

Клинические рекомендации

**Хронический лимфоцитарный лейкоз /
лимфома из малых лимфоцитов**

Кодирование по Международной С91.1
статистической классификации болезней
и проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения:

Разработчики клинической рекомендации:

- Ассоциация онкологов России
- Национальное гематологическое общество
- Российское общество онкогематологов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	8
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .10	10
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	10
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..10	10
1.5.2. Определение групп риска	11
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	12
2.1. Жалобы и анамнез	13
2.2. Физикальное обследование	13
2.3. Лабораторные диагностические исследования	14
2.4. Инструментальные диагностические исследования	21
2.5. Иные диагностические исследования.....	23
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	24
3.1. Показания к началу терапии В-клеточного ХЛЛ	24
3.2. Первая линия лечения ХЛЛ.....	24

3.3. Выбор терапии ХЛЛ 2-й и последующих линий.....	33
3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия.....	37
3.5. Оценка ответа на лечение	39
3.6 Обезболивание	39
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	40
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	40
6. Организация оказания медицинской помощи	41
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	44
7.1. Стадирование лимфомы из малых лимфоцитов.....	44
7.2. Общая выживаемость пациентов в группах по МПИ	46
7.3. Оценка ответа на лечение при ХЛЛ	46
7.4. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ.....	47
7.5 Диагностика и лечение вирусных инфекций у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ	69
7.6. Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами, у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ..	73
7.7. Кардиологическое обследование и лечение пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ	99
Критерии оценки качества медицинской помощи	108
Список литературы.....	109
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	116
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	119
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	123
Приложение А3.1. Значение маркеров вируса гепатита В при ХЛЛ	123
Приложение А3.2. Показания к началу лечения ХЛЛ/ЛМЛ.....	124

Приложение А3.3. Режимы лекарственного лечения ХЛЛ	124
Приложение А3.4. Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ.	127
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	135
Приложение Б1. Алгоритм выбора первой линии терапии пациента с ХЛЛ/ЛМЛ	135
Приложение Б2. Алгоритм выбора терапии рецидива ХЛЛ/ЛМЛ	136
Приложение В. Информация для пациентов	137
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросы и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	139
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG	139
Приложение Г2. Шкала оценки коморбидности CIRS	139

Список сокращений

- АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БЛРС – β -лактамазы расширенного спектра
БПА – болезнь периферических артерий
ВБП – выживаемость без прогрессирования
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КАГ – коронароангиография
КОЕ – колониеобразующая единица
КТ – компьютерная томография
КФК общ. – креатинфосфокиназа общая
КФК-МБ – фракция креатинкиназы, являющаяся специфичным и чувствительным индикатором повреждения миокарда.
ЛМЛ – лимфома из малых лимфоцитов
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МВКЛ – моноклональный В-клеточный лимфоцитоз
МЕ – международная единица
МНО – международное нормализованное отношение
МОБ – минимальная остаточная болезнь
МПИ – международный прогностический индекс
МПК – минимальная подавляющая концентрация
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОВ – общая выживаемость
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОКС— острый коронарный синдром
ОПН – острая почечная недостаточность
ОР – отношение рисков
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
рРНК – рибосомная рибонуклеиновая кислота
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
СМЖ – спинномозговая жидкость
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВК – центральный венозный катетер
ЦНС – центральная нервная система
ЧПЭХО-КГ – чреспищеводная эхокардиография
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
A. baumannii – *Acinetobacter baumannii*
C. albicans – *Candida albicans*
C. albidus – *Cryptococcus albidus*
C. difficile – *Clostridioides difficile*
C. gattii – *Cryptococcus gattii*
C. glabrata – *Candida glabrata*
C. krusei – *Candida krusei*
C. laurentii – *Cryptococcus laurentii*
C. neumonia – *Chlamydophila neumonia*
Chl-G – режим иммунохимиотерапии, включающий обинутузумаб** и хлорамбуцил**
(схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)
Chl-R – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб** и хлорамбуцил** (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)

CIM – carbapenem inactivation method

CMV – cytomegalovirus

CTC – общие критерии токсичности

E. faecalis – *Enterococcus faecalis*

E. faecium – *Enterococcus faecium*

E. coli – *Escherichia coli*

EBV – Epstein-Barr virus

FCR – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб**, флударабин** и циклофосфамид** (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)

FCR-Lite – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб**, флударабин** и циклофосфамид** с редукцией доз цитостатических препаратов (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)

FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*

HHV-6 – Human herpes virus 6

HSV – Herpes simplex virus

HZV – Herpes zoster virus

IGHV – вариабельные участки тяжелых цепей иммуноглобулинов

IWCLL – Международная рабочая группа по изучению хронического лимфоцитарного лейкоза

K. neumonia – *Klebsiella neumonia*

KPC – *Klebsiella neumonia* carbapenemase

L. pneumophila – *Legionella pneumophila*

L. monocytogenes – *Listeria monocytogenes*

mCIM – modified carbapenem inactivation method

M. furfur – *Malassezia furfur*

M. pachydermatis – *Malassezia pachydermatis*

M. pneumonia – *Mycoplasma pneumonia*

NDM – New Delhi metallo- β -lactamase

OXA-48 – oxacillinase-48

QTc – корrigированный интервал QT на электрокардиограмме

R. glutinis – *Rhodotorula glutinis*

P. jirovecii – *Pneumocystis jirovecii*

R. minuta – *Rhodotorula minuta*

R. mucilaginosa – *Rhodotorula mucilaginosa*

R. rubra – *Rhodotorula rubra*

RB – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб** и бендамустин (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)

R-CD – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб**, циклофосфамид** и дексаметазон** (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)

R-FCM – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб**, флударабин**, циклофосфамид** и митоксантрон** (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)

R-HDMP – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб** и метил-преднизолон** (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. boulardii – *Saccharomyces boulardii*

S. capitata – *Saprochaete capitata*

S. maltophilia – *Stenotrophomonas maltophilia*

S. prolificans – *Scedosporium prolificans*

SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation, шкала оценки риска кардиальных нежелательных явлений

Термины и определения

ECOG – оценка общего состояния пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) (см. приложение Г1).

В-симптомы – неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку (температуру тела выше 38°C) более 2 нед. подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты, похудание на 10 % массы тела за последние 6 мес.

Лимфома из малых лимфоцитов – это В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов с иммунофенотипом хронического лимфоцитарного лейкоза, характеризующаяся наличием лимфаденопатии и/или спленомегалии с содержанием В-лимфоцитов в периферической крови $\leq 5 \times 10^9/\text{л}$ без морфологических признаков поражения костного мозга.

Синдром Рихтера – появление крупноклеточной лимфомы на фоне хронического лимфоцитарного лейкоза.

Ходжкинская трансформация – появление лимфомы Ходжкина на фоне хронического лимфоцитарного лейкоза.

Хронический лимфоцитарный лейкоз – это опухоль из малых В-лимфоцитов, характеризующаяся пролиферацией и накоплением aberrантных лимфоидных клеток в костном мозге, крови, лимфоидных тканях; критерием постановки диагноза является

обнаружение абсолютного В-клеточного лимфоцитоза в крови ($>5 \times 10^9/\text{л}$ моноклональных В-лимфоцитов). Хронический лимфоцитарный лейкоз и лимфома из малых лимфоцитов представляют собой различные проявления одного и того же заболевания.

Трансформация – развитие диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы или лимфомы Ходжкина на фоне хронического лимфоцитарного лейкоза или лимфомы из малых лимфоцитов.

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

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

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) – это В-клеточные опухоли из малых В-лимфоцитов. ХЛЛ и ЛМЛ биологически представляют собой одну нозологическую форму. Отличие между ними состоит в том, что при ХЛЛ в крови наблюдается значительный лимфоцитоз (≥ 5000 моноклональных В-лимфоцитов), тогда как при ЛМЛ выявляется поражение лимфатических узлов, селезенки, но содержание клональных В-клеток в крови $\leq 5 \times 10^9/\text{л}$, отсутствуют морфологические признаки поражения костного мозга.

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

Молекулярный патогенез ХЛЛ – комплексный многоступенчатый процесс, который приводит к репликации клона В-лимфоцитов [1–3]. Почти во всех случаях хроническому лимфолейкозу предшествует моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ), который обнаруживается высокоточными методами иммунофенотипирования у 5–15 % лиц старше 40 лет, риск развития МВКЛ увеличивается с возрастом [4]. МВКЛ инициируется комплексом факторов, который включает мутации ряда генов, антигенную стимуляцию, сигналы от микроокружения, эпигенетические модификации и, наконец, цитогенетические нарушения. В результате появляется клон лимфоцитов с фенотипом клеток ХЛЛ. Учитывая многократно преобладающую частоту МВКЛ, к развитию ХЛЛ приводят дополнительные генетические нарушения в 1 из 100 случаев МВКЛ. Клетки ХЛЛ существенно влияют на микроокружение, инициируя появление особого микроокружения и даже специализированных клеток (nurse-like cells), которые определяют их клональную экспансию и дают возможность переживать генотоксические стрессы. Время и химиотерапия приводят к клональной эволюции с накоплением генетических нарушений, которые делают клетки ХЛЛ все более автономными, быстро делящимися и рефракторными к терапии.

