка MYD88 выявляется у 90–95 % пациентов с МВ и является в настоящее время диагностически значимым маркером.</p> <p>Treon S. P., Cao Y., Xu L., Yang G., Liu X., Hunter Z. R. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. <i>Blood</i>. 2014 May 1; 123(18): 2791–6.</p>
Бессимптомная WM	<ul style="list-style-type: none"> <li>любой уровень парапротеина</li> <li>любое количество специфических клеток в костном мозге</li> <li>отсутствие симптомов, требующих начала терапии</li> </ul>	Возраст >65 лет	Гемоглобин ≤115 г/л	
Симптоматическая WM	<ul style="list-style-type: none"> <li>любой уровень парапротеина</li> <li>любое количество специфических клеток в костном мозге</li> <li>появление симптомов болезни и поражение органов: гипервискозный синдром, анемия, В-симптомы, лимфаденопатия, нейропатия, амилоидоз</li> </ul>	Тромбоциты ≤100 × 10 <sup>9</sup> /л	β2-микроглобулин >3 мг/л	
Owen R. G., Treon S. P., Al-Katib A. et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. <i>Semin Oncol</i> . 2003; 30(2): 110–5.		Концентрация моноклонального IgM >70 г/л		
<b>Классификация Mayo Clinic</b>		▼		<p><b>Имунофенотипическая характеристика</b></p> <p>SIgM+/cytIgM+ CD19+/CD20+ κ или λ+ CD22+ CD79a+ CD27+/- FMC7+ CD43 +/- CD5-/CD10-/CD23- PAX5+/BCL2+ MUM1 + CD38+/CD138+ (на плазматических клетках)</p>
IgM — MGUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>PIgM &lt;30 г/л или инфильтрация в костном мозге &lt;10%.</li> <li>отсутствие симптомов и признаков вовлечения органов</li> </ul>	Низкий риск	Возраст <65 лет; 0–1 балл	
Тлеющая WM	<ul style="list-style-type: none"> <li>PIgM ≥30 г/л или инфильтрация в костном мозге &gt;10%.</li> <li>отсутствие симптомов, требующих начала терапии и признаков вовлечения органов</li> </ul>	Средний риск	Возраст >65 лет или 2 балла	
Симптоматическая WM	<ul style="list-style-type: none"> <li>любой уровень парапротеина</li> <li>любое количество специфических клеток в костном мозге</li> <li>появление симптомов болезни и поражение органов: гипервискозный синдром, анемия, В-симптомы, лимфаденопатия, нейропатия, амилоидоз</li> </ul>	Высокий риск	3 и более баллов	
Dimopoulos M. A., Kyle R. A., Anagnostopoulos A. and Treon S. P. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. <i>J Clin Oncol</i> . 2005; 23(7): 1564–77.		▼		<p>Morel P., Duhamel A., Gobbi P. et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. <i>Blood</i>. 2009, 30; 113(18): 4163–70.</p> <p>Morel P., Duhamel A., Gobbi P. et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. <i>Blood</i>. 2009, 30; 113(18): 4163–70.</p>
<b>5-летняя общая выживаемость</b>				
		Низкий риск	87%	
		Средний риск	68%	
		Высокий риск	36%	

# Макроглобулинемия Вальденстрема (MW)

## Пересмотренная международная прогностическая шкала – IPSSWM\*

Фактор прогноза	баллы		Категория риска	баллы	Смертность в течение 3-х лет, %	ОВ 5 лет, %	ОВ 10 лет, %					
Возраст <65 лет	0	→	Очень низкий риск	0	0	95	84					
Возраст 65–75 лет	1											
Возраст > 75 лет	2											
β2-микροглобулин > 4 мг/л	1							Низкий риск	1	10	86	59
ЛДГ > 250 Ед/л	1							Средний риск	2	14	78	37
Альбумин <35 г/л	1							Высокий риск	3	38	47	19
								Очень высокий риск	4-5	48	36	9

\* A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtonis MC, Durot E, Symeonidis A, Laribi K, Hatjiharissi E, Ysebaert L, Vassou A, Giannakoulas N, Merlini G, Repousis P, Varettoni M, Michalis E, Hivert B, Michail M, Katodritou E, Terpos E, Leblond V, Dimopoulos MA. *Leukemia*. 2019 Nov;33(11):2654–61. DOI: 10.1038/s41375-019-0431-y. Epub 2019 May 22.

# Макроглобулинемия Вальденстрема (MB, WM)

Клинические проявления/показания для начала терапии		Критерии ответа на терапию	
		Категория ответа	Определение
Симптомы, связанные со специфической инфильтрацией костного мозга	<ul style="list-style-type: none"> <li>• анемия Hb &lt;110 г/л;</li> <li>• тромбоцитопения &lt;120 × 10<sup>9</sup>/л</li> </ul>	Полный ответ (CR)  Очень хороший частичный ответ (VGPR)  Частичный ответ (PR)  Минимальный ответ (MR)  Стабилизация заболевания (SD)  Прогрессия заболевания (PD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие сывороточного PIgM при иммунофиксации;</li> <li>• нормальный уровень IgM в сыворотке крови;</li> <li>• полное разрешение лимфаденопатии и спленомегалии, если они присутствовали в дебюте;</li> <li>• морфологически нормальные аспират костного мозга и трепанобиоптат</li> </ul>
Экстрamedулярное вовлечение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• лимфаденопатия/спленомегалия (30%);</li> <li>• специфическое поражение легких (4%) — узловое или диффузное поражение легких; инфильтрация плевры;</li> <li>• специфическое поражение ЦНС — синдром Bing Neel (1%)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение PIgM в сыворотке ≥90% от исходного уровня;</li> <li>• полное разрешение лимфаденопатии/спленомегалии, если они присутствовали в дебюте;</li> <li>• отсутствие новых признаков или симптомов активной болезни</li> </ul>
Поражение органов, обусловленное специфической инфильтрацией и/или PIgM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• поражение почек — (4%);</li> <li>• поражение ЖКТ — синдром мальабсорбции, диарея, кровоточивость (4%);</li> <li>• поражение кожи — (3%)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение PIgM в сыворотке — ≥50%, но &lt;90% от исходного уровня;</li> <li>• уменьшение лимфаденопатии/спленомегалии, если они были в дебюте;</li> <li>• отсутствие новых признаков или симптомов активной болезни</li> </ul>
Симптомы связанные с PIgM, его физико-химическими и иммунологическими свойствами	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гипервискозный синдром (40%) — кровоточивость носа и десен, сонливость, головная боль, нарушения слуха и зрения;</li> <li>• PIgM &gt;60 г/л — показание для терапии даже при отсутствии клинических проявлений гипервискозного синдрома;</li> <li>• PIgM-ассоциированная полинейропатия (20%) — периферическая дистальная сенсомоторная демиелинизирующая полинейропатия;</li> <li>• криоглобулинемия (бессимптомная у 20% пациентов, симптоматическая у 5% пациентов) — нарушения микроциркуляции, синдром Рейно, артралгии, акроцианоз, кожные язвы, системный васкулит, пурпура, артралгии, криоглобулинемический нефрит;</li> <li>• холодовая гемолитическая анемия (7%) — приводит к выраженному снижению Hb — менее 70 г/л;</li> <li>• аутоиммунная гемолитическая анемия (10%);</li> <li>• AL-амилоидоз</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение PIgM в сыворотке — ≥25%, но &lt;50% от исходного уровня;</li> <li>• нет новых признаков или симптомов активной болезни.</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение PIgM в сыворотке &lt;25% от исходного уровня;</li> <li>• нет прогрессирования экстрамедулярных очагов, т. е. лимфаденопатии/спленомегалии;</li> <li>• нет новых признаков или симптомов активной болезни</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• увеличение PIgM в сыворотке ≥25% от самого низкого уровня и/или</li> <li>• прогрессирование клинических признаков, связанное с заболеванием</li> </ul>
Kapoor P., Paludo J., Vallumsetla N., Greipp P.R. Waldenström macroglobulinemia: What a hematologist needs to know. <i>Blood. Rev.</i> 2015; Sep;29(5): 301–19.		Owen R. G., Treon S. P., Al-Katib A. et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. <i>Semin Oncol.</i> 2003; 30(2): 110–5.	

# Моноклональная гаммапатия и множественная миелома

## Диагностические критерии

МГНЗ	Тлеющая ММ	ММ
<ul style="list-style-type: none"><li>• М-протеин &lt;30 г/л</li><li>• &lt;10% плазматических клеток в костном мозге</li><li>• нет CRAB, амилоидоза</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• М-протеин в сыворотке крови <math>\geq 30</math> г/л<ul style="list-style-type: none"><li>- или в моче <math>\geq 500</math> мг/сутки</li><li>- и/или клональные плазматические клетки в КМ 10 – 60%</li></ul></li><li>• Нет CRAB, амилоидоза</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 10\%</math> клональных плазматических клеток в костном мозге или гистологически доказанная плазмодитома</li><li>• + 1 или несколько критериев CRAB</li></ul> <p>ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• хотя бы один маркер опухолевой активности:<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\geq 60\%</math> клональных плазматических клеток в костном мозге</li><li>- соотношение вовлеченных к невовлеченным СЛЦ <math>\geq 100</math></li><li>- &gt;1 очага инфильтрации костного мозга на МРТ (очаг не менее 5 мм)</li></ul></li></ul>

МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения

ММ — множественная миелома

КМ — костный мозг

МРТ — магнитно-резонансная томография

Симптомокомплекс CRAB (гиперкальциемия, повреждение почек, анемия, остеодеструкции)

СЛЦ — свободные легкие цепи

Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov; 15(12): e538–48.

# Множественная миелома (ММ)

## Стадирование

Система	Параметры	Стадии												
Durie-Salmon (1975 г.) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гемоглобин</li> <li>• кальций</li> <li>• структура костей</li> <li>• уровень парапротеина</li> <li>• креатинин</li> </ul>	<p><b>I стадия:</b> гемоглобин &gt; 100 г/л, нормальный уровень Са, нормальная структура костей или одиночный очаг поражения, IgG &lt;50 г/л, IgA &lt;30 г/л, белок ВJ &lt;4 г/сут.</p> <p><b>II стадия:</b> показатели, не соответствующие ни I, ни III ст.</p> <p><b>III стадия:</b> один или более из следующих признаков: гемоглобин &lt;85 г/л, ↑ уровень Са, &gt; 3 очагов поражения костей, IgG &gt; 70 г/л, IgA &gt; 50 г/л, белок ВJ &gt; 12 г/сутки</p>												
ISS (2005 г.) <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• β2-микроглобулин</li> <li>• альбумин</li> </ul>	<p><b>I стадия:</b> β2-микрогл. &lt;3,5 мг/л и альбумин &gt; 35 г/л</p> <p><b>II стадия:</b> β2-микрогл. &lt;3,5 мг/л и альбумин &lt;35 г/л или β2-микрогл. 3,5-5,5 мг/л</p> <p><b>III стадия:</b> β2-микрогл. &gt; 5,5 мг/л</p>												
R-ISS (2015 г.) <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• β2-микроглобулин</li> <li>• альбумин</li> <li>• Цитогенетика (высокий риск — del(17p) и/или t(4;14) и/или t(14;16))</li> <li>• ЛДГ</li> </ul>	<p><b>I стадия:</b> ISS I и стандартный риск FISH и активность ЛДГ в норме</p> <p><b>II стадия:</b> показатели, не соответствующие ни I, ни III ст.</p> <p><b>III стадия:</b> ISS III и высокий риск FISH или высокая активность ЛДГ</p>												
R2 - ISS (2022 г.) <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• β2-микроглобулин</li> <li>• альбумин</li> <li>• ЛДГ</li> <li>• del(17p)</li> <li>• t(4;14)</li> <li>• 1q+</li> </ul>	<table border="1"> <tr> <td rowspan="5">                 ISS II – 1 балл                  ISS III – 1,5 балла                  del(17p) – 1 балл                  ↑ ЛДГ – 1 балл                  t(4;14) – 1 балл                  1q1 – 0,5 балла             </td> <td rowspan="5">                 }                  сумма =             </td> <td><b>Баллы</b></td> <td><b>Риск</b></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Низкий – I стадия</td> </tr> <tr> <td>0,5–1</td> <td>Низкий средний – II стадия</td> </tr> <tr> <td>1,5–2,5</td> <td>Средне-высокий – III стадия</td> </tr> <tr> <td>3–5</td> <td>Высокий – IV стадия</td> </tr> </table>	ISS II – 1 балл ISS III – 1,5 балла del(17p) – 1 балл ↑ ЛДГ – 1 балл t(4;14) – 1 балл 1q1 – 0,5 балла	} сумма =	<b>Баллы</b>	<b>Риск</b>	0	Низкий – I стадия	0,5–1	Низкий средний – II стадия	1,5–2,5	Средне-высокий – III стадия	3–5	Высокий – IV стадия
ISS II – 1 балл ISS III – 1,5 балла del(17p) – 1 балл ↑ ЛДГ – 1 балл t(4;14) – 1 балл 1q1 – 0,5 балла	} сумма =	<b>Баллы</b>			<b>Риск</b>									
		0			Низкий – I стадия									
		0,5–1			Низкий средний – II стадия									
		1,5–2,5			Средне-высокий – III стадия									
		3–5	Высокий – IV стадия											

<sup>1</sup> A clinical staging system for multiple myeloma /Durie BG, Salmon SE./ *Cancer*. 1975 Sep;36(3):842–54.