Клетки ХЛЛ/ЛМЛ экспрессируют В-клеточные антигенные рецепторы с ограниченным репертуаром специфичности. Постоянная передача сигнала через эти рецепторы и характер этой передачи являются ключевым фактором, определяющим жизнеспособность клеток ХЛЛ и также характер развития этой опухоли. Предполагается, что сигнальный путь В-клеточного рецептора не зависит от антигенов, но осуществляется автономно, возможно при взаимодействии клеток ХЛЛ друг с другом [5,6].

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

ХЛЛ – самый частый вид лейкоза у взрослых. В европейских странах заболеваемость им составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год. Заболеваемость увеличивается с возрастом. У лиц старше 70 лет она составляет более 20 случаев на 100 тыс. человек в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 69 лет [7–10]. В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 тыс. человек, медиана возраста на момент установления диагноза – 68 лет [11].

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

C91.1 – Хронический лимфоцитарный лейкоз

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

ХЛЛ может классифицироваться по стадиям (см. раздел 1.5.1 Стадирование), а также по группам риска (см. раздел 1.5.2 Определение групп риска) [12].

1.5.1. Стадирование

Стадию ХЛЛ устанавливают на основании физикального исследования и анализа крови по критериям J.L. Binet (табл. 1) [12]. Компьютерная томография (КТ), рентгеновское и ультразвуковое исследование (УЗИ) для установления стадии не требуется. Стадия констатируется на текущий момент, указывается в диагнозе и служит ориентиром при определении показаний к терапии.

Стадирование ЛМЛ осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) [13].

Таблица 1. Стадии хронического лимфоцитарного лейкоза по Binet

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.	Доля пациентов в дебюте, %
--------	----------------	----------------------------	----------------------------

A	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 ⁹ /л, поражено <3 лимфатических областей*	>120	60
B	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 ⁹ /л, поражено >3 лимфатических областей*	61	30
C	Гемоглобин <100 г/л или уровень тромбоцитов <100 × 10 ⁹ /л	32	10

*Лимфатические области: шейные лимфатические узлы, подмышечные лимфатические узлы (с 1 или 2 сторон), паховые лимфатические узлы (с 1 или 2 сторон), печень, селезенка.

1.5.2. Определение групп риска

Международный прогностический индекс (МПИ) для ХЛЛ разработан на основании анализа выживаемости 3472 пациентов, включенных в 8 исследований, которые проведены в Европе и США [14]. Индекс учитывает 5 параметров:

- 1) наличие *del(17p)* и/или мутаций *TP53*,
- 2) мутационный статус генов вариабельного региона иммуноглобулинов (IGHV),
- 3) уровень β2-микроглобулина,
- 4) стадию,
- 5) возраст пациентов.

Каждому из этих параметров присвоен балл, отражающий отношение рисков (ОР) прогрессии или смерти (табл. 2). МПИ для ХЛЛ позволяет распределить пациентов по 4 группам: с низким риском прогрессирования (0–1 балл), с промежуточным риском прогрессирования (2–3 балла), с высоким риском прогрессирования (4–6 баллов) и с очень высоким риском прогрессирования (7–10 баллов). Общая выживаемость (ОВ) в этих группах приведена в разделе 7.2 данных рекомендаций. Имеются данные о том, что МПИ позволяет стратифицировать пациентов в рецидиве ХЛЛ.

Таблица 2. Международный прогностический индекс

Параметр	Отрицательное значение	Отношение рисков	Баллы
<i>TP53</i> (17p)	Делеция/мутация	4,2	4

Статус <i>IGHV</i>	Без мутаций	2,6	2
Уровень $\beta 2$ -микроглобулина, мг/л	$>3,5$	2,0	2
Стадия	B/C по Binet или I–IV по Rai	1,6	1
Возраст	>65 лет	1,7	1
Возможные значения шкалы			0–10

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

Заболевание может протекать бессимптомно или проявляться лимфаденопатией, увеличением миндалин, спленомегалией, гепатомегалией и неспецифическими симптомами, обусловленными анемией (утомляемость, недомогание), иммуносупрессией (присоединением инфекционных осложнений), интоксикацией (В-симптомами – температурой тела $>38^{\circ}\text{C}$ более 2 нед. подряд без признаков воспаления, ночных профузными потами, похуданием на 10 % массы тела за последние 6 мес.).

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

Критерии установления диагноза/состояния

Для постановки диагноза ХЛЛ требуется общий анализ крови и иммунофенотипическое исследование с использованием многоцветной проточной цитометрии, которое предпочтительнее выполнять по крови.

Диагностические критерии ХЛЛ (ВОЗ, 2016) [15]:

- *МВКЛ $>5\ 000$ в 1 мкл крови;*
- *фенотип $CD19+$, $CD5+$, $CD23+$, $CD79b+dim$, $CD20+dim$, $CD22+dim$, $sIg\ dim$, $CD81dim$, $CD160dim$;*
- *рестрикция легких цепей (каппа либо лямбда);*
- *$>30\%$ лимфоцитов в костном мозге;*
- *диагноз ХЛЛ не устанавливается при наличии цитопении или связанных с заболеванием симптомов при количестве моноклональных В-лимфоцитов $<5\ 000/\text{мкл}.$*

Диагноз устанавливают при выявлении в крови $>5\,000$ В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови при условии, что лимфоцитоз сохраняется более 3 мес. Клональность В-лимфоцитов должна быть подтверждена с помощью иммунофенотипирования.

ЛМЛ диагностируется при наличии лимфаденопатии, и/или спленомегалии, и/или цитопении, вызванной поражением костного мозга, при условии, что абсолютное число моноклональных В-лимфоцитов в крови не превышает 5 000 в 1 мкл. Иммуноhistохимический фенотип опухолевых В-лимфоцитов соответствует ХЛЛ. Диагноз должен быть подтвержден биопсией лимфатического узла, костного мозга или пораженного органа.

2.1. Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на ХЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ХЛЛ при каждом приеме у гематолога **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для выявления факторов, которые могут оказать влияние на выбор лечебной тактики пациента [12,16].

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

Комментарий: при сборе анамнеза необходимо уточнить наличие в семейном анамнезе заболеваний органов кроветворения и крови. Жалобы могут отсутствовать, и тогда признаки заболевания выявляются при случайном обследовании. Может быть выявлено бессимптомное увеличение лимфатических узлов любой локализации. Могут присутствовать любые жалобы, связанные с вовлечением органов и тканей. При сборе жалоб особое внимание необходимо уделить выявлению неспецифических симптомов интоксикации (температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$ более 2 нед. подряд без признаков воспаления, ночных профузных потов; похудания на 10 % массы тела за последние 6 мес.).

2.2. Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального терапевтического осмотра, терапевтической пальпации и терапевтической аусcultации для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [12,16].

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

Комментарий: при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG (см. приложение Г1), а также осмотреть миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя пальпацию всех доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Лабораторные исследования для оценки общего состояния пациента

- Всем пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном или повторном приеме, перед проведением противоопухолевой терапии, в процессе лечения, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях в процессе динамического наблюдения и при подозрении на рецидив заболевания либо на рефрактерное течение на любом этапе заболевания **рекомендуется** выполнить развернутый общий (клинический) анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов для верификации диагноза, уточнения активности заболевания, определения возможности проведения терапии и/или (в случае ранее проведенной терапии) – развития нежелательных явлений лечения [12,16].

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

Комментарий: в окрашенных препаратах периферической крови клетки ХЛЛ имеют морфологию малых лимфоцитов с узким ободком цитоплазмы, плотным ядром, глыбчатым хроматином, без отчетливого ядрышка. Реже встречается морфология активированных лимфоцитов – с более широким ободком цитоплазмы синего цвета или краевой базофилией. Среди лимфоцитов около 5 % могут составлять атипичные клетки (с расщепленными, складчатыми ядрами), а также пролимфоциты – более крупные клетки с неравномерно распределенным хроматином в ядре, 1–2 нуклеолами, что не противоречит диагнозу ХЛЛ. Для ХЛЛ характерно выявление в крови разрушенных клеток – теней Гумпрехта. При выявлении более 55 % пролимфоцитов в крови диагностируют пролимфоцитарный лейкоз, вариант которого (В- или Т-клеточный) устанавливается при иммунофенотипировании [16].

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, при контрольных обследованиях в процессе динамического наблюдения,

перед проведением противоопухолевой терапии, в процессе лечения, при оценке эффективности терапии, при рефрактерном течении на любом этапе заболевания для оценки общего состояния, определения необходимости проведения сопутствующей или сопроводительной терапии или редукции доз препаратов **рекомендуется** выполнение следующих лабораторных исследований:

- биохимического общетерапевтического анализа крови (определяют уровень лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, калия, натрия, хлора, кальция, β 2-микроглобулина) [12,16];
- коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (определяют уровень протромбина, фибриногена, антитромбина III, плазминогена, D-димера, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время) [12,16];
- прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) для уточнения наличия гемолитических осложнений ХЛЛ [12,16];
- общего (клинического) анализа мочи [12,16].

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ или при подозрении на ХЛЛ/ЛМЛ при наличии анемии **рекомендуется** с целью дифференциальной диагностики анемии выполнение следующих лабораторных исследований [17]:

- исследования уровня железа сыворотки крови
- исследования уровня ферритина в крови
- исследования уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови
- определения уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови
- исследования уровня эритропоэтина крови

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

2.3.2. Лабораторные исследования для верификации диагноза и оценки прогностических факторов

- При подозрении на ХЛЛ у пациентов с числом В-лимфоцитов ≥ 5000 в 1 мкл рекомендуется выполнить иммунофенотипирование лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии с целью верификации диагноза [18].

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

Комментарии: *диагноз ХЛЛ устанавливают при выявлении ≥ 5000 В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови при условии, что лимфоцитоз сохраняется более 3 мес. Клональность В-лимфоцитов должна быть подтверждена с помощью иммунофенотипирования. Рекомендуемая для диагностики ХЛЛ минимальная диагностическая панель должна включать следующие маркеры: CD19, CD5, CD23, CD20, каппа, лямбда. В качестве дополнительных диагностических маркеров рекомендуется использовать CD43, CD200, CD79b, CD81. Часто рекомендуемые, но необязательные для диагностики и мониторирования опухолевой популяции ХЛЛ маркеры: CD22, FMC7, CD38. Классический фенотип клеток ХЛЛ характеризуется экспрессией В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD22, CD79b в сочетании с «T-клеточным» маркером CD5 и активационным маркером CD23. Опухолевые клетки экспрессируют один тип легкой цепи иммуноглобулинов (каппа или лямбда). Интенсивность экспрессии В-клеточных антигенов (CD20, CD22, CD79b), а также поверхностных иммуноглобулинов на клетках ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. Тем не менее можно встретить немало случаев, когда фенотип опухолевых клеток не вполне соответствует ХЛЛ.*

- При подозрении на ЛМЛ у пациентов без клинического лимфоцитоза в крови, а также у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ с подозрением на трансформацию рекомендуется выполнить биопсию лимфатического узла (или иного очага поражения) и провести цитологическое исследование биоптатов лимфоузлов (или иного очага поражения), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфатического узла (или иного очага поражения) с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [12,16,19].

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

Комментарии: *в гистологических препаратах морфологический субстрат представлен диффузным ростом небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. В срезах ткани лимфатического узла нередко присутствуют фолликулоподобные структуры – псевдофолликулы, так*

называемые зоны роста, представленные увеличенным количеством параиммунобластов, клеток с морфологией пролимфоцитов с различными ядрышками. Детальное описание морфологической картины вдается в соответствующих разделах рекомендаций. При прогрессии ХЛЛ размер этих псевдофолликулов увеличивается, они могут сливаться. У 3–5 % пациентов с ХЛЛ и ЛМЛ развивается диффузная В-крупноклеточная лимфома или лимфома Ходжкина. Появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера. Появление лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ называется ходжкинской трансформацией. Во всех случаях локального быстрого увеличения лимфатических узлов или существенного изменения клинической картины болезни (появления В-симптомов – внезапной потери веса,очной потливости) необходимо выполнить биопсию лимфатического узла, костного мозга или экстранодального очага. Синдром Рихтера констатируется только на основании гистологического исследования.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ до начала лечения, а также через 6 мес. после завершения лечения при наличии возможности рекомендуется иммунофенотипирование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии для выявления маркеров минимальной остаточной болезни (МОБ) при гемобластозах [20].

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

Комментарии: при финальной оценке эффекта после завершения иммунохимиотерапии МОБ позволяет прогнозировать время до рецидива и ОВ. Большинство прогностических схем построено на оценке МОБ в крови, однако исследование костного мозга позволяет достоверно подтвердить МОБ-негативную полную ремиссию.

Неоднократно показано, что количественная характеристика МОБ в крови по завершении терапии коррелирует с выживаемостью и поэтому может использоваться как руководство к действию. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови >1 % предвещает ранний рецидив и может служить основанием для смены терапии. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови 0,90–0,01 % характеризует группу пациентов с медианной выживаемости без прогрессирования (ВБП) около 3 лет; у категории пациентов можно рассматривать возможность поддерживающей терапии. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови <0,01 % свидетельствует о высокой вероятности длительной ремиссии (>5 лет).

После трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток МОБ определяется каждые 3 мес. в течение года или до наступления рецидива.

- Пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ для оценки объема поражения костного мозга и состояния остальных ростков кроветворения, исключения поражения костного мозга другими опухолями и инфекциями, а также для получения исходного образца костного мозга, необходимого для сравнения с образцом, полученным после проведения терапии **рекомендуется:** 1) получение цитологического препарата костного мозга путем пункции (стернальной пункции), цитологическое (миелограмма) и иммунофенотипическое (методом проточной цитофлуориметрии) исследование мазка костного мозга либо 2) получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов в следующих случаях [18]:
 - перед началом терапии у пациентов, ранее не проходивших ее (необязательно, но желательно);
 - при подозрении на трансформацию.

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

Комментарий: гистологический диагноз ХЛЛ устанавливается при наличии в костном мозге диффузного лимфоидного пролиферата из мономорфных клеток небольшого размера с округлыми ядрами, комковатым хроматином, в зависимости от условий фиксации – с нечеткими ядрышками или без них, с тонкостенными сосудами капиллярного/венулярного типа; обычно разрозненно расположены крупные клетки с морфологией парагранулоцитов, иногда присутствуют псевдофолликулы (пролиферативные центры). При иммуногистохимическом исследовании лимфоидный пролиферат характеризуется экспрессией CD20 (гетерогенная по интенсивности, преимущественно слабая мембранные реакция), CD79a, IgM, ядерной экспрессией PAX 5, LEF1 (ядерная реакция), коэкспрессией CD5 (мембранные реакция) и CD23 (мембранные реакция), CD43 при отсутствии экспрессии CD10, BCL-6, Cyclin D1. Экспрессия LEF1 (ядерная экспрессия) более интенсивно выражена в клетках пролиферативных центров, в клетках с морфологией пролимфоцитов. Для клеток пролиферативных центров характерна более интенсивная экспрессия CD20, IgM, LEF1, иногда часть клеток псевдофолликулов (пролиферативных центров) экспрессирует cyclin D1 (слабая ядерная реакция). Индекс пролиферативной активности Ki-67 невысокий, обычно составляет 5–15 % позитивных клеток в зонах диффузного мелкоклеточного инфильтрата. При иммуногистохимическом исследовании на парафиновом материале может отсутствовать экспрессия CD5 (до 20–25 % случаев). Экспрессией BCL-2 характеризуются все варианты мелкоклеточных

В-клеточных лимфом, коэкспрессия IgM и IgD характерна для лимфоцитарной лимфомы и лимфомы из клеток мантии. Экспрессия LEF1 характерна для лимфоцитарной лимфомы с трансформацией в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (синдрома Рихтера) и позволяет провести дифференциальную диагностику с CD5+ диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.

Получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия костного мозга) не требуется для подтверждения и формулирования диагноза ХЛЛ/ЛМЛ.

Биопсия костного мозга является необязательной, но желательной процедурой перед началом терапии. ХЛЛ нередко сочетается с другими опухолями, которые могут метастазировать в костный мозг, выявляться только при биопсии и даже быть причиной цитопении. Иммунохимиотерапия в флуударабин-содержащем режиме нередко осложняется цитопенией. Наличие исходного образца костного мозга позволяет дифференцировать прогрессирование, аплазию, развитие миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза, атоиммунные цитопении.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед началом 1-й и всех последующих линий терапии по возможности **рекомендуется** проведение цитогенетического исследования (кариотип) для исключения комплексного кариотипа [21]

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед началом 1-й и всех последующих линий терапии по возможности **рекомендуется** проведение молекулярно-цитогенетического исследования с применением метода флуоресцентной гибридизации (FISH) на делецию 17p и определение мутаций гена TP53, а также (при наличии возможности) на +12; del(11q), del(13q), del(17p) для определения прогностической группы и выработки тактики лечения [14].

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

Комментарий: делеция 17p является главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на терапевтическую тактику. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех пациентов, имеющих показания к началу терапии, и/или при неэффективности стандартной терапии, особенно у пациентов моложе 55 лет, у которых может быть проведена аллогенная трансплантация.

В настоящее время благодаря методам глубокого секвенирования установлено, что большинство случаев рефрактерности обусловлено утратой TP53 либо за счет делеции в сочетании с мутациями, либо за счет мутаций гена. Поэтому сегодня выполнение FISH

на делецию 17p недостаточно. Для того чтобы идентифицировать наибольшее число пациентов с устойчивостью к иммунохимиотерапии, необходимо также исследовать мутации TP53. Наличие мутации констатируется, если число клеток с мутацией превышает 10 %.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на момент установления диагноза по возможности рекомендуется определение мутации генов IGHV для уточнения прогноза заболевания [14].