<sup>2</sup> International staging system for multiple myeloma/Greipp PR/ *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6281.

<sup>3</sup> Revised International Staging System for Multiple Myeloma/ *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2863–9.

<sup>4</sup> Second Revision of the R2-ISS for Overall Survival *J Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3406–18.

# Множественная миелома (ММ)

## Критерии оценки почечного ответа

Почечный ответ	СКФ до лечения (мл/мин)	СКФ после лечения (мл/мин)
Полный	<50	≥60
Частичный	<15	30–59
Минимальный	<15 15–29	15–29 30–59

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

Dimopoulos M. A., Terpos E., Chanan-Khan A. et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20; 28(33): 4976–84.

# Множественная миелома (ММ) (1)

## Единые критерии противоопухолевого ответа согласно рекомендациям IMWG 2016

Категория ответа	Критерии ответа
<b>Строгий полный ответ, СПО</b> (строгая полная ремиссия, сПР)	Полная ремиссия, как определено ниже. + Нормальное соотношение СЛЦ в сыворотке. Отсутствие клональных клеток в костном мозге, подтвержденное иммуногистохимическим методом (соотношение $K/\lambda \leq 4:1$ или $\geq 1:2$ для пациентов, экспрессирующих каппа (K) и ламбда ( $\lambda$ ) легкие цепи, соответственно, после подсчета $\geq 100$ плазматических клеток)
<b>Полный ответ, ПО</b> (полная ремиссия, ПР) <sup>1</sup>	Отрицательные результаты иммунофиксации при исследовании сыворотки и мочи. Исчезновение плазмоцитом. Менее 5% плазматических клеток в костном мозге
<b>Очень хороший частичный ответ, ОХЧО</b> (очень хорошая частичная ремиссия, ОХЧР) <sup>1</sup>	Выявление М-компонента в сыворотке и моче методом иммунофиксации, но не методом электрофореза. Или Снижение М-компонента в сыворотке на 90% или более. + Уровень М-компонента в моче < 100 мг за 24 ч
<b>Частичный ответ, ЧО</b> (частичная ремиссия, ЧР)	Снижение содержания М-белка в сыворотке на 50% или более и уменьшение суточной экскреции М-белка с мочой на 90% или более либо до уровня менее 200 мг за 24 ч. Если М-белок в сыворотке и моче не определяется, то вместо критериев, основанных на содержании М-белка, требуется снижение разницы между концентрациями «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 50% или более. Если М-белок в сыворотке и моче, а также свободные легкие цепи в сыворотке не определялись, то вместо критериев, основанных на содержании М-белка, требуется уменьшение количества плазматических клеток в костном мозге на 50% или более при условии, что исходный уровень плазматических клеток составлял $\geq 30\%$ . Помимо вышеупомянутых критериев, если исходно имелись плазмоцитомы, то необходимо уменьшение их размера (суммарного значения максимальных перпендикулярных диаметров измеряемых очагов) <sup>2</sup> на 50% или более
<b>СЛЦ — свободные легкие цепи</b>	
Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Aug; 17(8): e328–e346.	

продолжение на стр. 136

# Множественная миелома (ММ) (2)

## Единые критерии противоопухолевого ответа согласно рекомендациям IMWG 2016

Категория ответа	Критерии ответа
<b>Минимальный ответ (МО)</b>	Снижение уровня сывороточного М-белка на 25% или более (но менее чем на 49%) и снижение суточной экскреции М-белка с мочой на 50–89%. Помимо вышеуказанных параметров, если исходно имелись плазмцитомы, требуется также уменьшение их размера на 50% и более (суммарное значение максимальных перпендикулярных диаметров измеряемых очагов) <sup>2</sup>
<b>Стабилизация заболевания, С3</b> (не рекомендуется применять в качестве индикатора ответа на лечение; стабилизация заболевания лучше всего описывается показателем времени до прогрессирования)	Результаты лечения не соответствуют ни критериям полной ремиссии, ни критериям очень хорошей частичной и частичной ремиссии, ни критериям минимального ответа, ни критериям прогрессирования заболевания
<b>Прогрессирование заболевания</b> <sup>3, 4</sup> (используется для расчета времени до прогрессирования и выживаемости без прогрессирования для всех пациентов, включая находящихся в состоянии полной ремиссии. Применимо при первично-прогрессирующем течении ММ и прогрессировании заболевания на фоне лечения или без него)	Наличие одного или более из перечисленных критериев — повышение показателя на 25%, считая от самого низкого подтвержденного значения: <ul style="list-style-type: none"><li>• М-компонента в сыворотке (абсолютное повышение должно составлять <math>\geq 5</math> г/л).</li><li>• М-компонента в сыворотке на <math>\geq 10</math> г/л, если самое низкое значение было <math>\geq 50</math> г/л.</li><li>• М-компонента в моче (абсолютное повышение должно составлять <math>\geq 200</math> мг за 24 ч.</li></ul> Для пациентов с «неизмеряемыми» уровнями М-белка в сыворотке или моче: <ul style="list-style-type: none"><li>• изменение разницы между уровнями «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ (абсолютное повышение должно составлять <math>&gt; 100</math> мг/л).</li></ul> Для пациентов с «неизмеряемыми» уровнями М-белка в сыворотке или моче и отсутствием измеряемых вовлеченных СЛЦ: <ul style="list-style-type: none"><li>• абсолютное увеличение плазматических клеток в костном мозге <math>\geq 10\%</math>, вне зависимости от их исходного уровня.</li></ul> Появление новых очагов, увеличение размеров (суммы максимальных перпендикулярных диаметров) <sup>2</sup> более чем на 50% от минимального значения по крайней мере одного очага, или увеличение наибольшего диаметра старого очага более чем на 50% при его исходных размерах $> 1$ см по минимальной оси. Увеличение циркулирующих плазматических клеток более чем на 50% (минимально на 200 клеток/мкл), если это единственное проявление заболевания

### СЛЦ — свободные легкие цепи

Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma *Lancet Oncol.* 2016 Aug; 17(8): e328–46.

продолжение на стр. 137

# Множественная миелома (ММ) (3)

## Единые критерии противоопухолевого ответа согласно рекомендациям IMWG 2016

Категория ответа	Критерии ответа
<b>Клинический рецидив</b> (не используется для расчета времени до прогрессирования или выживаемости без прогрессирования, но может использоваться в рутинной клинической практике)	<ul style="list-style-type: none"><li>Клинический рецидив характеризуется одним или более из признаков, подтверждающих распространение болезни и/или наличие органной недостаточности (признаки CRAB), связанной с пролиферацией клональных плазматических клеток.</li><li>Развитие новых мягкотканых плазмочитом или костных очагов (остеопоретические переломы не являются признаком прогрессирования).</li><li>Подтвержденное увеличение размера существующих плазмочитом или костных очагов, то есть увеличение размеров (суммы максимальных перпендикулярных диаметров)<sup>2</sup> более чем на 50% (и не менее чем на 1 см).</li><li>Гиперкальциемия (&gt; 11 мг/дл или 2,75 ммоль/л).</li><li>Снижение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л, не связанное с терапией или другими причинами.</li><li>Повышение уровня креатинина в сыворотке до 2 мг/дл или более 177 мкмоль/л после начала терапии и связанное с миеломой.</li><li>Синдром повышенной вязкости крови</li></ul>
<b>Рецидив после полной ремиссии</b> (после PR) <sup>4</sup> (используется только в том случае, если изучаемой конечной точкой является выживаемость без прогрессирования — ВБП) <sup>5</sup>	Наличие одного или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"><li>Повторное появление М-белка в сыворотке или моче, обнаруженное методом иммунофиссации или электрофореза.</li><li>Выявление в костном мозге <math>\geq 5\%</math> плазматических клеток<sup>4</sup>.</li><li>Появление любого другого признака прогрессирования (например, новых плазмочитом, литических костных очагов или гиперкальциемии)</li></ul>
<b>Рецидив после МОБ-негативной ремиссии<sup>4</sup></b> (используется только в том случае, если изучаемой конечной точкой является выживаемость без прогрессирования — ВБП) <sup>5</sup>	Наличие одного или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"><li>Утрата МОБ-негативности (подтверждение наличия клональных плазматических клеток методом секвенирования нового поколения или с помощью проточной цитометрии нового поколения, или возврата миеломы с использованием чувствительных методов визуализации).</li><li>Повторное появление М-белка в сыворотке или моче, обнаруженное методом иммунофиссации или электрофореза.</li><li>Выявление в костном мозге <math>\geq 5\%</math> плазматических клеток<sup>4</sup>.</li><li>Появление любого другого признака прогрессирования (например, новых плазмочитом, литических костных очагов или гиперкальциемии)</li></ul>

<sup>1</sup> У пациентов с «измеряемым» заболеванием, у которых достижение полной или очень хорошей частичной ремиссии подтверждается только наличием СЛЦ в сыворотке, полная ремиссия определяется в случае нормального соотношения СЛЦ (0,26—1,65) в дополнение к вышеупомянутым критериям полной ремиссии; очень хорошая частичная ремиссия определяется как снижение разницы уровней «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ более чем на 90%.  
Все категории ответа (полная, строгая полная, очень хорошая частичная и частичная ремиссии) требуют двух последовательных измерений, проведенных в любое время до назначения любой новой терапии. Категории полного ответа, частичного ответа и стабилизации заболевания не требуют рентгенографического подтверждения отсутствия прогрессирования костных очагов или появления новых костных очагов. Все категории ответа, за исключением стабилизации, будут считаться неподтвержденными до проведения повторного исследования. Дата выполнения первого исследования считается датой ответа для определения конечной точки, например длительности ответа.  
Для пациентов, достигших очень хорошей частичной ремиссии по основным критериям, при наличии мягкотканых плазмочитом необходимо также уменьшение их размера на 90% и более (суммарное значение максимальных перпендикулярных диаметров измеряемых очагов).

<sup>2</sup> Измерение размеров плазмочитом должно проводиться с использованием КТ (при проведении ПЭТ/КТ) или МРТ или выделенных КТ-сканов, когда это применимо. Для пациентов с вовлечением кожи кожные очаги измеряются с помощью линейки. Размеры определяются как сумма максимальных перпендикулярных диаметров.

<sup>3</sup> Нет необходимости контрольного исследования костного мозга.

<sup>4</sup> Все категории рецидива требуют двух последовательных измерений, проведенных в любое время до назначения любой новой терапии.

<sup>5</sup> Для расчета времени до прогрессирования и выживаемости без прогрессирования пациенты с полной ремиссией также должны оцениваться по вышеуказанным критериям на предмет прогрессирования болезни.

<sup>6</sup> Рецидив после полной ремиссии характеризуется повышением содержания плазматических клеток в костном мозге более 5%, в то время как для других категорий рецидива — более 10%.  
МОБ — минимальная остаточная болезнь.

Kumar S., Paiva B., Anderson K.C., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328–46.