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

Комментарий: мутации генов IGHV имеют прогностическое значение. В настоящее время прогноз у пациентов с ХЛЛ оценивают по международному прогностическому индексу для ХЛЛ (см. раздел 5.1). Индекс требует оценки уровня β2-микроглобулина, мутационного статуса IGHV, а также цитогенетического исследования. Определение этих показателей желательно. У пациентов с мутациями IGHV без факторов неблагоприятного прогноза, достигших МОБ-негативной ремиссии после 3 циклов, возможно сокращение доз препаратов или числа циклов FCR. При этом ремиссии у данной группы пациентов столь же длительны. С учетом высокой информативной ценности в отношении времени до терапии, эффективности иммунохимиотерапии, времени до рецидива мутационный статус генов IGHV рекомендуется по возможности определять, однако данное исследование не является обязательным вне клинических исследований.

2.3.2. Другие обязательные лабораторные исследования

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии рекомендуется определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы резус (резус-фактора), определение фенотипа антигенов эритроцитов для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [16].

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением терапии антителами к CD20 или ибрутинибом** с целью уточнения риска и в случае необходимости профилактики реактивации вирусного гепатита [22] рекомендуется выполнение развернутого вирусологического исследования для выявления маркеров вируса гепатита В, которое должно включать определение:

- антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови;
- антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови;

- антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В в крови;
- ДНК вируса гепатита В в крови методом полимеразной цепной реакции (качественное исследование).

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

Комментарии: этому вопросу при ХЛЛ уделяется особое внимание, поскольку клетки ХЛЛ являются дополнительным резервуаром для вируса гепатита В. Значения маркеров вирусного гепатита В представлены в приложении А3.1.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на этапе диагностики и, при наличии показаний, на любом этапе наблюдения или лечения **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование крови на наличие вируса иммунодефицита человека (исследование уровня антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена p24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови) для уточнения коморбидности и необходимости проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [16].

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на момент установления диагноза, после каждой иммуносупрессивной терапии и после каждой тяжелой бактериальной инфекции по возможности **рекомендуется** определение уровня иммуноглобулинов [12,16].

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ с подозрением на инфекционное осложнение перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы резус (резус-фактора), определение фенотипа антигенов эритроцитов для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [16].

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

7.4.1 Этиология инфекционных осложнений

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам на этапе диагностики, перед началом терапии ХЛЛ/ЛМЛ, при оценке ремиссии через 2 мес. после завершения терапии (если имелось поражение лимфатических узлов области средостения и/или легочной ткани), а также при

подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии или оценки противоопухолевого эффекта, если исследование выполнено в динамике выполнение следующих диагностических исследований [12,16]:

- КТ органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости и КТ органов малого таза (с контрастированием)
- рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях (при отсутствии КТ органов грудной клетки);
- УЗИ лимфатических узлов (периферических, внутрибрюшных и забрюшинных) и внутренних органов (УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и УЗИ малого таза).

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

- Пациентам с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ либо с установленным диагнозом ХЛЛ/ЛМЛ, у которых имеются клинические признаки синдрома Рихтера или ходжкинской трансформации (прогрессирующий рост лимфатических узлов, потеря веса, персистирующая лихорадка без признаков инфекции, высокий уровень лактатдегидрогеназы, гиперкальциемия), **рекомендуется** выполнить позитронную эмиссионную томографию с применением туморотропных радиофармпрепараторов для исключения трансформации либо для выявления зон с вероятной трансформацией [23].

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

Комментарии: при значениях $SUV < 5$ вероятность синдрома Рихтера составляет около 3 % [24]. Для синдрома Рихтера типичны значения $SUV > 15$ %. Если интенсивность накопления препарата отчетливо различается в разных зонах, необходимо выполнение биопсии наиболее активного узла или очага.

- Всем пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, при контрольных обследованиях в процессе динамического наблюдения, перед проведением противоопухолевой терапии, в процессе лечения, при оценке эффективности терапии, при рефрактерном течении на любом этапе заболевания для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем и для определения необходимости их профилактики или лечения **рекомендуется** выполнить следующие исследования [16]:

- регистрация электрокардиограммы (всем);

- эхокардиография (по показаниям);
- ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (по показаниям);
- рентгенография легких (по показаниям);
- компьютерная томография органов грудной полости (по показаниям);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (по показаниям);
- компьютерная томография органов брюшной полости (по показаниям);
- эзофагогастродуоденоскопия (по показаниям);
- колоноскопия (по показаниям);
- ректороманоскопия (по показаниям).

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

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ с коморбидностью, которая может повлиять на выбор программы противоопухолевого лечения, перед началом терапии **рекомендуется** консультация соответствующего врача-специалиста (врача акушера-гинеколога, врача-кардиолога, врача-невролога, врача-оториноларинолога, врача-уролога, врача-колопроктолога, врача-эндокринолога, врача-пульмонолога, врача-фтизиатра, врача-инфекциониста и др.) [16].

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, при подозрении на развитие инфекционного осложнения **рекомендуется** выполнение диагностических исследований для уточнения локализации инфекции, типа возбудителя инфекции, динамического контроля в процессе лечения (см. разделы 7.4-7.6) [25,26].

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

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

3.1. Показания к началу терапии В-клеточного ХЛЛ

- Всем пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ рекомендуется начало специфической терапии только при наличии показаний в соответствии с критериями IWCLL 2018 (см. приложение А3.2) [12,16].

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

Комментарии: около 30 % пациентов имеют медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. Наличие такой группы пациентов делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии. Терапия ХЛЛ должна начинаться при наличии показаний по критериям IWCLL 2018. Пациенты в стадии А с аутоиммунной гемолитической анемией или идиопатической тромбоцитопенической пурпурой должны получать лечение по поводу этих осложнений. Если аутоиммунное осложнение плохо отвечает на терапию кортикостероидами для системного использования, возможно применение направленной на ХЛЛ иммунохимиотерапии. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секреции сами по себе не являются показаниями к лечению. Выявление маркеров отрицательного прогноза, в том числе делеции 17p не является показанием к началу терапии.

3.2. Первая линия лечения ХЛЛ

Цели лечения в первую очередь определяются возрастом, а также числом и тяжестью сопутствующих заболеваний (табл. 3).

Таблица 3. Подразделение на группы пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом

Коморбидность, возраст	Нет значимой коморбидности	Значимая коморбидность	Старческий возраст, органные патологии
Цель терапии	Долгосрочная ремиссия, эрадикация МОБ	Контроль над болезнью, низкая токсичность	Паллиативная

Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний (коморбидности) – CIRS (Cumulative Illness Rating Score) (см. приложение Г2).

В реальной клинической практике оценка кумулятивного индекса коморбидности не требуется. В настоящее время понятие «значимая коморбидность» не может быть объективно и воспроизведимо определено. В связи с этим распределение пациентов на терапевтические группы проводится по решению врача.

Результаты крупных клинических исследований 2000-х гг. убедительно свидетельствуют о низкой эффективности иммунохимиотерапии у пациентов с делецией 17р. Однако это цитогенетическое нарушение выявляется до начала терапии 1-й линии только у 7 % пациентов. Число пациентов с клинической рефрактерностью (прогрессированием на фоне лечения или быстрым рецидивом) приблизительно в 2 раза больше. Эти наблюдения легли в основу понятия ХЛЛ высокого риска.

Таким образом, при проведении терапии 1-й линии пациенты могут быть распределены на 3 группы.

1. К 1-й группе относятся молодые пациенты (менее 65 лет) без делеции 17р и/или мутации TP53 с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний. В этой группе необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности с эрадикацией МОБ, поскольку только такая тактика может привести к реальному увеличению продолжительности жизни. Основа лечения пациентов этой группы – курсовая иммунохимиотерапия. В подгруппе пациентов без мутаций генов IGHV комбинация ибрутиниба** и ритуксимаба** оказалась значительно более эффективной и менее токсичной по сравнению с режимом FCR. У пациентов без мутаций генов IGHV может рассматриваться возможность терапии ибрутинибом** или акалабрутинибом.
2. Ко 2-й группе относятся пациенты преклонного возраста (старше 65 лет), а также молодые пациенты со множеством сопутствующих заболеваний. В этой группе нужно стремиться к достижению эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности. Аналоги пуринов в этой группе лучше не использовать или применять в редуцированном виде.
3. К 3-й группе относятся пациенты с делецией 17р и/или мутацией TP53 независимо от возраста и коморбидности. Терапией выбора у этих пациентов является применение ибрутиниба** в монорежиме или акалабрутиниба монорежиме или в комбинации с обинутузумабом**. У молодых пациентов при возможности терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб**, акалабрутиниб) должна служить подготовкой к трансплантации аллогенных стволовых клеток.

У пациентов старческого возраста с органной недостаточностью цель лечения паллиативная.

3.2.1. Первая линия лечения ХЛЛ/ЛМЛ у пациентов моложе 65 лет с хорошим соматическим статусом без выявленной делеции 17р или мутации TP53

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности (физически активным, без тяжелых сопутствующих заболеваний, с нормальной функцией почек) без делеции 17р или мутации TP53 в качестве 1-й линии лечения **рекомендуется** для достижения ремиссии проведение иммунохимиотерапии по схеме FCR: (Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1; #Флударабин** – 25 мг/м² в/в кап., дни 1–3; #Циклофосфамид** – 250 мг/м² в/в кап., дни 1–3). (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [27,28].

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

Комментарий: стандартом терапии 1-й линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом (кроме пациентов с del(17p) и/или мутацией TP53) является режим FCR (флударабин**, циклофосфамид**, ритуксимаб**). Обновленные в 2016 г. результаты исследования CLL8 показали, что в группе FCR число выживших при медиане наблюдения, равной 5,9 года, составило 78,7 % по сравнению с 66,9 % в группе FC (OP 0,68, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,535–0,858, $p = 0,001$). Медиана ВБП у пациентов с мутациями генов IGHV, получавших лечение по схеме FCR, не достигнута [28]. При этом режим FCR ассоциируется с высокой частотой развития нежелательных явлений, особенно цитопении и инфекционных осложнений. Лейкопения и нейтропения 3–4-й степени тяжести согласно общим критериям токсичности (CTC) наблюдались у 24 и 34 % пациентов, получавших FCR, у 25 % зафиксировано развитие инфекций 3–4-й степени тяжести.

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65–70 лет без значимой коморбидности (физически активным, без тяжелых сопутствующих заболеваний, с нормальной функцией почек) без делеции 17р или мутации TP53, у которых не может быть проведен режим FCR (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3), в качестве 1-й линии **рекомендуется** проведение иммунохимиотерапии по схеме RB (ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1; #бендамустин** – 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2) для достижения ремиссии (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [29,30].

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

Комментарии: при невозможности проведения режима FCR альтернативным вариантом 1-й линии терапии может быть комбинация бендамустина** и ритуксимаба** (BR). В исследовании CLL10 показано, что режим BR менее токсичен по сравнению с режимом FCR, хотя и менее эффективен. Частота общего ответа в обеих группах составила 95–96 %. Медиана ВБП также оказалась больше в группе FCR (55,2 мес. против 41,7 мес., OR 1,643, 95 %ДИ 1,308–2,064, $p = 0,0003$). Нейтропения и инфекционные осложнения 3–4-й степени тяжести по СТС значительно чаще регистрировались в группе FCR (87,7 % против 67,8 %, $p < 0,001$ и 39,8 % против 25,4 %, $p = 0,001$), особенно у пациентов старше 65 лет (48,4 % против 26,8 %, $p = 0,001$). По частоте развития анемии и тромбоцитопении, а также случаев смерти, связанной с лечением, группы статистически значимо не различались (3,9 % против 2,1 %). В исследовании CLL10 показано, что эффективность режимов BR и FCR у пациентов старше 65 лет сопоставима [30]. В многоцентровом российском исследовании показано, что режим BR разумно безопасен и высокоэффективен в терапии 1-й линии у пациентов с ХЛЛ при назначении #бендамустина** в дозе 90 мг/м² в комбинации с ритуксимабом** в дозе 375 мг/м² в 1-м цикле и 500 мг/м² во 2–6-м циклах.

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65–70 лет без значимой коморбидности без мутаций генов *IGHV* при наличии возможности в качестве одной из опций 1-й линии терапии может быть **рекомендована** для достижения ремиссии терапия акалабрутинибом в монорежиме 100 мг (1 капсула) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности или в комбинации с #обинутузумабом** (обинутузумаб** 1000 мг в/в, день 1 (100 мг в течение 4 часов), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [31].

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

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65–70 лет без значимой коморбидности без мутаций генов *IGHV* при наличии возможности в качестве одной из опций 1-й линии терапии может быть **рекомендована** для достижения ремиссии терапия ибрутинибом** в монорежиме в дозе 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности или в комбинации с ритуксимабом** (ибрутиниб** – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно; #ритуксимаб** – 50 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 2; 375 мг/м² в/в кап., день 2 цикла 2; 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 3–7, лечение возобновляется на 29-й день, всего 7 циклов) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [32,33].

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

Комментарии: в исследовании E1912 пациенты моложе 70 лет без делеции 17р рандомизировались на 2 группы: получавшие ибрутиниб** в комбинации с ритуксимабом** и проходившие терапию в режиме FCR. В исследование было включено 529 пациентов. Комбинация ибрутиниба** и ритуксимаба** значительно превзошла FCR по эффективности и безопасности. Наблюдалось значительное улучшение как ВБП (OP 0,352; 95 % ДИ 0,223–0,558; $p < 0,0001$), так и ОВ (OP 0,168; 95 % ДИ 0,053–0,538; $p = 0,0003$). Режим FCR чаще вызывал нейтропению 3–4-й степени (44 % против 23 %; $p < 0,0001$), а также инфекционные осложнения (17,7 % против 7,1 %; $p < 0,0001$) [32]. Наиболее существенное превосходство в уровне ВБП и ОВ получено у пациентов без мутаций генов IGHV (OP 0,262; 95 % ДИ 0,137–0,498; $p < 0,0001$). На основании полученных данных ибрутиниб** в настоящее время рекомендуется National Comprehensive Cancer Network как терапия 1-й линии у первичных пациентов ХЛЛ без мутаций генов IGHV [34]. У пациентов с мутациями генов IGHV FCR вызывает длительные ремиссии. В этой группе пациентов ибрутиниб** не имеет значительного преимущества.

- Пациентам, получающим ритуксимаб** в 1-й линии лечения ХЛЛ/ЛМЛ, при сложности осуществления венозного доступа начиная со 2-й дозы может быть рекомендовано применение подкожной формы ритуксимаба** в фиксированной дозе 1600 мг (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [35].

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

3.2.2. Первая линия лечения ХЛЛ у пожилых пациентов и пациентов с коморбидностью без выявленной делеции 17р или мутации TP53

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ старше 65–70 лет и пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или угнетением почечной функции без делеции 17р или мутации TP53 рекомендуется для достижения ремиссии проведение 1-й линии терапии по одной из следующих схем в зависимости от предпочтений и опыта медицинского центра и лечащего врача (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):
 1. Хлорамбуцил** 0,5 мг/кг внутрь, дни 1, 15 + обинутузумаб** 1000 мг в/в, день 1 (100 мг в течение 4 часов), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6). Лечение возобновляется на 29-й день [36].

2. #Бендамустин** 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2 ± ритуксимаб** 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1. Лечение возобновляется на 29-й день [29,30,37].
3. Ибрутиниб** 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно ± #ритуксимаб** 50 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 2; 375 мг/м² в/в кап., день 2 цикла 2; 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 3–7, лечение возобновляется на 29-й день [38–40].
4. Акалабрутиниб в монорежиме в дозе 100 мг (1 капсула) 2 раза в день независимо от приема пищи ежедневно в монотерапии или в комбинации с #обинутузумабом** [31].
5. Режим FCR-Lite (#ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1; флударабин** – 20 мг/м² внутрь, дни 1–3; #циклофосфамид** – 150 мг/м² внутрь, дни 1–3. Лечение возобновляется на 29-й день) [41].
6. #Хлорамбуцил** 10 мг/м² внутрь, дни 1–7 + ритуксимаб** 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1. Лечение возобновляется на 29-й день [42,43].
7. #Венетоклакс** 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 мес + обинутузумаб** 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6 [44].
8. Венетоклакс** в режиме монотерапии 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), до прогрессирования или развития непереносимой токсичности – пациентам, которым лечение ибрутинибом** не может быть назначено [45].

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

Комментарии: у пожилых пациентов могут применяться менее интенсивные режимы иммунохимиотерапии, терапия таргетными препаратами.

В исследовании MABLE сопоставлены режимы BR и Clb-R у пожилых пациентов и показана более высокая частота полных ремиссий в группе BR, а также увеличение ВБП (39,6 мес. против 29,9 мес. соответственно, $p = 0,003$) [37]. По данным российского рандомизированного исследования, применение режима FCR-Lite позволило увеличить

медиану ВБП пожилых пациентов с ХЛЛ до 37,1 мес. (по сравнению с 26 мес. при применении режима *Clb-R*) [41].

В исследовании немецкой группы по изучению ХЛЛ *CLL11* сравнивались монотерапия хлорамбуцилом** (*Clb*), терапия комбинацией хлорамбуцила** с ритуксимабом** (*R-Clb*) и комбинацией хлорамбуцила** с обинутузумабом** (*G-Clb*) [36]. Наибольшая частота общего ответа (77,3 %) и полных ремиссий (22,3 %) наблюдалась в группе *G-Clb*. Режим *G-Clb* позволяет добиться эрадикации МОБ в периферической крови и костном мозге у 37,6 и 19,5 % пациентов соответственно. Обинутузумаб** в сочетании с хлорамбуцилом** позволяет увеличить ВБП до 26,7 мес. ($p < 0,0001$ в сравнении с терапией *R-Clb* и хлорамбуцилом**). Инфузии обинутузумаба** следует проводить при наличии доступа к средствам экстренной медицинской помощи с адекватным мониторингом. У пациентов с большой массой опухоли оправданна предфаза в виде 1–2 курсов монотерапии хлорамбуцилом**, направленной на уменьшение массы опухоли. Адекватная профилактика инфузионных реакций (премедикация антигистаминными препаратами и в/в введением дексаметазона**), введение 1-й дозы в 2 этапа, профилактический отказ от антигипертензивных препаратов) позволяет справляться с инфузионными реакциями. В большинстве случаев они возникают только при 1-й инфузии обинутузумаба**, так как гиперлимфоцитоз обычно полностью разрешается за 1 нед.