# Солидарная плазмоцитома

Классификация ВОЗ 2017 <sup>1</sup>	Диагностические критерии
Солидарная костная плазмоцитома	<ul style="list-style-type: none"><li>• Один очаг поражения кости клональными плазматическими клетками</li><li>• Нет симптомокомплекса CRAB</li></ul> <p>(Вероятность трансформации во множественную миелому в течение первых 3–4 лет — 60%)</p>
Экстрamedулярная плазмоцитома	<ul style="list-style-type: none"><li>• Один очаг поражения мягких тканей клональными плазматическими клетками</li><li>• Нет симптомокомплекса CRAB</li></ul> <p>(Вероятность трансформации во множественную миелому в течение первых 3–4 лет — 20%)</p>
<p>Симптомокомплекс CRAB (гиперкальциемия, повреждение почек, анемия, остеодеструкции)</p> <p><sup>1</sup> Swerdlow S. H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th Edition. IARC, Lyon, 2017.</p>	

# Солидарная плазмоцитома

Дополнительные критерии солидарной плазмоцитомы — пересмотр Международной Рабочей Группы по изучению ММ (IMWG–2014 г.) <sup>1</sup>	Диагностические критерии
Солидарная плазмоцитома без вовлечения костного мозга	<ul style="list-style-type: none"><li>• Наличие поражения костей или мягких тканей клональными плазматическими клетками, подтвержденное при гистологическом исследовании.</li><li>• Отсутствие поражения костного мозга клональными плазматическими клетками.</li><li>• Нормальная рентгенологическая картина костей и нормальное состояние позвонков и костей таза при МРТ (или КТ), за исключением солидарного очага.</li><li>• Отсутствие признаков CRAB-синдрома, связанного с пролиферацией плазматических клеток</li></ul>
Солидарная плазмоцитома с минимальным вовлечением костного мозга	<ul style="list-style-type: none"><li>• Наличие поражения костей или мягких тканей клональными плазматическими клетками, подтвержденное при гистологическом исследовании.</li><li>• Наличие клональных плазматических клеток в костном мозге менее 10%.</li><li>• Нормальная рентгенологическая картина костей и нормальное состояние позвонков и костей таза при МРТ (или КТ), за исключением солидарного очага.</li><li>• Отсутствие признаков CRAB-синдрома, связанного с пролиферацией плазматических клеток</li></ul>
МРТ — магнитно-резонансная томография КТ — компьютерная томография Симптомокомплекс CRAB (гиперкальциемия, повреждение почек, анемия, остеодеструкции)	<p><sup>1</sup> Rajkumar S. V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma <i>Lancet Oncol.</i> 2014 Nov; 15(12): e538–48.</p>

# Системный AL-амилоидоз

## Системы стадирования

Прогностическая система стадирования AL- амилоидоза (Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015) *		Прогностическая система поражения почек при AL- амилоидозе (Palladini G., 2014)		
Показатель	Стадия	Стадия	Параметры	Вероятность развития терминальной стадии ХБП в течение 3 лет после установки диагноза, %
NT-proBNP 332 нг/л (или BNP 81 нг/л). Т-тропонин 0,035 нг/мл (или I-тропонин 0,1 нг/мл)	I: оба маркера ниже указанных значений			
	II: один маркер выше или равен указанным значениям	I	Протеинурия <5 г/сут и СКФ > 50 мл/мин	0
	IIIa: оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP <8500 нг/л	II	Протеинурия > 5 г/сут или СКФ <50 мл/мин	7
	IIIb: оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP ≥8500 нг/л	III	Протеинурия > 5 г/сут и СКФ <50 мл/мин	60
Примечание: NT-proBNP – N-терминальный пропептид натрийуретического гормона. BNP – мозговой натрийуретический пептид.		ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации		

Palladini G, Hegenbart U, Milani P. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014; 124(15):2325–32.

# Системный AL-амилоидоз

## Системы стадирования

Прогностическая система стадирования AL-амилоидоза (Revised Mayo Clinic System, 2012)**			Критерии поражения органов при AL- амилоидозе ***	
Показатель	Значение	Баллы	Поражение органа	Дополнительные методы исследования
T-тропонин	≥0,025 нг/мл	1	Сердце	ЭхоКГ: утолщение межжелудочковой перегородки >12 мм при отсутствии других причин, повышение NT-proBNP > 332 пг/мл (при отсутствии почечной недостаточности или фибрилляции предсердий)
NT-proBNP	≥1800 пг/мл	1	Почки	Протеинурия > 0,5 г/сут (преимущественно за счет альбумина)
Разница СЛЦ	≥180 мг/л	1	Печень	1. УЗИ: увеличение косога размера правой доли > 15 см в отсутствие сердечной недостаточности. 2. Повышение активности ЩФ более чем в 1,5 раза выше верхнего значения нормы.
Число баллов	Стадия		Нервная система: периферическая автономная	1. Симметричная сенсомоторная периферическая полинейропатия. 2. Автономная полинейропатия (гастропарез, ортостатическая гипотензия, запор)
0	I		Поражение желудка и кишки	Обнаружение амилоида в биоптате в сочетании с клиническими симптомами дисфункции желудочно-кишечного тракта
1	II		Поражение мягких тканей	Макроглоссия, артропатия, синдром карпального канала, лимфаденопатия, поражение кожи
2	III		Поражение легких	Наличие амилоида в биоптате легкого в сочетании с клиническими симптомами. На компьютерной томограмме интерстициальные изменения
3	IV		***Kumar S, Callander N, Adekola K et al. Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 2.2023. <i>Natl Compr Canc Netw.</i> 2023;21(1):67–81.	

\*Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and Nterminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3751–7.

\*\*Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30(9):989–95.

# AL-амилоидоз

## критерии ответа на терапию

Критерии гематологического ответа при AL- амилоидозе*		Критерии клинического ответа при AL-амилоидозе	
Полный ответ (NCCN)*	отсутствие парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации плюс нормальные значения и отношение свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке.	Клинический ответ на терапию оценивают отдельно для каждого пораженного органа через 6 месяцев от достигнутого гематологического ответа.	
Полный ответ (EHA-ISA)**	содержание вовлеченной свободной легкой цепи иммуноглобулинов менее 20 мг/л или разница между вовлеченными и невовлеченными свободными легкими цепями иммуноглобулинов менее 10 мг/л.		
Очень хороший частичный ответ	устанавливают, если исходно разница между патологическими и нормальными свободными легкими цепями иммуноглобулинов $\geq 50$ мг/л, а после лечения $< 40$ мг/л.	Сердечный ответ	снижение NT-proBNP на 30% или более чем на 300 нг/л у пациентов с исходным значением NT-proBNP $> 650$ нг/л или повышение функционального класса сердечной недостаточности (на 2 и более класса при исходном классе по NYHA 3–4).
Частичный ответ	устанавливают, если исходно разница между патологическими и нормальными свободными легкими цепями иммуноглобулинов $\geq 50$ мг/л, а после лечения снизилась на 50%.		
Отсутствие минимальной резидуальной болезни (строгий полный ответ)	отсутствие парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации плюс нормальные значения и отношение свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке плюс отсутствие аберрантных плазматических клеток в костном мозге по результатам проточной цитофлуориметрии (при подсчете 2 млн клеток).	Почечный ответ	снижение суточной протеинурии на 30% от исходного значения или менее 500 г/сут при отсутствии прогрессирования почечной недостаточности (снижения СКФ более чем на 25% от исходного значения).
Отсутствие гематологического ответа	снижение содержания свободных легких цепей иммуноглобулинов менее чем на 50%, если исходно их концентрация была более 50 мг/л.		
***Частичный ответ при низком исходном значении	свободных легких цепей иммуноглобулинов: разница содержания свободных легких цепей иммуноглобулинов после лечения $< 10$ мг/л, если исходно их концентрация составляла 20–50 мг/л.	Печеночный ответ	снижение активности ЩФ на 50% или уменьшение размеров печени на 2 см по результатам КТ.
<p>* Kumar S, Callander N, Adekola K et al. Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 2.2023. <i>Natl Compr Canc Netw</i> 2023;21(1):67–81.</p> <p>** Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. <i>Amyloid</i> 2023; 30(1):1–15].</p> <p>*** Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. <i>Blood</i> 2020; 136(23):2620–7.</p>			

Сопоставление классификационных схем Т- и NK-клеточных лимфоидных пролифераций/лимфом:  
 редакция 4 издания ВОЗ 2017 г., 5 издание ВОЗ 2022 г., Международный консенсус по классификации лимфом (ICC 2022)

ВОЗ ред. 4 изд., 2017 г.	ВОЗ 5 изд., 2022 г.	ICC, 2022 г.
<b>Зрелые Т-клеточные и NK-клеточные лейкозы</b>		
—		Зрелые Т-клеточные и NK-клеточные лейкозы
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	Т- пролимфоцитарный лейкоз	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов
Агрессивный NK-клеточный лейкоз	Агрессивный NK-клеточный лейкоз	Агрессивный NK-клеточный лейкоз
Т-клеточный лейкоз/ лимфома взрослых	Т-клеточный лейкоз/ лимфома взрослых	Т-клеточный лейкоз/ лимфома взрослых
Хроническое NK-клеточное лимфопролиферативное заболевание (предварительная нозология)	NK-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	Хроническое NK-клеточное лимфопролиферативное заболевание (предварительная нозология)
—	Синдром Сезари	—
EBV-позитивное Т-клеточное и NK-клеточное лимфопролиферативное заболевание (LPD) у детей.	EBV-позитивное Т/ NK-клеточное лимфопролиферативное заболевание (LPD) у детей	EBV-позитивные Т-клеточные и NK-клеточные лимфопролиферации и лимфомы у детей.
Лимфопролиферативное заболевание (LPD) подобное световой оспе	Лимфопролиферативное заболевание (LPD) подобное световой оспе	Лимфопролиферативное заболевание (LPD) подобное световой оспе
Тяжелая аллергическая реакция на укусы комаров.	Тяжелая аллергическая реакция на укусы комаров	Тяжелая аллергическая реакция на укусы комаров
Хроническая активная EBV-инфекция Т- и NK-клеточного типа, системная форма	Системное хроническое активное EBV-ассоциированное заболевание	Хроническое активное системное EBV-ассоциированное заболевание с иммунофенотипом Т- и NK-клеток
Системная EBV-позитивная Т-клеточная лимфома у детей	Системная EBV-позитивная Т-клеточная лимфома у детей	Системная EBV-позитивная Т-клеточная лимфома у детей
—		EBV-позитивные Т- и NK-клеточные лимфомы
Первичная EBV-позитивная нодальная Т-клеточная или NK-клеточная лимфома (вариант PTCL, без дополнительных уточнений)	EBV-позитивная нодальная Т- и NK-клеточная лимфома	Первичная нодальная Т-клеточная/ NK-клеточная лимфома (предварительная нозология)
Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип	Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома	Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип

продолжение на стр. 144

## Сопоставление классификационных схем Т- и NK-клеточных лимфоидных пролифераций/лимфом: редакция 4 издания ВОЗ 2017 г., 5 издание ВОЗ 2022 г., Международный консенсус по классификации лимфом (ICC 2022) (продолжение)

Интестинальные Т-клеточные лимфомы	Интестинальные Т-и NK-клеточные лимфопролиферации и лимфомы	Интестинальные Т-клеточные лимфомы
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL)	Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL)	Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL)
—	Рефрактерная целиакия, тип II (предшественник EATL).	—
Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома (MEITL)	Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома (MEITL)	Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома (MEITL)
Интестинальная Т-клеточная лимфома, без дополнительных уточнений	Интестинальная Т-клеточная лимфома, без дополнительных уточнений	Интестинальная Т-клеточная лимфома, без дополнительных уточнений
Индолентное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание (LPD) желудочно-кишечного тракта	Индолентное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание (LPD) желудочно-кишечного тракта	Индолентное клональное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание (LPD) желудочно-кишечного тракта
—	Индолентное NK-клеточное лимфопролиферативное заболевание (LPD) желудочно-кишечного тракта	Индолентное NK-клеточное лимфопролиферативное заболевание (LPD) желудочно-кишечного тракта
—	—	Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома
Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома	Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома	Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома
Первичная кожная Т-клеточная лимфома	—	
Грибовидный микоз.	Грибовидный микоз	Грибовидный микоз
Синдром Сезари	Синдром Сезари (перенесен в раздел лейкозы)	Синдром Сезари
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома.	Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома	Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
Первичное кожное CD30-позитивное лимфопролиферативное заболевание (LPD): -лимфоматоидный папулез; -первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома	Первичное кожное CD30-позитивное лимфопролиферативное заболевание (LPD): -лимфоматоидный папулез; -первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома	Первичное кожное CD30-позитивное лимфопролиферативное заболевание (LPD): -лимфоматоидный папулез; -первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома
Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, редкие подтипы	—	—

продолжение на стр. 145

## Сопоставление классификационных схем Т- и НК-клеточных лимфоидных пролифераций/лимфом: редакция 4 издания ВОЗ 2017 г., 5 издание ВОЗ 2022 г., Международный консенсус по классификации лимфом (ICC 2022) (окончание)

Первичная кожная gamma/delta Т-клеточная лимфома	Первичная кожная gamma/delta Т-клеточная лимфома	Первичная кожная gamma/delta Т-клеточная лимфома
Первичная кожная CD8-позитивная агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома	Первичная кожная CD8-позитивная агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома	Первичная кожная CD8-позитивная агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома
Первичная кожная акральная CD8-позитивная лимфома	Первичное кожное акральное CD8-позитивное лимфопролиферативное заболевание (LPD)	Первичное кожное акральное CD8-позитивное лимфопролиферативное заболевание (LPD)
Первичное кожное CD4-позитивное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание (LPD) из мелких/средних клеток	Первичное кожное CD4-позитивное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание (LPD) из мелких или средних клеток	Первичное кожное CD4-позитивное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание (LPD) из мелких/средних клеток
—	Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, без дополнительных уточнений	—
Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома и другие нодальные Т-клеточные лимфомы с иммунофенотипом фолликулярных Т-клеток хелперов (T <sub>fh</sub> )	Нодальные Т-клеточные лимфомы с иммунофенотипом фолликулярных Т-клеток хелперов (T <sub>fh</sub> )	Т-клеточные лимфомы с иммунофенотипом фолликулярных Т-клеток хелперов (T <sub>fh</sub> )
Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома	Ангиоиммуобластный тип	Ангиоиммуобластный тип
Фолликулярная Т-клеточная лимфома	Фолликулярный тип	Фолликулярный тип
Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с иммунофенотипом фолликулярных Т-клеток хелперов (T <sub>fh</sub> )	Без дальнейших уточнений (без дополнительных уточнений)	Без дальнейших уточнений (без дополнительных уточнений)
Анапластическая крупноклеточная лимфома	—	—
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с имплантатами молочных желез (предварительная нозология)	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с имплантатами молочных желез	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с имплантатами молочных желез
—	—	Другая периферическая Т-клеточная лимфома
Периферическая Т-клеточная лимфома, без дополнительных уточнений	Периферическая Т-клеточная лимфома, без дополнительных уточнений	Периферическая Т-клеточная лимфома, без дополнительных уточнений