В 2018 г. были представлены результаты 4-летнего наблюдения в рамках исследования *Resonate-2*, в котором сравнивались монотерапия ибрутинибом** и хлорамбуцилом** в 1-й линии терапии ХЛЛ у пожилых пациентов [38,39]. В исследовании продемонстрировано значительное превосходство ибрутиниба** над хлорамбуцилом**, в том числе по уровню ОВ. Медиана ВБП в группе ибрутиниба** не достигнута при медиане продолжительности наблюдения в 48 мес. ВБП была значительно выше при применении ибрутиниба** во всех группах пациентов, в том числе у пациентов с неблагоприятными генетическими факторами. ОВ была значительно выше в группе ибрутиниба**, чем в группе хлорамбуцила**. Общий ответ составил 86 % в группе пациентов, получавших ибрутиниб**, и 35 % – в группе пациентов, получавших хлорамбуцил**, со статистически значимой разницей ($p < 0,0001$). Терапия ибрутинибом** в 1-й линии не сопровождалась значительным повышением частоты нежелательных явлений и не требовала пребывания пациентов в стационаре.

В исследовании *Alliance* первичные пациенты старше 65 лет randomизировались на 3 группы: получавшие терапию в режиме *BR*, комбинацию ибрутиниба** и ритуксимаба** и монотерапию ибрутинибом** [40]. Двухлетняя ВБП в группе бендамустин** + ритуксимаб** составила 74 %, в группе ибрутиниба** – 87 %, в группе комбинации

*ибрутиниба*** и *ритуксимаба*** – 88 %. Частота гематологических нежелательных явлений 3, 4 или 5-й степени была выше в группе комбинации бендамустина** с *ритуксимабом*** (61 %), чем в группе *ибрутиниба*** в режиме монотерапии (41 %) и в группе *ибрутиниба*** в комбинации с *ритуксимабом*** (39 %).

*Добавление к хлорамбуцилу*** моноклонального антитела к CD20 улучшает результаты лечения при приемлемой токсичности. В 2 нерандомизированных исследованиях [42,43], выборки пациентов в которых различались по коморбидности, показано, что добавление *ритуксимаба*** к *хлорамбуцилу*** увеличивает медиану ВБП с 18 до 24 мес., кроме пациентов с *del11q*, у которых ВБП составила 12 мес. Комбинация *хлорамбуцила*** с *ритуксимабом*** значительно уступает по эффективности всем остальным вариантам лечения пожилых пациентов. Предпочтительны другие варианты лечения.

В исследование CLL 14 было включено 432 пациента (средний возраст 72 года, CIRS 8 баллов, клиренс креатинина 66,4 мл/мин). Пациенты были рандомизированы на группы, получавшие комбинацию *венетоклакса*** и *обинутузумаба*** и получавшие комбинацию *хлорамбуцила*** и *обинутузумаба*** (216 пациентов в каждой группе). Терапия проводилась фиксированным курсом длительностью 12 мес. Через 24 мес. ВБП была достоверно выше в группе *венетоклакса*** и *обинутузумаба***, чем в группе *хлорамбуцила*** и *обинутузумаба*** (88,2 и 64,1 % соответственно). Данное преимущество отмечалось у пациентов с наличием и отсутствием делеции 17р и мутации TP53, с наличием и отсутствием мутации генов IGHV. Частота общего ответа составила 84,7 % в группе *венетоклакса*** (в 49,5 % случаев – полная ремиссия, в 35,2 % – частичная) и 71,2 % в группе *хлорамбуцила* и *обинутузумаба*** (в 23,1 % – полная ремиссия, в 48,1 % – частичная) ($p < 0,001$) [44].

В исследование ELEVATE-TN было включено 535 пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: монотерапии *акалабрутинибом*, *акалабрутиниб* в комбинации с *обинутузумабом*** и *хлорамбуцилом*** в комбинации с *обинутузумабом***. Частота общего ответа была выше в группах *акалабрутиниба* в монотерапии – 85% и комбинации *акалабрутиниба* с *обинутузумабом*** 94% в сравнении с режимом *обинутузумаба*** с *хлорамбуцилом*** – 79%. По данным исследования ELEVATE-TN *акалабрутиниб* как в комбинации с *обинутузумабом***, так и в монотерапии, продемонстрировал более высокую клиническую эффективность в первой линии терапии ХЛЛ в сравнении с комбинацией *обинутузумаба*** с *хлорамбуцилом***, снижение риска прогрессирования заболевания или смерти составила 90% и 80% в двух группах соответственно, медианы ВБП не достигнуты. Расчетная медиана ВБП через 24 месяца была выше в группе *акалабрутиниба*–*обинутузумаба*** по сравнению с группой

обинутузумаб**–хлорамбуцила у пациентов с немуттированным статусом *IGHV* (акалабрутиниб–обинутузумаб** 91%, 95%-ный ДИ 83–95%-ный; против обинутузумаб**–хлорамбуцил** 31%, 22–40%); у пациентов с *del(17)(p13,1)* (акалабрутиниб–обинутузумаб** 88%, 61–97%; обинутузумаб**–хлорамбуцил** 22%, 5–45%) [31].

- Пациентам старше 75–80 лет с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ и невысокой ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной возрастом, органной недостаточностью, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, **рекомендованы** наименее токсичные варианты терапии:
 1. Монотерапия #хлорамбуцилом** 0,07–0,20 мг/кг внутрь ежедневно в течение 2–4 нед. с последующим подбором дозы. [46].
 2. Монотерапия моноклональными антителами к CD20 - ритуксимаб** или обинутузумаб** в соответствующей зарегистрированной инструкции дозировке [47].
 3. Монотерапия акалабрутинибом 100 мг (1 капсула) 2 раза в день ежедневно [31,48].
 4. Монотерапия ибрутинибом** в малых дозах, соответственно зарегистрированной инструкции [49].

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

3.2.3. Первая линия лечения ХЛЛ у пациентов с делецией 17р или мутацией TP53

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМ из группы высокого риска (с *del(17p)* и/или мутацией *TP53*) для достижения ремиссии при наличии возможности **рекомендована** терапия ибрутинибом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Ибрутиниб** может применяться как в монорежиме, так и в комбинации с иммунохимиопрепаратами (бендамустин**, ритуксимаб**) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [38,50].

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

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ из группы высокого риска (с *del(17p)* и/или мутацией *TP53*) для достижения ремиссии при наличии возможности **рекомендована** терапия терапия акалабрутинибом в монотерапии или в комбинации с #обинутузумабом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [31].

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

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ из группы высокого риска (с *del(17p)* и/или мутацией *TP53*) при наличии возможности **рекомендована** терапия комбинацией #венетоклакса** 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 мес. и обинутузумаба** 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6. фиксированной продолжительностью 12 мес. (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [44].

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

- Молодым пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ без значимой коморбидности из группы высокого риска (с *del(17p)* и/или мутацией *TP53*) после терапии ибрутинибом** или акалабрутинибом и при достижении объективного ответа в 1-й линии **рекомендовано** рассмотреть возможность проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации [51,52].

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

Комментарии: оптимальным сроком проведения трансплантации следует считать 2-й год терапии ибрутинибом** или акалабрутинибом.

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ из группы высокого риска (с *del(17p)* и/или мутацией *TP53*), которым лечение ибрутинибом** не может быть назначено, при наличии возможности **рекомендуется** назначение венетоклакса** в режиме монотерапии (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [53].

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

3.3. Выбор терапии ХЛЛ 2-й и последующих линий

Выбор терапии при рецидивах ХЛЛ зависит от следующих факторов:

1. терапия 1-й линии;
2. время наступления рецидива;
3. клиническая картина рецидива.

В терапии рецидива, как и в терапии 1-й линии, принципиальное значение имеет определение делеции 17p и мутации TP53. Утрата функции TP53 в рецидиве наблюдается у 20 % пациентов. При выявлении утраты TP53, как и в 1-й линии терапии, наиболее

оправданным является назначение ибрутиниба** или акалабрутиниба, если они не применялись ранее.

- Пациентам с поздним рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ после иммунохимиотерапии (>24 мес. после последней терапии) при отсутствии делеции 17р и мутации *TP53* рекомендуется один из следующих вариантов лечения (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):
 1. Повтор иммунохимиотерапии 1-й линии [54].
 2. Альтернативный режим иммунохимиотерапии [54,55].
 3. Ибрутиниб** 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) – до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности ± BR (#бендамустин** – 90 мг/м² в/в кап., дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6; ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 1; 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 2–6. Лечение возобновляется на 29-й день., всего 6 циклов) [56–59].
 4. Акалабрутиниб 100 мг (1 капсула) 2 раза в день в монотерапии независимо от приема пищи до прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности [60].
 5. Комбинация венетоклакса** 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом** и ритуксимаба** 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса** 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений [61].