# Зрелые Т-клеточные лимфомы

## Иммунофенотипический профиль

	ПТКЛ	АИТЛ	Т-кл. лейкоз/ лимфома взрослых	Т-ПЛЛ	АККЛ	ГСТЛ	Т-БГЛ	Экстрано- дальная NK-клеточная лимфома	Панникулито- подобная Т-клеточная лимфома	ЭАТЛ	Синдром Сезари/ грибовидный микоз
CD2	+/-редко -	+	+/-	+/-редко -	+/-	+/-редко -	+	+	+/-	+/-	+/-
CD3	+/-	+/-	+/-	+/-редко -	-/+	+	+	-	+/-редко -	+/-редко -	+/-редко -
CD5	+/-редко -	+	+	+/-редко -	+/-	-/-редко +	+/-редко -	-/-редко +	+/-	-	+/-
CD7	-/-редко +	-/+	-	+/-редко -	-/+	+/-редко -	+/-редко -	+/-	-/+	-/+	-/-редко +
CD4	+/-	+	+	+/-	+/-	-	-	-/+	-	-	+
CD8	-/-редко +	-	-	часть случаев	-/+	-/-редко +	+/-редко -	-/+	+/-	+/-редко -	-/-редко +
CD4/ CD8+	-	-	-	часть случаев	часть случаев	-	редко	-	-	-	-
CD4/ CD8-	часть случаев	-	-	часть случаев	часть случаев	+	редко	часть случаев	редко	редко	-
TCRαβ	+	+	+	+/-редко -	+/-	редко	+/-редко -	-	+/-редко -	+/-редко -	+
TCRγδ	-/-редко +	-	-	-	-	+	часть случаев	-	-	-/-редко +	-
TCR-	часть случаев	-	-	редко	часть случаев	-	-	+	редко	редко	
CD10	-/-редко +	+/-редко -	+/-редко -	-	часть случаев	-	-	-	-	-	-
CD25	+/-	-/+	-/+	часть случаев	-/+	-	-	-	-	-	-
CD30	+/-	-/-редко +	-	-	+	часть случаев	-	-	-/+	+/-	-
CD56	-/-редко +	-	-	-	-/-редко +	+	+	+	-	-/+	-
ALK	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-
CD103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
		CD279+*		cyTCL1*							CD26- или dim+*

ПТКЛ — периферическая Т-клеточная лимфома, NOS  
 АИТЛ — ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома  
 Т-ПЛЛ — Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз  
 АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома

ГСТЛ — гепатоспленическая Т-клеточная лимфома  
 Т-БГЛ — Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов  
 ЭАТЛ — Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией

\* Отсутствие признака  
 не исключает диагноз

Gorczyca W. Flow cytometry in neoplastic hematology: morphologic-immunophenotypic correlation. Second edition. Informa Healthcare, 2010.

# Т-клеточные лимфомы

## Международный прогностический индекс и его модификации

			МПИ	ПИТ	М-ПИТ	МПТКЛ
Возраст (>60 лет)			•	•	•	•
Статус ECOG (>1)			•	•	•	•
ЛДГ			•	•	•	
Стадия (III–IV)			•			
Экстранодальное вовлечение (>2 мест)			•			
Вовлечение костного мозга				•		
Количество тромбоцитов (<150x10 <sup>9</sup> /л)						•
Ki-67 (>80%)					•	

Индекс	Шкала		Weissenburger, 2011		Xu, 2015	
			5-л ОВ (%)	5-л БСВ (%)	5-л ОВ (%)	5-л БСВ (%)
МПИ	Низкий	0/1	50	36	48	43
	Промежуточно-низкий	2	33	18	38	19
	Промежуточно-высокий	3	16	15	13	0
	Высокий	4/5	11	9	0	0
ПИТ	Группа 1	0	50	34	56	33
	Группа 2	1	40	22	40	21
	Группа 3	2	22	13	25	14
	Группа 4	3/4	11	8	Не достигнута	0

МПИ — международный прогностический индекс  
 ПИТ — прогностический индекс для периферических Т-клеточных лимфом  
 м-ПИТ — модифицированный ПИТ  
 МПТКЛ — Международный проект Т-клеточных лимфом  
 ОВ — общая выживаемость  
 БСВ — бессобытийная выживаемость

Broccoli A., Zinzani P.L. *Blood*. 2017;  
 DOI: 10.1182/blood-2016-08-692566

# Грибовидный микоз/синдром Сезари

Стадирование (Международное общество по лимфомам кожи, Европейская организация по изучению и лечению рака, Американский консорциум по кожным лимфомам)

	Стадии	TNM			
		кожа	л/у	метастазы	кровь
Пятна и бляшки	IA	T1	N0	M0	B0-B1
	IB	T2	N0	M0	B0-B1
	IIA	T1-T2	N1-N2	M0	B0-B1
Опухолевые образования	IIB	T3	N0-N2	M0	B0-B1
Эритродермия	III	T4	N0-N2	M0	B0-B1
	IIIA	T4	N0-N2	M0	B0
	IIIB	T4	N0-N2	M0	B1
Лейкемизация	IVA <sub>1</sub>	T1-T4	N0-N2	M0	B2
Поражение л/у	IVA <sub>2</sub>	T1-T4	N3	M0	B2
Генерализация процесса	IVB	T1-T4	N0-N3	M1	B0-B2

Ранние стадии IA-IIA

Поздние стадии IIB-IVB

Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) And the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007; 110: 1713-22.

# Первичные лимфомы кожи, отличные от грибовидного микоза/синдрома Сезари

Стадирование (Международное общество по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака)

## Кожа

- T1** Одиночный элемент кожной сыпи
  - T1a** кожный элемент <5 см в диаметре
  - T1b** кожный элемент >5 см в диаметре
- T2** Очаговое поражение кожи: множественные высыпания, ограниченные 1 зоной или двумя рядом расположенными зонами
  - T2a** все высыпания располагаются в зоне <15 см в диаметре
  - T2b** все высыпания располагаются в зоне >15 см <30 см в диаметре
  - T2c** все высыпания располагаются в зоне >30 см в диаметре
- T3** Генерализованное поражение кожи
  - T3a** множественные высыпания, занимающие не рядом расположенные зоны
  - T3b** множественные высыпания, занимающие >3 зоны

Kim Y.H., Willemze R., Pimpinelli N. et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007; 110(2): 479–84.

## Лимфатические узлы

- N0** Нет увеличения лимфатических узлов, их биопсия не требуется
- N1** Поражение 1 группы периферических лимфатических узлов, дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний
- N2** Поражение 2 или более групп периферических лимфатических узлов или поражение любых периферических лимфатических узлов, не дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний
- N3** Поражение медиастинальных и/или абдоминальных лимфатических узлов

## Внутренние органы

- M0** Нет вовлечения внутренних органов
- M1** Вовлечение внутренних органов (с морфологическим подтверждением)

# Кожные лимфомы. Критерии ответа на терапию

(Международное общество по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака)

	Кожные покровы (Т)	Лимфатические узлы (N)	Висцеральные органы (M)	Периферическая кровь (В)
Полная ремиссия	100% исчезновение очагов кожного поражения	все л/у >1,5 см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, а также лимфоузлы N3 должны быть ≤1,0 см в наименьшем диаметре или гистологически негативны	отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии (биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения для исключения лимфомы)	периферическая кровь (В)
Частичная ремиссия	50–99% разрешение очагов (уменьшение объема) кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1, Т2 или Т4 стадиями	суммарное снижение на 50% и более СПР (суммы произведений «максимальный продольный размер максимальный поперечный размер» каждого пораженного лимфоузла) и отсутствие новых лимфоузлов >1,5 см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси	50% регрессии очагов в печени, селезенке или других изначально пораженных органах при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов	у больных со стадией заболевания В2 — снижение количественных параметров поражения крови на >50% от исходного уровня
Стабилизация заболевания	увеличение не более чем на 25% и уменьшение до 50% от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1, Т2 или Т4 стадиями	отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания	отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания	отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания
Прогрессирование заболевания	увеличение более чем на 25% от исходного уровня, появление новых узлов (Т3) у пациентов с Т1, Т2 или Т4 стадиями. Или потеря ответа: у пациентов с ЧР/ПР увеличение объема поражения кожи более чем на 50%	увеличение СПР на 50% или более от исходных размеров, либо новый лимфоузел >1,5 см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси, либо отсутствие ответа: увеличение СПР на >50% от максимального эффекта у пациентов в ЧР	увеличение органа в размере на >50%, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на >50% от максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии	переход от В0 в В2 или увеличение на 50% от исходного уровня (детекция, как минимум 5000 опухолевых клеток в мкл) или потеря ответа (у пациентов с первоначальным вовлечением крови В2 и достигших частичной ремиссии — увеличение на 50% опухолевых клеток от исходного уровня)
Рецидив	появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии	появление новых гистологически доказанных N3 лимфоузлов >1,5 см в наибольшем диаметре	вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией	повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с ПР≥В1

Olsen E. A., Whittaker S., Kim Y. H. et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2598–607.

# Лимфома Ходжкина

Классификация ВОЗ 2022 г.	Диагностика	Международный прогностический индекс	
		Фактор	Баллы
<p><b>Классическая лимфома Ходжкина (95%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- нодулярный склероз I и II типа,</li> <li>- смешанно-клеточный вариант,</li> <li>- вариант, богатый лимфоцитами,</li> <li>- вариант лимфоидное истощение</li> </ul> <p><b>Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (5%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- нодулярный рост</li> <li>- нодулярно-диффузный рост</li> <li>- преимущественно диффузный рост</li> </ul>	<p>Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата опухолевой ткани</p> <p><b>Классическая лимфомы Ходжкина:</b> CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция). LMP1/EBER +/-, CD20+/-, CD45-, CD3-</p> <p><b>Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием:</b> крупные опухолевые LP-клетки экспрессируют В-клеточные антигены и В-клеточные транскрипционные факторы: CD19-/+ , CD20+, PAX5+, BCL-6+, Oct.2+ (гиперэкспрессия), BoB.1+, часто PU.1+; отсутствует экспрессия CD15 и CD30 опухолевыми клетками.</p>	Уровень альбумина <40 г/л	1
		Уровень гемоглобина <10,5 г/л	1
		Мужской пол	1
		Возраст ≥45 лет	1
		Стадия IV	1
		Лейкоцитоз ≥15 × 10 <sup>9</sup> /л	1
		Лимфопения <8%	1
		<p>Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. <i>Leukemia</i>. 2022; 36; 1720–48. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. D. A. Eichenauer, <i>Annals of Oncology</i>. 2018; 29 (Supplement 4): 19–29.</p>	0–2 балла — низкий риск, 3–7 баллов – высокий риск

# Лимфома Ходжкина

Первичное стадирование	Рестадирование
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПЭТ-КТ-исследование;</li> <li>• трепанобиопсия костного мозга;</li> <li>• КТ органов грудной и брюшной полости;</li> <li>• УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (в отсутствие КТ брюшной полости), малого таза (по показаниям), периферических лимфоузлов;</li> <li>• общий и биохимический анализ крови (с определением активности ЛДГ); коагулограмма;</li> <li>• КТ или МРТ головного мозга;</li> <li>• ЭКГ (по показаниям — ЭхоКГ);</li> <li>• для женщин — осмотр гинеколога с целью назначения овариопротекции;</li> <li>• всем мужчинам до начала лечения предлагается провести криоконсервацию спермы в медицинских центрах по проведению ЭКО</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка эффективности лечения должна быть проведена после 2, 4, 6 циклов полихимиотерапии и после окончания химиотерапевтического этапа.</li> <li>• Объем обследования:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- КТ органов грудной, брюшной полости;</li> <li>- УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфоузлов;</li> <li>- общий, биохимический анализ крови, коагулограмма.</li> </ul> </li> <li>• ПЭТ-КТ-исследование после двух курсов химиотерапии и после завершения всей программы терапии</li> </ul>