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

Комментарии: у пациентов с поздним рецидивом выбор терапии зависит от вида, результатов и переносимости последней терапии, общего состояния и коморбидности пациента, а также предпочтений и возможностей клиники. Повторные флударабин-содержащие курсы возможны при условии, что при проведении этой терапии в качестве 1-й линии не наблюдались явления значительной токсичности – тяжелые затяжные цитопении, повлекшие за собой многомесячные перерывы в лечении, развитие тяжелых инфекционных осложнений. В качестве терапии 2-й линии можно использовать ту же схему. У пациентов с цитопениями может быть эффективен режим R-HDMP (ритуксимаб** в сочетании с высокими дозами кортикоステроидов для системного использования) [62]. В исследованиях II фазы получены убедительные данные об эффективности режима BR (бендамустин** + ритуксимаб**). У пациентов, ранее

получавших хлорамбуцил, может быть эффективна терапия бендамустином**, режимы BR и FCR-Lite.

Результаты 3 исследований свидетельствуют о высокой эффективности ибрутиниба** в терапии рецидивов ХЛЛ [56–59]. Эффективность монотерапии ибрутинибом** у пациентов с рецидивами достигает более 90%. Другой эффективной схемой лечения рецидивов является комбинация венетоклакса** с ритуксимабом**: в исследовании MURANO ВБП после лечения комбинацией венетоклакса** с ритуксимабом** составила 84,9 % (в сравнении с 36,3 % при лечении комбинацией бендамустина** и ритуксимаба**) [61]. ВБП была значительно выше во всех клинических и биологических подгруппах пациентов.

В рамках исследования ASCEND акалабрутиниб продемонстрировал более высокую клиническую эффективность в терапии пациентов с рецидивирующими/рефрактерным ХЛЛ в сравнении с режимами иделалисиб с ритуксимабом и бендамустин с ритуксимабом: расчетная 12-ти месячная выживаемость без прогрессирования составила 88%, медиана ВБП не достигнута. Только в 3% случаев нежелательное явление было причиной снижения дозы акалабрутиниба [60].

- Пациентам с ранним (<24 мес. после последней терапии) рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ, ранее не получавших ибрутиниб** или акалабрутиниб, вне зависимости от наличия делеции 17р или мутации TP53 по возможности **рекомендована** монотерапия ибрутинибом** или акалабрутинибом в соответствии с зарегистрированной инструкцией [56,57,60].

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

- Пациентам с ранним (<24 мес. после последней терапии) рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ, ранее не получавших ибрутиниб**, вне зависимости от наличия делеции 17р или мутации TP53 в качестве альтернативы ибрутинибу** и акалабрутинибу может быть **рекомендована** комбинация венетоклакса** 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом** и ритуксимаба** 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса** 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений для применения фиксированным курсом

длительностью

24 мес. (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [61].

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

- Пациентам с рецидивом ХЛЛ с непереносимостью ибрутиниба** **рекомендована** терапия акалабрутинибом [63].

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

Комментарий: В рамках исследования 1/2 фазы ACE-CL-001 среди пациентов с ХЛЛ, была выбрана отдельная когорта пациентов с непереносимостью ибрутиниба. В исследование вошло 33 пациента, у которых на последней предшествующей линии терапии ибрутинибом отмечалась неприемлемая токсичность по мнению исследователя. После перевода на терапию акалабрутинибом у 72% пациентов не отмечались нежелательные явления, ставшие причиной прекращения терапии ибрутинибом**. Ни одно из повторных НЯ не привело к досрочному прекращению терапии акалабрутинибом или снижению дозы.

- Пациентам с ранним (<24 мес. после последней терапии) рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ, имеющих противопоказания к назначению ибрутиниба**, вне зависимости от наличия делеции 17р или мутации TP53 по возможности **рекомендована** комбинация венетоклакса** 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом** и ритуксимаба** 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса** 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [61].

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности, которые в связи с ранним рецидивом или в связи с выявлением при рецидиве делеции 17р и/или мутации TP53 получали ибрутиниб** или комбинацию венетоклакса** с ритуксимабом**, при достижении объективного ответа на терапию рецидива **рекомендуется** рассмотреть возможность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации [51,52].

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ, у которых наблюдался рецидив во время приема ибрутиниба**, при наличии возможности **рекомендуется** комбинация венетоклакса** и ритуксимаба** (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [53,61].

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

- Пациентам, получающим ритуксимаб** по поводу рецидива либо рефрактерного течения ХЛЛ/ЛМЛ, при сложности осуществления венозного доступа начиная со 2-й дозы может быть **рекомендовано** применение подкожной формы ритуксимаба** в фиксированной дозе 1600 мг (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [35].

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

- Лечение пациентов с ранним рецидивом (<24 мес. после последней терапии либо во время приема ибрутиниба**) либо рефрактерным течением ХЛЛ/ЛМЛ вне зависимости от наличия делеции 17р или мутации *TP53*, **рекомендуется** проводить в медицинских организациях, обладающих необходимыми ресурсами для обеспечения данной группы пациентов своевременной эффективной и безопасной терапией в достаточных объеме и длительности в соответствии с представленными выше рекомендациями (с применением ибрутиниба**, акалабрутиниба, венетоклакса** и др.) или возможностью включения пациентов в клинические исследования [16,34].

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

3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, при подозрении на развитие инфекционного осложнения или при диагностированном инфекционном осложнении **рекомендуется** проведение лекарственной терапии инфекционного осложнения в зависимости от возбудителя инфекции и локализации инфекции (см. разделы 7.4-7.6) [25,26].

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе лечения, у которых выявлен уровень иммуноглобулина G <5 г/л (с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии) и отмечаются рецидивирующие бактериальные инфекции, **рекомендовано** при наличии возможности проведение постоянной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином (ATX: J06B) для снижения риска инфекционных осложнений [64].

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

Комментарии: инфекции являются главной причиной смерти у 10–15 % пациентов с ХЛЛ. В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что постоянная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином эффективно снижает частоту бактериальных инфекций. Эффект наиболее значим в подгруппе пациентов с

гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями, поэтому заместительная терапия в настоящее время рекомендуется только этой категории пациентов.

Иммуноглобулин человека нормальный в форме выпуска раствор для инфузий назначается в виде разовых инъекций в дозе 200–400 мг/кг 1 раз в месяц в течение года. Цель терапии состоит в поддержании уровня IgG на уровне >5 г/л. При подборе дозы и кратности введений ориентируются на пиковую и минимальную концентрацию IgG. Контроль пиковой концентрации IgG осуществляют не ранее чем через сутки после 1-го внутривенного введения иммуноглобулина. Минимальную концентрацию определяют непосредственно перед следующим введением иммуноглобулина. Минимальная концентрация IgG должна составлять >5 г/л. Повторные определения минимальной концентрации проводят 1 раз в 3–6 мес. Постоянную заместительную терапию иммуноглобулином завершают при отсутствии тяжелых бактериальных инфекций в течение года.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ после установления диагноза **рекомендуется** при отсутствии противопоказаний проведение вакцинации [65–67]:
 - сезонная вакцинация вакциной для профилактики гриппа [живой] или вакциной для профилактики гриппа [инактивированной] (только после восстановления уровня В-лимфоцитов, т. е. через 9 мес. после терапии моноклональными антителами к CD20);
 - двухкратная вакцинация вакциной для профилактики пневмококковых инфекций при отсутствии противопоказаний.

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

Комментарии: пневмококковая иммунизация осуществляется двукратно. Сначала вводится вакцина для профилактики пневмококковой инфекции, содержащая 13 пневмококковых антигенов. Через 2 мес. осуществляют введение вакцины для профилактики пневмококковых инфекций, содержащей 23 пневмококковых антигена. Пневмококковая ревакцинация проводится 1 раз в 5 лет.

Применение вакцин против инкапсулированных организмов, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*, рекомендовано во многих странах пациентам с ХЛЛ до химиотерапии (не менее чем за 2 нед.) или после восстановления иммунной системы после терапии (не ранее чем через 3 мес). Это особенно важно для пациентов с функциональной аспленией или для тех, у кого планируется спленэктомия. Методика последовательной двукратной вакцинации сформировалась эмпирически на основании того, что ответ на 23-валентную вакцину слабее, чем на

13-валентную. С другой стороны, 23-валентная вакцина позволяет расширить иммунный ответ и усилить его.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе лечения, у которых выявлена клинически значимая анемия, **рекомендуется** проведение заместительной гемотрансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами крови [68]

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе лечения, у которых выявлена клинически значимая тромбоцитопения, **рекомендуется** проведение заместительной терапии тромбоконцентратом [69]

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

3.5. Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ **рекомендуется** оценка терапии по критериям IWCLL 2018 (см. раздел 7.3 данных рекомендаций) при терапии ограниченной длительности (не менее чем через 2 мес. после ее окончания), при непрерывной или поддерживающей терапии (не менее чем через 2 мес. после достижения максимального ответа) [12].

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

Комментарий: максимальный ответ определяется как ответ, который не становится лучше в течение последних 2 мес. терапии. Ингибиторы сигнального пути B-клеточного рецептора вызывают перераспределительный лимфоцитоз. Персистирующий лимфоцитоз при терапии ибрутинибом** не является признаком рефрактерности. Это состояние обозначается как частичный ответ с лимфоцитозом. Срок нормализации уровня лимфоцитов варьирует в разных исследованиях от 4 до 12 мес.; однако при применении ибрутиниба** лимфоцитоз может персистировать в течение 12 мес. и более, что не влияет на прогноз. У ряда пациентов уровень лимфоцитов никогда не возвращается к норме.