## Оценка ответа на терапию

Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование заболевания (после частичной ремиссии)/ Рецидив (после полной ремиссии)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• полный метаболический ответ: 1, 2 или 3 балла по шкале Deauville с наличием или отсутствием резидуальных масс</li> <li>• размеры лимфатических узлов <math>\leq 1,5</math> см по наибольшему диаметру</li> <li>• отсутствие экстранодальных очагов поражения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• частичный метаболический ответ: 4 или 5 баллов по шкале Deauville с уменьшением интенсивности накопления препарата и наличием резидуальных масс</li> <li>• сокращение более чем на 50% суммы наибольших размеров по крайней мере 6-ти измеряемых очагов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие метаболического ответа: 4 или 5 баллов по шкале Deauville без изменения интенсивности накопления препарата</li> <li>• сокращение менее чем на 50% суммы наибольших размеров по крайней мере 6-ти измеряемых очагов</li> <li>• несоответствие критериям прогрессирования заболевания</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метаболическое прогрессирование заболевания: 4 или 5 баллов по шкале Deauville с увеличением интенсивности накопления препарата;</li> <li>• появление новых ПЭТ-позитивных очагов;</li> <li>• появление любого нового очага или симптома, связанного с болезнью; увеличение по крайней мере на 50% наибольшего диаметра ранее выявленного очага болезни или суммы максимальных размеров нескольких очагов</li> </ul>
<p><b>Шкала Deauville:</b>            1 балл – накопления препарата в резидуальных массах нет            2 балла – накопление препарата в резидуальных массах ниже, чем в средостении            3 балла – накопление препарата в резидуальных массах выше, чем в средостении, но ниже, чем в печени (правой доле)            4 балла – накопление препарата в резидуальных массах умеренно выше, чем в правой доле печени            5 баллов – накопление препарата в резидуальных массах значительно выше, чем в печени, либо определяется появление новых патологических очагов.</p>			<p>Cheson B. D., Fisher R. I., Barrington S. F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. <i>J Clin Oncol.</i> 2014; 32: 3059–68.</p>

# Лимфома Ходжкина

## Стадирование. Классификация Ann Arbor, модификация Cotswold

<b>Стадия I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Поражение одной лимфатической зоны или структуры</li><li><b>IE стадия:</b> Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента</li></ul>
<b>Стадия II</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы</li><li><b>II E стадия:</b> Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы</li></ul>
<b>Стадия III</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы</li><li>Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы</li><li><b>IIIS(1) стадия:</b> с вовлечением селезенки</li><li><b>IIIE(2) стадия:</b> с локализованным экстранодальным поражением</li><li><b>IIISE стадия:</b> сочетание IIIS и IIIE</li></ul>
<b>Стадия IV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов</li><li>Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов</li><li>Поражение печени и/или костного мозга</li></ul>
<b>«А»</b>	Отсутствие симптомов интоксикации
<b>«В» — симптомы интоксикации</b>	Наличие одного или более из следующих симптомов: <ol style="list-style-type: none"><li>ночные профузные поты;</li><li>повышение температуры выше 38 °С не менее трех дней подряд без признаков воспаления;</li><li>потеря веса на 10% массы тела за последние 6 месяцев</li></ol>
<b>«Е»</b>	Локализованное (в пределах одного сегмента) экстранодальное поражение (стадии I E, II E, III E).
<b>«S»</b>	Поражение селезенки (стадии I S, II S, III S)
<b>МТИ</b>	Медиастинально-торакальный индекс — отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте — на уровне Th5-6 — на стандартных прямых рентгенограммах
<b>«Х»</b>	Массивное (bulky) поражение медиастинальных лимфатических узлов, если МТИ >1/3 или наибольший диаметр по данным КТ-исследования >10 см

Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36; 1720–48.

# Лимфома Ходжкина

## Стратификация больных лимфомой Ходжкина на группы риска

Группы риска	GHSB	EORTC/LYSA
Ранние стадии, благоприятный прогноз	Стадии I–II, без факторов риска	Стадии I–II, поражение выше диафрагмы, без факторов риска
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз	Стадии I–II, с факторами риска С или D, но без факторов риска А и В	Стадии I–II, поражение выше диафрагмы, с одним или более факторами риска
Распространенные стадии	Стадии I–II с факторами риска А и В, стадии III–IV	Стадии III–IV
Факторы риска	А – массивное средостение* В – экстранодальное поражение С – ускорение СОЭ D≥– 3-х областей лимфатических коллекторов	А – массивное средостение* В≥– возраст 50 лет С – ускорение СОЭ** D≥– 4-х областей лимфатических коллекторов

GHSB – German Hodgkin’s Lymphoma Study Group, Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина.

EORTC/LYSA – European Organization for Research and Treatment of Cancer, Европейская организация по изучению и лечению рака/Lymphoma Study Association, ассоциация по изучению лимфом у взрослых.

\* Массивное средостение – максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки.

\*\* СОЭ >30 мм/ч при стадии В и >50 мм/ч при стадии А по Панченкову (>35 мм/ч или >65 мм/ч по Вестергрену)

Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. D. A. Eichenauer, *Annals of Oncology*; 2018; 29 (Supplement 4): 19–29.

# Лимфобластные лимфомы

## Критерии ответа на терапию

	Оценка ответа без ПЭТ	Оценка ответа с ПЭТ
Полная ремиссия (ПР), если исходно л/у >1,5 см	Регрессия всех ранее обнаруженных признаков заболевания; Л/У >1,5 см должны быть ≤1,5 см Нормализация размеров печени и селезёнки	ПЭТ-негативность + все критерии ПР, отсутствие вовлечения костного мозга
Полная ремиссия неподтвержденная	Л/У >1,5 см Площадь образований (по большим диаметрам) уменьшение >75% Отсутствие вовлечения костного мозга	Более не существует
Частичная ремиссия (ЧР)	Площадь образований (по большим диаметрам) уменьшение >50%	ПЭТ-позитивный как минимум один очаг поражения при подтверждении другими критериями ПР или ЧР
Стабилизация	Отсутствие увеличения размеров, отсутствие новых очагов	ПЭТ-позитивные очаги поражения исходные и другие критерии стабилизации
Прогрессия/рецидив	Увеличение площади образования (по большим диаметрам) >50% и появление новых очагов поражения (Л/У > 1,5 см)	ПЭТ-позитивный новый очаг вовлечения и другие критерии прогрессии/ рецидива

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография  
л/у — лимфатические узлы

Gokbuget N., Bassan R., Dombret H. et al. European Leukemia Net. Recommendations of the European Working Group for adult acute lymphoblastic leukemia. 1<sup>st</sup> Edition — Bremen: Uni-MED, 2011; 115(3): 453–74.

# Острый лимфобластный лейкоз/лимфома

## Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

ВОЗ 2017	ВОЗ 2022
<b>В-лимфобластный лейкоз/лимфома</b>	
В-лимфобластный лейкоз/лимфома, без дополнительных уточнений	В-лимфобластный лейкоз/лимфома, без дополнительных уточнений
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гипердиплоидией	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с высокой гипердиплоидией
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с гиподиплоидией
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с <i>iAMP21</i>	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с <i>iAMP21</i>
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(9;22) (q34;q11.2); <i>BCR::ABL1</i>	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с <i>BCR::ABL1</i>
В-лимфобластный лейкоз/лимфома <i>BCR::ABL1</i> -подобный	
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(v;11q23); перестройки <i>KMT2A</i>	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с перестройками <i>KMT2A</i>
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(12;21) (p13;q22); <i>ETV6::RUNX1</i>	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с <i>ETV6::RUNX1</i>
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с <i>ETV6::RUNX1</i> -подобными признаками
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3::PBX1</i>	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с <i>TCF3::PBX1</i>
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с t(5;14)(q31;q32); <i>IGH::IL3</i>	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с <i>IGH::IL3</i>
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с <i>TCF3::PBX1</i>
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с другими генетическими аномалиями	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с другими генетическими аномалиями
<b>Т-лимфобластный лейкоз/лимфома</b>	
Т-лимфобластный лейкоз/лимфома	Т-лимфобластный лейкоз/лимфома, неклассифицируемый
Лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников	Лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников
NK-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома	
Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). 2017; 585 p. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Alaggio R. et al. <i>Leukemia</i> . 2022.	

# Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)

## Иммунологическая классификация

Варианты ОЛЛ	Ключевые маркеры для диагностики
<b>ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов:</b>	CD19+ и CD79a+ и/или cyCD22+
ОЛЛ из про-В-лимфобластов (В-I)	CD10-
Common-ОЛЛ (В-II)	CD10+ cyIg-
ОЛЛ из пре-В-лимфобластов (В-III)	cyIg+ slg-
ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов (В-IV)	slg+
<b>ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов:</b>	cyCD3+ и CD7+
ОЛЛ из про-Т-лимфобластов (Т-I)	cyCD3+ CD7 только
ОЛЛ из пре-Т-лимфобластов (Т-II)	CD2+ и/или CD5+
ОЛЛ из кортикальных Т-лимфобластов (Т-III)	CD1a+
ОЛЛ из зрелых Т-лимфоцитов (Т-IV)	sCD3+ CD1a-
$\alpha/\beta$ + Т-клеточный ОЛЛ (группа а)	sCD3+ анти-TCR $\alpha/\beta$ +
$\gamma/\delta$ + Т-клеточный ОЛЛ (группа b)	sCD3+анти-TCR $\gamma/\delta$ +
ETP ОЛЛ	CD5-/ $\pm$ , CD7+, CD1a-, CD8-, хотя бы 1 из маркеров миелоидных или стволовых клеток (CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, CD65)

Basso G, Buldini B, Zangrando A. Acute Lymphoid Leukaemias (ALL) and Minimal Residual Disease in ALL. In: Porwit A, Béné MC, eds. Multiparameter Flow Cytometry in the Diagnosis of Hematologic Malignancies. Cambridge University Press; 2018:89–104.

# Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)

## Основные генетические аномалии

ОЛЛ	Аномалия	Вовлеченные гены	Частота	Метод детекции
<b>В-клеточный</b>	t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR::ABL</i>	Взрослые: 30% Дети: 3%	ОТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	<i>TEL::AML1</i>	Взрослые: <1% Дети: 20%	ОТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	<i>MLL::AF4</i>	Взрослые: 5% Дети младшего возраста: 60%	ОТ-ПЦР
	t(1;19)(q23;p33)	<i>E2A::PBX1</i>	5%	ОТ-ПЦР
	t(8;14)(q24;q32)	<i>c-MYC IgH</i>	1%	FISH
	t(17;19)(q22;p33)	<i>E2A HLF</i>	<1%	ОТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	<i>MLL::ENL</i>	<1%	ОТ-ПЦР
		Мутации <i>JAK1/2/3</i>	10%	Секвенирование
<b>T-клеточный</b>	t(10;14)(q24;q11) t(7;10)(q34;q24)	<i>HOX11 TCRα/β</i> <i>HOX11 TCRP</i>	Взрослые: 31% Дети: 7%	ОТ-ПЦР
	t(5;14)(q35;q32)	<i>HOX11L2 TCRα/β</i>	Взрослые: 13% Дети: 20%	ОТ-ПЦР, FISH
	t(1;14)(p32;q11)	<i>TALI TCRα/β</i>	1–3%	ОТ-ПЦР
	Нормальный lp32	<i>SIL TALI</i>	9–30%	ОТ-ПЦР
	inv(7)(p15q34), t(7;7)	Гены <i>HOXA TCRP</i>	5%	FISH, ОТ-ПЦР
	t(10;11)(p33;q14–21)	<i>CALM AF10</i>	10%	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	<i>NUP214::ABL1</i>	6%	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	<i>EML1::ABL1</i>	<1%	FISH
	Мутации <i>NOTCH 1</i>	<i>NOTCH1</i>	50%	Секвенирование
	Мутации <i>JAK1</i>	<i>JAK1</i>	18%	Секвенирование

Gokbuget N., Bassan R., Dombret H. et al. European Leukemia Net. Recommendations of the European Working Group for adult acute lymphoblastic leukemia. 1<sup>st</sup> Edition – Bremen: Uni-MED, 2011; 115(3): 453–74.

# Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)

## Наиболее характерные ассоциации между цитогенетическими аномалиями и вариантами ОЛЛ

Цитогенетика	Молекулярная генетика	Подтип ОЛЛ	Прогноз и течение ОЛЛ
<b>В-ОЛЛ</b>			
t(9;22)	<i>BCR::ABL</i>	Пре-В-ОЛЛ, CD10+, пожилые	Крайне неблагоприятный
t(4;11)	<i>MLL::F4</i>	Пре-В-ОЛЛ, миелоидные маркеры, гиперлейкоцитоз	Крайне неблагоприятный
t(1;19)	<i>PBX1::E2A</i>	Пре-В-ОЛЛ, CD10+, cytg+	Промежуточный/ высокий риск
t(8;14)(q24;q32) t(2;8) t(8;22)	<i>c-myc-IgH</i> <i>c-myc-Igk</i> <i>c-myc-Igλ</i>	Зрелый В-ОЛЛ, Беркитт тип	Высокоагрессивное течение, химиочувствительность
t(12;21)	<i>TEL::AML1</i>	Пре-В-ОЛЛ, редко у взрослых	У детей химиотерапия эффективнее
<b>Т-ОЛЛ</b>			
t(1;14)	<i>TAL1::TCRα</i>	Т-ОЛЛ	—
t(10;11)(q14–21)	<i>CALM1::AF10</i>	Т-ОЛЛ	—
t(10;11)(q23)	<i>MLL::AF10</i>	Т-ОЛЛ	—
t(8;14)(q24;q11)	—	Т-ОЛЛ	Чаще представлены экстрамедуллярными поражениями
t(10;14)	<i>HOX11::TCRδ</i>	Т-ОЛЛ	Хороший прогноз
t(5;14)	<i>RanBP17::HOX11L2</i>	Т-ОЛЛ, CD1a+	—

Gokbuget N., Bassan R., Dombret H. et al. European Leukemia Net. Recommendations of the European Working Group for adult acute lymphoblastic leukemia. 1<sup>st</sup> Edition — Bremen: Uni-MED, 2011; 115(3): 453–74.

# Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)

Показания и выбор донора для выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)

Риск в дебюте заболевания	Показания к алло-ТГСК	Донор ГСК	ТГСК от альтернативного донора
Высокий риск ОЛЛ	Все пациенты в 1 полной ремиссии, в первые 3–4 мес после диагностики ОЛЛ	HLA-идентичный родственный неродственный *	Экспериментальное лечение
Стандартный риск ОЛЛ	При персистенции минимальной остаточной болезни	HLA-идентичный родственный неродственный *	Не рекомендуется
Рецидив ОЛЛ (в т. ч. молекулярный)	Всем пациентам после достижения ремиссии заболевания	HLA-идентичный родственный неродственный *	Экспериментальное лечение
* Совместимость по антигенам HLA 10/10 или 9/10	Gokbuget N., Bassan R., Dombret H. et al. European Leukemia Net. Recommendations of the European Working Group for adult acute lymphoblastic leukemia. 1 <sup>st</sup> Edition – Bremen: Uni-MED, 2011; 115(3): 453–74.		

ГЛАВА VI

# Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток



# Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

## Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT SCORE

Факторы риска	Характеристика факторов риска	Баллы
Возраст	<20 лет	0
	20–40 лет	1
	>40 лет	2
Статус заболевания*	Ранний	0
	Промежуточный	1
	Развернутый	2
Время от установления диагноза до ТГСК**	<12 месяцев	0
	≥12 месяцев	1
Донор	HLA-идентичный сиблинг	0
	Неродственный донор	1
Пол пары донор–реципиент	Донор – женщина, реципиент – мужчина	1
	Другие сочетания	0

ОЛ – острый лейкоз, МДС – миелодиспластический синдром, ММ – множественная миелома, ХМЛ – хронический миелолейкоз, НХЛ – неходжкинские лимфомы, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия

**NB:** Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования

\* Не применяется для пациентов с апластической анемией.

**Ранний** — ОЛ в ПР1; МДС в ПР1 или up-front; ХМЛ в 1-й хронической фазе; НХЛ/ММ до лечения или в ПР1.

**Промежуточный** — ОЛ в ПР2; ХМЛ за исключением хронической фазы 1 и бластного криза; МДС в ПР2 или в ЧР; НХЛ/ММ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания.

**Развернутый** — ОЛ в других стадиях кроме ПР1 и ПР2; ХМЛ в бластном кризе; МДС во всех других стадиях; НХЛ/ММ во всех других стадиях.

\*\* Не применяется у пациентов в ПР1.

Gratwohl A. et al. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant, 2012.

# Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

## Вероятность (%) 5-летней летальности, связанной с трансплантацией, согласно EBMT SCORE (%)

Баллы	0	1	2	3	4	5	6–7
Острые миелоидные лейкозы	14	20	25	30	36	40	41
Острые лимфобластные лейкозы	15	23	24	30	40	47	53
Хронический миелолейкоз	15	22	30	38	45	52	55
Апластическая анемия	18	26	40	49	52	—	—
Миелодиспластические синдромы	25	28	30	35	38	46	50
Множественная миелома	—	—	29	35	40	42	52
Неходжкинские лимфомы	15	24	28	30	34	36	38

Gratwohl A. et al. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant, 2012.

# Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

## Расчет трансплантационного риска по шкале НСТ-СІ\* (online на <http://www.htci.org/>)

Соматический статус		Баллы	NB: Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования низкий риск — 0 баллов; промежуточный риск — 1–2 балла; высокий риск — 3 и более баллов.  * Для оценки трансплантационного риска, ассоциированного с возрастом, вместе с критериями НСТ-СІ используют дополнительный критерий — возраст пациента ≥40 лет (=1 балл): низкий риск — 0 баллов; промежуточный риск — 1–2 балла; высокий риск — 3–4 балла; крайне высокий — 5 и более баллов.  ОФВ — объем форсированного выдоха  ИБС — ишемическая болезнь сердца ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения СКВ — системная красная волчанка РА — ревматоидный артрит ИМТ — индекс массы тела  Sorrow M.L. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. <i>Blood</i> , 2005.
Бронхолегочная система	ОФВ1 — 66–80% или одышка при небольшой физической нагрузке	2	
	ОФВ1 менее 65% или одышка в покое или потребность в кислородной поддержке	3	
Сердечно-сосудистая система	Мерцательная аритмия или трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии	1	
	ИБС, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или ФВ менее 50%	1	
	Пороки сердца, за исключением пролапса митрального клапана	1	
Органы желудочно-кишечного тракта	Хронический гепатит, билирубин до 1,5 нормы или АЛТ/АСТ до 2,5 нормы в сыворотке крови	1	
	Цирроз, билирубин более 1,5 нормы или АЛТ/АСТ более 2,5 нормы в сыворотке крови	3	
	Болезнь Крона или язвенный колит	1	
	Язвы ЖКТ, требующие лечения	2	
Нарушение обмена	Требуется лечение инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами	1	
	ИМТ более 35 кг/м <sup>2</sup>	1	
Неврологический статус	Транзиторная ишемическая атака или ОНМК в анамнезе	1	
Психический статус	Депрессия или тревога, требующие консультации психиатра или лечения	1	
Мочевыделительная система	Креатинин сыворотки крови более 176 мкмоль/л, диализ или почечный трансплантат	2	
Системные заболевания	СКВ, РА, полимиозит и другие болезни соединительной ткани, требующие лечения	2	
Инфекции	Инфекционные осложнения, требующие терапии до и после трансплантации	1	
Онкологические заболевания	Любые опухоли в анамнезе, кроме рака кожи (исключая меланому)	3	

# Оценка соматического статуса пациента перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (Sorror, 2005)

Группа патологий	Сопутствующая патология	Балл
Инфекции	Инфекции, требующие продолжения терапии после дня 0	1
Кардиальная патология	Мерцательная аритмия или трепетание, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии	1
	Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или фракция выброса менее 50%	1
	Пороки сердца, за исключением пролапса митрального клапана	3
Легкие	Объем форсированного выдоха <sup>1</sup> — 66–80% или одышка при небольшой физической нагрузке	2
	Объем форсированного выдоха <sup>1</sup> менее 65% или одышка в покое или потребность в кислородной поддержке	3
Органы желудочно-кишечного тракта	Хронический гепатит, билирубин до 1,5 нормы или АЛТ/АСТ до 2,5 нормы в сыворотке крови	1
	Цирроз, билирубин более 1,5 нормы или АЛТ/АСТ более 2,5 нормы в сыворотке крови	3
	Болезнь Крона или язвенный колит	1
	Требуется лечение инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами	1
	Индекс массы тела более 35 кг/м <sup>2</sup>	1
	Язвы желудочно-кишечного тракта, требующие лечения	2
Неврологический и психический статус	Транзиторная ишемическая атака или цереброваскулярные «события»	1
	Депрессия или тревога, требующие психиатрической консультации или лечения	1
Другое	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит, болезни соединительной ткани	2
	Креатинин в сыворотке крови более 200 мкмоль/л, диализ или состояние после трансплантации почки	2
	Опухоли в анамнезе (любые), кроме опухолей кожи (исключая меланому)	3

У пациентов с гемобластозами суммарное значение баллов  $\geq 3$  перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток увеличивает вероятность смерти, не связанной с рецидивом, в 1,47 раза, а смерти от любых причин в 1,35 раза по сравнению с пациентами, не имеющими сопутствующей патологии.

Sorror M.L. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 2005.

# Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

## Стадии (stages) и оценка активности острой формы реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ)

Стадии ("stages")	Симптомы				* Сохраняющаяся тошнота и рвота — не менее 2-х эпизодов за сутки в течение 2-х последовательных дней ** За 1 раз считают объем стула не менее 200 мл. Данное значение было получено на основании анализа объема стула пациентов после трансплантации с диареей любой этиологии — РТПХ, инфекции и др. Было показано, что, когда пациент говорит о диарее после трансплантации, объем его стула составляет не менее 200 мл. Данный критерий был разработан для пациентов, которые не могут считать стул или находятся вне стационара (анализ включал 300 больных после трансплантации с диареей)
	Кожа	Печень	Верхние отделы ЖКТ	Нижние отделы ЖКТ	
<b>0 (нет oРТПХ)</b>	«Неяркая» (эритематозная сыпь)	<34,2 мкмоль/л	Нет или приходящая тошнота, рвота и/или анорексия	<500 мл/сут или <3 раз** в сутки жидкий стул	ЖКТ — желудочно-кишечный тракт ППТ — площадь поверхности тела  Harris A.C. et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant, 2016.
<b>1</b>	макулопапулезная сыпь <25% ППТ	34,2–51,3 мкмоль/л	Сохраняющаяся тошнота, рвота и/или анорексия*	500–999 мл/сут или 3–4 раза** в сутки	
<b>2</b>	макулопапулезная сыпь 25–50% ППТ	51,3–102 мкмоль/л		1000–1500 мл/сут или 5–7 раз** в сутки	
<b>3</b>	макулопапулезная сыпь >50% ППТ	102–256 мкмоль/л		>1500 мл/сут или >7 раз** в сутки	
<b>4</b>	100% ППТ эритродермия и буллы, десквамация не менее 5% ППТ	>256 мкмоль/л		интенсивные боли в животе, примесь крови в стуле	

# Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

## Степени тяжести (grades) острой формы реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ)

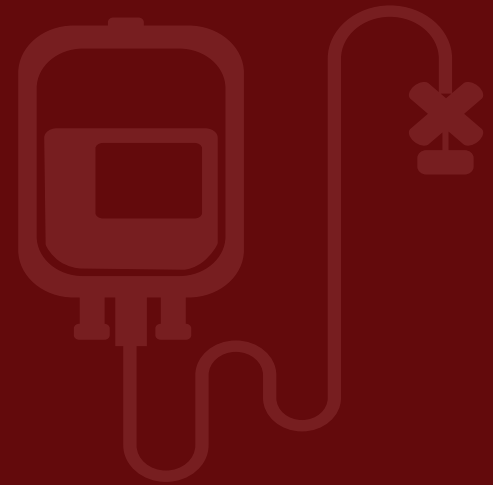
Степени (grades)	Стадии ("stages")			
	Кожа	Печень	Верхние отделы желудочно-кишечного тракта	Нижние отделы желудочно-кишечного тракта
<b>0</b>	0	0	0	0
<b>I</b>	1–2	0	0	0
<b>II</b>	3	1	1	1
<b>III</b>	0–3	2–3	0–1	2–3
<b>IV</b>	4	4	0–1	4

NB: При вовлечении двух и более органов-мишеней оценку степени тяжести oРТПХ производят по наиболее пораженному органу

Harris A. C. et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant, 2016.

ГЛАВА V

# Трансфузиология



# Показания к трансфузиям компонентов донорской крови пациентам с заболеваниями системы крови

## Эритроцитсодержащих компонентов крови [1]:

1. Анемия у пациентов, находящихся на лечении в условиях стационара: концентрация гемоглобина (Hb) <80 г/л
2. Анемия у пациентов, находящихся на лечении в условиях дневного стационара: концентрация Hb <90 г/л
3. Анемический синдром у пациентов с аутоиммунной гемолитической анемией: головокружение, шум в ушах, тахикардия, одышка при физической нагрузке, эпизоды потери сознания, головные боли
4. Анемия у больных с врожденными гемолитическими анемиями: концентрация Hb <100 г/л у взрослых

## Концентраата тромбоцитов [2]:

1. Тромбоцитопения у пациентов, которым планируется проведение инвазивных медицинских вмешательств: концентрация тромбоцитов (PLT) <20 x 10<sup>9</sup> / л за 24 часа до проведения вмешательства
2. Тромбоцитопения у пациентов, которым планируется проведение хирургических вмешательств:
  - концентрация тромбоцитов <50 x 10<sup>9</sup> / л за 24 часа до проведения вмешательства
  - концентрация тромбоцитов <70 x 10<sup>9</sup> / л за 24 часа до проведения вмешательства с высоким риском кровотечения
  - концентрация тромбоцитов <80 x 10<sup>9</sup> / л за 24 часа до проведения вмешательства, при использовании эпидуральной анестезии
  - концентрация тромбоцитов <100 x 10<sup>9</sup> / л за 24 часа до проведения вмешательства по профилю оказания медицинской помощи «нейрохирургия»
  - концентрация тромбоцитов <50 x 10<sup>9</sup> / л у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом
3. Другие пациенты:
  - концентрация тромбоцитов <10 x 10<sup>9</sup> / л
  - количество тромбоцитов > 10 x 10<sup>9</sup> / л у пациентов с геморрагическим синдромом

## Криопреципитата [3]:

1. При кровотечении: концентрация фибриногена <1,5 г/л
2. Другие пациенты: концентрация фибриногена <1 г/л

## Свежезамороженной плазмы [4]:

1. Значение международного нормализованного отношения (МНО) > 1,5

## Криосупернатантной плазмы (как замена свежезамороженной плазмы) [5]:

1. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
2. Наличие ингибитора фактора VIII

1. Б. А. Аксельрод и др. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови // *Гематология и трансфузиология*. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 372–435. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006
2. Estcourt U et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017 Feb; 176(3):365–394. DOI: 10.1111/bjh.14423
3. Галстан Г.М. и др. Клиническое использование криопреципитата. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(1): 87–114. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114
4. Roback JD et al. American Association for the Study of Liver; American Academy of Pediatrics; United States Army; American Society of Anesthesiology; American Society of Hematology. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*. 2010 Jun; 50(6):1227–39. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02632.x
5. Галстан Г.М. и др. Клиническое использование криосупернатантной плазмы. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(3):351–9. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-351-359

# Определение необходимого объема трансфузии

Компонент донорской крови	Расчет необходимого объема
Эритроциты	1 единица для взрослого реципиента
Тромбоциты	из расчета $60 \times 10^9$ клеток на каждые 10 кг массы тела реципиента или из расчета $200 \times 10^9$ клеток на $1 \text{ м}^2$ площади поверхности тела реципиента
Плазма	из расчета 10–20 мл/кг с дальнейшей ее коррекцией в зависимости от целей лечения и клинической ситуации, при этом объем трансфузии плазмы не должен превышать объем кровопотери
Криопреципитат	<ul style="list-style-type: none"> <li>из расчета 1 единица на каждые 5 кг массы тела реципиента</li> <li>по объему циркулирующей крови: <math display="block">\text{Количество единиц криопреципитата} = \frac{((\text{ФГНж} - \text{ФГНим}) \times \text{МТ} \times 70 \times (1 - \text{Hct}))}{140}</math> <p>где: ФГНж — желаемая концентрация фибриногена (г/л);  ФГНим — имеющаяся концентрация фибриногена (г/л) или показатель функционального фибриногена (FLEV) по результатам ТЭГ;  МТ — масса тела (кг);  70 — коэффициент пересчета массы тела в объем циркулирующей крови;  Hct — гематокрит;  140 — количество фибриногена в одной единице криопреципитата;</p> </li> <li>по результатам ротационной тромбоэластометрии: <math display="block">\text{Количество единиц криопреципитата} = \frac{(\text{Целевой FIBTEM MCF} - \text{Имеющийся FIBTEM MCF})}{24} \times \text{МТ}</math> <p>где: МТ — масса тела реципиента (кг);  MCF — измерение плотности сгустка;  FIBTEM — вязкоэластичный анализ с дополнительным блокированием функции тромбоцитов цитохалазином D.</p> </li> </ul>

1. Б. А. Аксельрод и др. Клиническое использование эритроцитосодержащих компонентов донорской крови // *Гематология и трансфузиология*. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 372–435. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006

2. Estcourt L et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017 Feb;176(3):365–94. DOI: 10.1111/bjh.14423

3. Галстян Г.М. и др. Клиническое использование криопреципитата. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(1): 87–114. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114

4. Roback JD et al. American Association for the Study of Liver; American Academy of Pediatrics; United States Army; American Society of Anesthesiology; American Society of Hematology. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*. 2010 Jun;50(6):1227–39. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02632.x

5. Галстян Г.М. и др. Клиническое использование криосупернатантной плазмы. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(3):351–9. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-351-359

# Совместимость компонентов донорской крови

## Совместимость компонентов донорской крови с образцом крови реципиента по системе ABO при трансфузиях донорской крови и ее компонентов

ABO принадлежность реципиента	ABO принадлежность донора				
	эритроцитсодержащего компонента (ЭСК)	плазмы	криопреципитата	концентрата тромбоцитов	концентрата тромбоцитов в добавочном растворе
0	0	0, A <1>, B <1>, AB	0, A, B, AB	0, AB <1>	0, A, B, AB
A экстраагглюлинины анти-A1 не выявляются	A, 0	A, AB	A, 0, B, AB	A, AB <1>, 0 <2>	0, A, B, AB
A выявляются экстраагглюлинины анти-A1	0	A, AB	A, 0, B, AB	A, AB <1>, 0 <2>	0, A, B, AB
B	B, 0	B, AB	B, 0, A, AB	B, AB <1>, 0 <2>	0, A, B, AB
AB экстраагглюлинины анти-A1 не выявляются	AB, A, B, 0	AB	AB, A, B, 0	AB, 0 <2>	0, A, B, AB
AB выявляются экстраагглюлинины анти-A1	0, B	AB	AB, A, B, 0	AB, 0 <2>	0, A, B, AB

<1> Полученные методом α-фереза.

<2> Из единицы крови.

## Совместимость компонентов донорской крови с образцом крови реципиента по резус-принадлежности при трансфузиях донорской крови и ее компонентов

Антигены эритроцитов реципиента	Совместимый донор эритроцитсодержащего компонента крови	Допустимый донор эритроцитсодержащего компонента крови	Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1134н «Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов»
CC	CC	-	
cc	cc	Cc	
Cc	CC, Cc, cc	-	
EE	EE	Ee	
ee	ee	-	
Ee	EE, Ee, ee	-	
D	D, D-	-	
D <sup>weak</sup> (слабый)	D, D-	-	
D <sup>partial</sup> (парциальный)	D-	-	
D-	D-	-	

# Совместимость по системе АВ0 при трансфузиях компонентов крови в различные периоды АВ0-несовместимой алло-ТКМ и ТГСК (в порядке предпочтительности) (1)

Группа крови		Период I (до проведения алло-ТКМ и ТГСК)			Период II (с момента проведения алло-ТКМ и ТГСК до полного приживления трансплантата) и III (с момента полного приживления трансплантата)		
Реципиент КМ и ГСК	Донор КМ и ГСК	Эритроциты	Тромбоциты <sup>1</sup>	Плазма, криопреципитат <sup>2</sup>	Эритроциты	Тромбоциты <sup>1</sup>	Плазма, криопреципитат <sup>2</sup>
0	A	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	A, AB <sup>4</sup> , O <sup>5</sup>	A, AB
0	B	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	B, AB <sup>4</sup> , O <sup>5</sup>	B, AB
0	AB	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	AB, O <sup>5</sup>	AB
A	AB	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			A, 0	AB, O <sup>5</sup>	AB
B	AB	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			B, 0	AB, O <sup>5</sup>	AB
A	0	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	A, AB <sup>4</sup> , O <sup>5</sup>	A, AB
B	0	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	B, AB <sup>4</sup> , O <sup>5</sup>	B, AB
AB	0	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	AB, O <sup>5</sup>	AB
AB	A	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			A, 0	AB, O <sup>5</sup>	AB
AB	B	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			B, 0	AB, O <sup>5</sup>	AB
A	B	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	AB, O <sup>5</sup>	AB
B	A	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	AB, O <sup>5</sup>	AB
A2	0	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	A, AB <sup>4</sup> , O <sup>5</sup>	A, AB
A2	A	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	A, AB <sup>4</sup> , O <sup>5</sup>	A, AB
A2	B	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	B, AB <sup>4</sup> , O <sup>5</sup>	B, AB
A2	AB	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	AB, O <sup>5</sup>	AB
0	A2	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	A, AB <sup>4</sup> , O <sup>5</sup>	A, AB

## Совместимость по системе АВ0 при трансфузиях компонентов крови в различные периоды АВ0-несовместимой алло-ТКМ и ТГСК (в порядке предпочтительности) (2)

Группа крови		Период I (до проведения алло-ТКМ и ТГСК)			Период II (с момента проведения алло-ТКМ и ТГСК до полного приживления трансплантата) и III (с момента полного приживления трансплантата)		
Реципиент КМ и ГСК	Донор КМ и ГСК	Эритроциты	Тромбоциты <sup>1</sup>	Плазма, криопреципитат <sup>2</sup>	Эритроциты	Тромбоциты <sup>1</sup>	Плазма, криопреципитат <sup>2</sup>
AB	A2	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	AB, O <sup>5</sup>	AB
B	A2	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	AB, O <sup>5</sup>	AB
A	A2	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	A, AB <sup>4</sup> , O <sup>5</sup>	A, AB
A2B	AB	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0, B	AB, O <sup>5</sup>	AB
A2B	0	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	B, AB <sup>4</sup> , O <sup>5</sup>	AB
A2B	A	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	AB, O <sup>5</sup>	AB
A2B	B	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			B, 0	AB, O <sup>5</sup>	AB
0	A2B	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	B, AB <sup>4</sup> , O <sup>5</sup>	AB
AB	A2B	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0, B	AB, O <sup>5</sup>	AB
A	A2B	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0	AB, O <sup>5</sup>	AB
B	A2B	Для группы крови реципиента <sup>3</sup>			0, B	AB, O <sup>5</sup>	AB

алло-ТКМ — трансплантация аллогенного костного мозга

алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

КМ — костный мозг

ГСК — гемопоэтические стволовые клетки

Примечания:

1 — допускается трансфузия неидентичного по системе АВ0 концентрата тромбоцитов, полученного с использованием добавочного раствора реципиенту с любой группой крови

2 — допускается трансфузия неидентичного по системе АВ0 криопреципитата реципиенту с любой группой крови

3 — в соответствии с приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1134н

4 — полученные методом афереза

5 — полученные из единицы крови

## Совместимость при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови в различные периоды несовместимой по резус-принадлежности алло-ТКМ и ТГСК (в порядке предпочтительности) (3)

Антигены эритроцитов		Период I (до проведения алло-ТКМ и ТГСК)	Период II (с момента проведения алло-ТКМ и ТГСК до полного приживления трансплантата)	Период III (с момента полного приживления трансплантата)
Реципиент КМ и ГСК	Донор КМ и ГСК			
D	dd	D, dd	dd	dd
dd	D	dd	dd	dd
D <sup>weak</sup> /D <sup>partial</sup>	D	dd	dd	dd
D <sup>weak</sup> /D <sup>partial</sup>	dd	dd	dd	dd
D	D <sup>weak</sup> /D <sup>partial</sup>	D, dd	dd	dd
dd	D <sup>weak</sup> /D <sup>partial</sup>	dd	dd	dd
CC	Cc	CC	CC	CC
CC	cc	CC	CC	cc, Cc
Cc	CC	Cc, CC, cc	CC	CC
Cc	cc	Cc, CC, cc	cc, Cc	cc, Cc
cc	CC	cc, Cc	cc, Cc	CC
cc	Cc	cc, Cc	cc, Cc	Cc, cc
EE	Ee	EE, Ee	EE, Ee	EE, Ee
EE	ee	EE, Ee	EE, Ee	ee
Ee	EE	Ee, EE, ee	EE, Ee	EE, Ee
Ee	ee	Ee, EE, ee	ee	ee
ee	EE	ee	ee	EE, Ee
ee	Ee	ee	ee	Ee, ee, EE

алло-ТКМ — трансплантация аллогенного костного мозга

алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

КМ — костный мозг

ГСК — гемопоэтические стволовые клетки

Камельских, Д. В. Подбор компонентов донорской крови в случае трансплантации аллогенного костного мозга и/или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // *Гематология и трансфузиология.* — 2022. — Т. 67, № S2. — С. 112–3.

# Критерии эффективности трансфузии концентрата тромбоцитов

**1** АПТ<sup>1</sup> = количество тромбоцитов до трансфузии ( $\times 10^9/\text{л}$ ) - количество тромбоцитов после трансфузии ( $\times 10^9/\text{л}$ )

**2** СПТ<sup>2</sup> =  $\frac{\text{ППТ}^3(\text{м}^2) \times \text{АПТ}, 10^9/\text{л}}{\text{Количество перелитых тромбоцитов}, 10^{11}}$   
или  
ПВТ<sup>4</sup> =  $\frac{100 \times \text{АПТ} \times \text{Масса}(\text{кг}) \times 0,075 (\text{л}/\text{кг})}{\text{Количество перелитых тромбоцитов}, 10^{11}}$

Показатель	Критерий эффективности
АПТ	через 1 час и 24 часа прирост на $10 \times 10^9/\text{л}$ и более
СПТ	через 1 час составил $> 7,5$ расчетной единицы через 24 часа $> 5$ расчетных единиц
ПВТ	через 1 час $> 20\%$ через 16 часов $> 10\%$

1 — абсолютный прирост тромбоцитов через 1 и 24 ч.

2 — скорректированный прирост тромбоцитов через 1 и 24 ч.

3 — площадь поверхности тела

4 — процент восстановления тромбоцитов через 1 и 16 ч.

Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives. 2009. DOI: 10.1159/isbn.978-3-8055-9393-9

# Реакции и осложнения, связанные с трансфузией (1)

Реакция и (или) осложнение	Причина	Лечение	Лабораторные и инструментальные исследования с целью подтверждения реакции и (или) осложнения *
Объемная перегрузка	Избыточный объем трансфузии для реципиента	Симптоматическая терапия отека легких	
Острое повреждение легких	Наличие донорских антилейкоцитарных антител в крови реципиента	Глюкокортикостероиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, по 4—8 мг) Симптоматическая терапия отека легких	Рентгенография органов грудной клетки. Тесты на антилейкоцитарные антитела и антитела к нейтрофилам в сыворотке
Одышка	Острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся в течение 24 часов после трансфузии	Симптоматическая терапия	
Аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок и др.)	Крапивница: наличие антител к белкам плазмы	Антигистаминные препараты (клемастин, 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием)	Оценка уровня сывороточного IgA у реципиента
	Анафилактический шок: первичный иммунодефицит IgA у реципиента	Противошоковая терапия	
Посттрансфузионная гипотензия	Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина	Симптоматическая терапия, в тяжелых случаях — применение вазопрессоров	
Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция	Секреция цитокинов иммунокомпетентными клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38 °С	Антигистаминные препараты (клемастин 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием). Наркотические анальгетики (тримеперидин 2%, 2 мл) Глюкокортикостероиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг)	Бактериологическое исследование крови. Определение антилейкоцитарных антител, антитромбоцитарных антител, антител к нейтрофилам в сыворотке

## Реакции и осложнения, связанные с трансфузией (2)

Реакция и (или) осложнение	Причина	Лечение	Лабораторные и инструментальные исследования с целью подтверждения реакции и (или) осложнения*
Острый гемолиз	Иммунные реакции: наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (ABO, резус-фактор и другая несовместимость)	Глюкокортикостероиды (преднизолон, 30–60 мг, или дексаметазон, 4–8 мг). Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000–3000 мл; фуросемид, 20–40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Определение аллоиммунных антител у реципиента и их идентификация с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток.</li> <li>- Определение антигенов эритроцитов реципиента С, с, Е, е и других систем (Кидд, Даффи, Лютеран, MNS, Левис и другие).</li> <li>- Определение аллоиммунных антител у донора (в случае трансфузии компонентов донорской крови, содержащих плазму, и их идентификацию с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток).</li> <li>- Проведение прямого антиглобулинового теста, выполненного в образцах крови реципиента, взятых до и после трансфузии.</li> <li>- Определение антиэритроцитарных аутоантител и холодовых антител</li> </ul>
	Неиммунные реакции: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами	Контроль артериального давления (АД), центрального венозного давления (ЦВД), объема и цвета мочи. При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	

## Реакции и осложнения, связанные с трансфузией (3)

Реакция и (или) осложнение	Причина	Лечение	Лабораторные и инструментальные исследования с целью подтверждения реакции и (или) осложнения *
Отсроченный гемолиз	Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора (аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии)	Глюкокортикостероиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза. Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи. При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Определение аллоиммунных антител у реципиента и их идентификация с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток.</li> <li>- Определение антигенов эритроцитов реципиента С, с, Е, е и других систем (Кидд, Даффи, Лютеран, MNS, Левис и другие).</li> <li>- Определение аллоиммунных антител у донора (в случае трансфузии компонентов донорской крови, содержащих плазму, и их идентификацию с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток).</li> <li>- Проведение прямого антиглобулинового теста, выполненного в образцах крови реципиента, взятых до и после трансфузии.</li> <li>- Определение антиэритроцитарных аутоантител и холодовых антител</li> </ul>
Отсроченная серологическая трансфузионная реакция	Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок от 24 ч до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются ранее не выявленные антиэритроцитарные аллоантитела		Прямая проба Кумбса

## Реакции и осложнения, связанные с трансфузией (4)

Реакция и (или) осложнение	Причина	Лечение	Лабораторные и инструментальные исследования с целью подтверждения реакции и (или) осложнения *
Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»	Введение иммунокомпетентных клеток донора (Т-лимфоцитов) иммунокомпрометированному реципиенту приводит к их пролиферации и дифференцировке в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены I и II классов (кожа, желудочно-кишечный тракт, печень, селезенка, костный мозг). Характерны кожная эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией. Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии	Глюкокортикостероиды	Общий и биохимический (активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, уровень билирубина) анализ крови, коагулограмма (уровень фибриногена), биопсия кожи с гистологическим исследованием (при наличии кожной эритемы). Исследование химеризма лейкоцитов; ультразвуковое исследование брюшной полости
Посттрансфузионная пурпура	Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-NPA, анти-HLA) через 5–12 дней после трансфузии, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом	Глюкокортикостероиды	Общий анализ крови, выявление антилейкоцитарных аллоантител (анти-HLA) в сыворотке. Выявление антитромбоцитарных антител (анти-NPA) в сыворотке
Септический шок	Септический шок при переливании инфицированного компонента крови	Антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, протившоковая терапия	Бактериологическое исследование крови

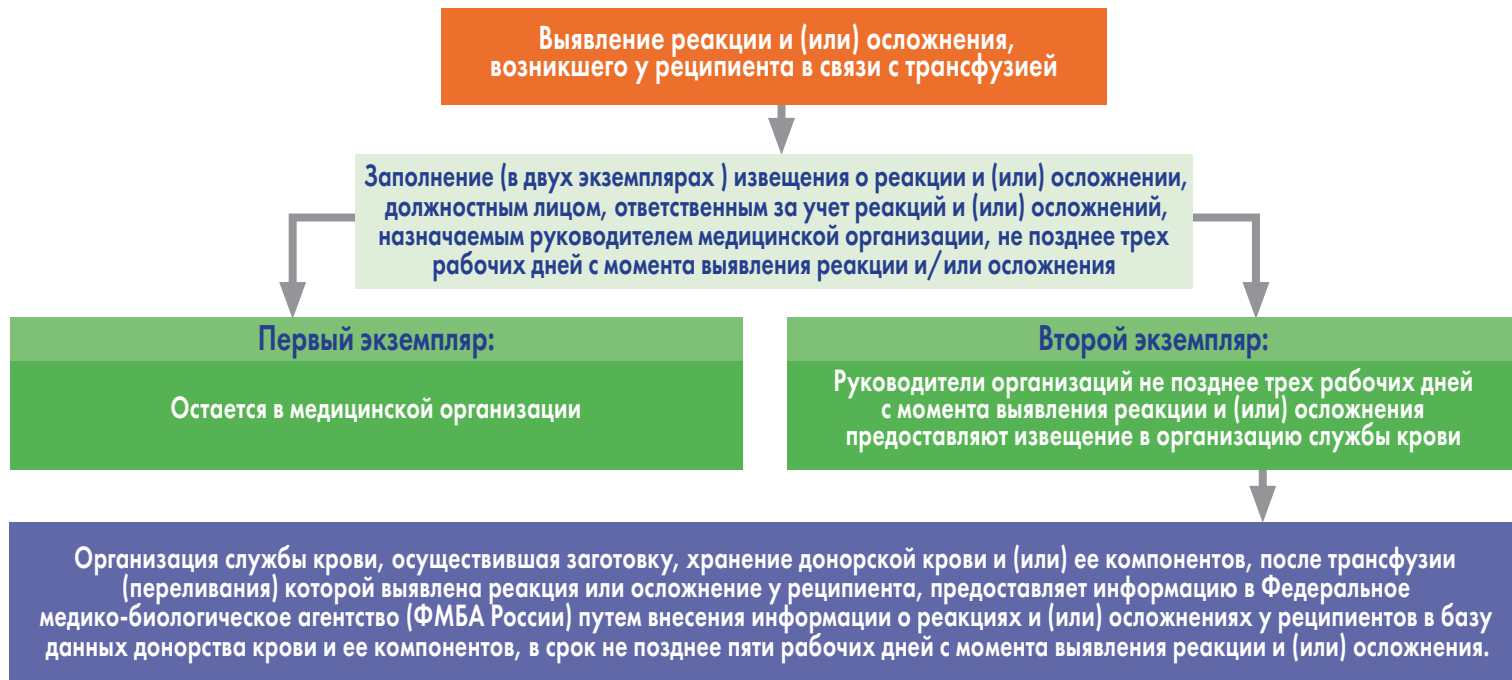
## Реакции и осложнения, связанные с трансфузией (5)

Реакция и (или) осложнение	Причина	Лечение	Лабораторные и инструментальные исследования с целью подтверждения реакции и (или) осложнения *
Перегрузка железом — вторичный гемохроматоз	Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов	Комплексообразующие средства (деферазирокс, 15–20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием)	Определение уровня ферритина в сыворотке (не должен превышать 1000 мкг/л)
Инфицирование гемотрансмиссивными инфекциями: ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С			Проведение трансфузиологического расследования случая инфицирования реципиента

\* Контейнер с компонентом крови, при трансфузии которого возникла реакция или осложнение, пробирка с кровью реципиента, использованная для проведения проб на индивидуальную совместимость, и образец крови реципиента, использованный для проведения индивидуального подбора (при его проведении), передаются в установленном в медицинской организации порядке для оценки параметров качества и безопасности.

Б. А. Аксельрод и др. Клиническое использование эритроцитосодержащих компонентов донорской крови // *Гематология и трансфузиология*. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 372–435. – DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006  
 Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1128н «О порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентов, в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови»  
 Жибурт Е.Б. и др. Трансфузионные реакции: как предотвратить, определить, лечить // *Заместитель главного врача*. – 2018. – № 5. – С. 94–105.

# Порядок передачи информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией



Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1128н «О порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентов, в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови»

# Методы экстракорпоральной гемокоррекции и фототерапии, применяемые у пациентов с заболеваниями системы крови (1)

Заболевание	Процедура	Заболевание	Процедура		
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Плазмаферез	Эритропоэтическая протопорфирия	Плазмаферез		
	Объем		1–1,5 ОЦП	Объем	1–1,5 ОЦП
	Частота		через день или ежедневно	Частота	каждые 1–3 дня
Катастрофический антифосфолипидный синдром	Плазмаферез	Реакция трансплантат против хозяина	Обменное переливание эритроцитов		
	Объем		1–1,5 ОЦП	Частота	3/нед. (поддержка 1/нед.)
	Частота		через день или ежедневно	Экстракорпоральный фотоферез	
Обнаружение ингибиторов факторов свертывания	Плазмаферез	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	Плазмаферез		
	Объем		1–1,5 ОЦП	Объем	1–1,5 ОЦП
	Частота		ежедневно	Частота	через день или ежедневно
	Имуносорбция	Гиперлейкоцитоз ОЛЛ - лейкоциты $>400 \times 10^9 / \text{л}$ ОМЛ - лейкоциты $>100 \times 10^9 / \text{л}$	Лейкоцитаферез		
	Объем		2–3 ОЦП	Объем	2 ОЦК
	Частота		ежедневно	Частота	до оптимального количества лейкоцитов в крови
Криоглобулинемия	Плазмаферез	Гипервискозный синдром, гипергаммаглобулинемия	Плазмаферез		
	Объем		1–1,5 ОЦП	Объем	1–1,5 ОЦП
	Частота		каждые 1–3 дня	Частота	через день или ежедневно
	Имуносорбция	Иммунная тромбоцитопения	Плазмаферез		
	Объем		2–3 ОЦП	Объем	1–1,5 ОЦП
	Частота		каждые 1–3 дня	Частота	через день или ежедневно
Грибовидный микоз и синдром Сезари	Экстракорпоральный фотоферез	Иммунная тромбоцитопения	Имуносорбция		
	Частота		1 раз в нед. — № 6; 1 раз в 2 нед. — № 6	Объем	2–3 ОЦП
	Поддерживающая терапия		1 раз в месяц — № 12	Частота	ежедневно

# Методы экстракорпоральной гемокоррекции и фототерапии, применяемые у пациентов с заболеваниями системы крови (2)

Заболевание	Процедура		
Истинная полицитемия и эритроцитоз	Эритроцитаферез		ОЦП — объем циркулирующей плазмы ОЦК — объем циркулирующей крови ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз ОМЛ — острый миелоидный лейкоз
	Объем	до достижения гематокрита менее 45%	
Серповидноклеточная анемия	Обменный эритроцитаферез		
	Объем	до достижения целевого значения HbS менее 30%	
Тромбоцитоз	Тромбоцитаферез		
	Объем	1,5–2 ОЦК	
	Частота	ежедневно или при возникновении симптомов, до достижения целевого значения тромбоцитов менее $450 \times 10^9/\text{л}$	
Тромботическая микроангиопатия	Плазмаферез		
	Объем	1–1,5 ОЦП	
	Частота	через день или ежедневно	
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Плазмаферез		Connelly-Smith L. et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice — Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. <i>J Clin Apher.</i> 2023 Apr;38(2):77–278. DOI: 10.1002/jca.22043. PMID: 37017433.
	Объем	1–1,5 ОЦП	
	Частота	ежедневно	
Трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток несовместимая по ABO	Плазмаферез		
	Объем	1–1,5 ОЦП	
	Частота	ежедневно	