3.6 Обезболивание

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или симптоматическую терапию болевого синдрома в соответствии с существующими профильными рекомендациями [70,71].

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

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также при необходимости поддерживающая терапия для улучшения результатов лечения и качества жизни пациента [72].

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

Комментарии: специальных методов реабилитации при ХЛЛ/ЛМЛ не существует. Реабилитация пациентов с ХЛЛ должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

Реабилитация при возникновении осложнений заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

Поддерживающая терапия при необходимости проводится по месту жительства под наблюдением врача-гематолога или врача-онколога. Врач-гематолог или врач-онколог по месту жительства руководствуется рекомендациями, которые даны специалистами учреждения, проводившего лечение.

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

Методов профилактики ХЛЛ/ЛМЛ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический фактор или факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на протяжении всей жизни пациента (как в период лечения, так и вне его) **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-гематолога [12,16].

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

Комментарии: частота наблюдения пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ после завершения лечения законодательно не регламентирована. В течение 1-го года после завершения лечения пациент должен наблюдаваться у гематолога не реже 1 раза в 3 мес. Далее частота наблюдения устанавливается гематологом индивидуально в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента, осложнений проведенной терапии, достигнутого ответа на терапию, но не должна составлять менее 1 раза в год.

При диспансерном наблюдении кроме осмотра пациента и сбора анамнеза необходимо выполнять общий анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы, а также, если заболевание сопровождалось лимфаденопатией, инструментальное исследование периферических лимфатических узлов (УЗИ или КТ). Остальные методы обследования могут применяться по усмотрению гематолога.

- Пациентам, у которых проводилось/проводится лечение по поводу ХЛЛ/ЛМЛ, **рекомендуется** проведение регулярных плановых скрининговых обследований из-за повышенного риска развития вторых опухолей [73,74].

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

6. Организация оказания медицинской помощи

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

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

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

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

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

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

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

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

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

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается врачами-

гематологами с привлечением при необходимости других врачей-специалистов, при необходимости – с проведением консилиума. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

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

Показания к экстренной госпитализации:

1. Развитие тяжелой инфекции (необязательна госпитализация в гематологический стационар).
2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).
3. Развитие осложнений ХЛЛ, включая синдром Рихтера, симптоматическую лимфаденопатию и органомегалию с риском развития тяжелых осложнений, нейролейкемию, специфический плеврит и хилоторакс с признаками дыхательной недостаточности, паранеопластические и аутоиммунные синдромы, другие осложнения, угрожающие жизни.
4. Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к плановой госпитализации:

1. Проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по причине тяжести состояния, обусловленного опухолью, или по причине риска осложнений, связанных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями.
2. Обследование пациента, включающее биопсию и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.

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

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

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

7.1. Стадирование лимфомы из малых лимфоцитов

Стадирование ЛМЛ осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (табл. Г1.1) [13].

Таблица 7.1. Стадирование лимфом по Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение одной лимфатической зоны или структуры¹
Стадия II	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение 2 или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы; • локализованное в пределах 1 сегмента поражение 1 экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы
Стадия III	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы; • локализованное в пределах 1 сегмента поражение 1 экстралимфатического органа или ткани и его регионарных

¹ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

	лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение 1 или нескольких экстрамиофатических органов с поражением или без поражения лимфатических узлов; • изолированное поражение экстрамиофатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов; • поражение печени и/или костного мозга
Для всех стадий	
A	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие признаков B-стадии
B	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • температура тела выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления; • ночные профузные поты; • похудание на 10 % массы тела за последние 6 мес.
E	<p>Локализованное экстранодальное поражение (при I-II стадиях):</p> <ul style="list-style-type: none"> • локализованное поражение 1 экстрамиофатического органа или ткани в пределах 1 сегмента без поражения лимфатических узлов; • стадия I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани

7.2. Общая выживаемость пациентов в группах по МПИ

Таблица 7.2. Общая выживаемость пациентов в группах по МПИ

Группа риска	Балл	Число пациентов, абс. (%)	5-летняя ОВ, %
Низкая	0–1	340 (29)	93,2
Промежуточная	2–3	464 (39)	79,4
Высокая	4–6	326 (27)	63,6
Очень высокая	7–10	62 (5)	23,3

7.3. Оценка ответа на лечение при ХЛЛ

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по ХЛЛ (IWCLL) в 2018 г. (табл. 7.3) [12].

Таблица 7.3. Оценка ответа на лечение при хроническом лимфоцитарном лейкозе

Показатель	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Прогрессия
А. Параметры, характеризующие массу опухоли			
Лимфаденопатия	отсутствие узлов >1,5 см	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Гепатомегалия	Нет	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Сplenомегалия	Кранио-каудальный размер селезенки <13 см	Уменьшение $\geq 50\%$ от величины, на которую увеличена исходно	Увеличение $\geq 50\%$
Лимфоциты крови	$<4 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшение $\geq 50\%$ от исходного уровня	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного уровня
Костный мозг	Нормоклеточный, $<30\%$ лимфоцитов, нет нодулярного поражения	Уменьшение инфильтрации костного мозга на 50 %	—

Конституциональные симптомы	Нет	Любые	Любые
А. Параметры, характеризующие функцию костного мозга			
Тромбоциты	$>100 \times 10^9/\text{л}$	$> 100 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 50\%$ от исходного по причине ХЛЛ
Гемоглобин	$>110 \text{ г/л}$ (без трансфузий и эритропоэтинов)	$>110 \text{ г/л}$ или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 20 \text{ г/л}$ от исходного по причине ХЛЛ
Нейтрофилы	$>1,5 \times 10^9/\text{л}$	$>1,5 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $>50\%$ от исходного	–

Стабилизация заболевания устанавливается в ситуациях, не удовлетворяющих критериям ни частичной ремиссии, ни прогрессии.

7.4. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении ХЛЛ/ЛМЛ, частота инфекционных осложнений варьирует от 10 до 30%, она выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима. Важным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений, является нейтропения (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1000 \times 10^9/\text{л}$), а также длительность нейтропении – частота инфекций существенно возрастает при длительности нейтропении более 10 дней. Риск развития инфекций возрастает при нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов, при дефектах клеточного и гуморального иммунитета, повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III-IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК). Источником развития инфекции, как правило, является желудочно-кишечный тракт, когда активно происходит транслокация микроорганизмов со слизистой оболочки, поврежденной в результате химиотерапии. Другие основные входные ворота инфекции при нейтропении – ЦВК.

Инфекционные осложнения у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса. Ниже

представлен комплекс лабораторных исследований для диагностики инфекционных осложнений, а также подходы к их терапии, которые отличаются в зависимости от наличия/отсутствия нейтропении.

7.4.1 Этиология инфекционных осложнений

Этиологическая структура возбудителей у гематологических пациентов, в том числе, пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, разнообразна и включает бактерии, грибы (дрожжевые и плесневые), герпесвирусы. В первые 7-10 дней инфекционный процесс, как правило, бывает обусловлен бактериями, а по мере удлинения нейтропении возрастает риск возникновения инвазивного аспергиллеза [75]. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов - 7,4% [26]. Основными возбудителями сепсиса являются *Escherichia coli* (17,8%), коагулазонегативные стафилококки (17,4%), *Enterococcus* spp. (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%), *Klebsiella pneumoniae* (8,2%). В последние годы увеличилась детекция *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas maltophilia*, и они входят в число пяти ведущих грамотрицательных бактерий при инфекциях кровотока после *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P.aeruginosa*.

Основными механизмами устойчивости у энтеробактерий являются продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) – в 40-50% случаев, и детекция карбапенемаз, преимущественно у *K. pneumoniae* (10-30%). Устойчивость *P. aeruginosa* составляет к карбапенемам и колистину 40-50% и 29%, соответственно, штаммов *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам - 65-70% [76]. Среди грамположительных бактерий отмечена устойчивость *Enterococcus faecium* к ванкомицину (15%) [Клясова 2018]. Для грибов рода *Candida* характерно снижение доли *C. albicans* до 30% и широкое видовое разнообразие *Candida non-albicans* [26].

7.4.2 Клинические проявления инфекций

Для инфекций периода нейтропении/лейкопении характерными признаками являются

- скучность клинических проявлений;
- вероятность наличия одновременно разных возбудителей и разной локализации инфекционного процесса;
- возможность появления других возбудителей и другого по локализации инфекционного процесса по мере удлинения периода нейтропении.

Под лихорадкой подразумевают однократно зарегистрированное повышение

температуры тела $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, не связанное с другими причинами (реакции на трансфузии компонентов крови, на вводимые медикаменты, опухолевая лихорадка).

Существует обобщающий термин “фебрильная нейтропения”, включающий все случаи фебрильной температуры у пациентов с нейтропенией/лейкопенией. В 90-ые годы наиболее частым проявлением фебрильной нейтропении ($\approx 50\%$ случаев) являлась лихорадка неясной этиологии, к которой относят только повышение температуры без каких-либо других проявлений инфекции в период нейтропении [77]. Реже встречались клинически и микробиологически доказанные инфекции. К клинически доказанным относят случаи инфекции, которые удается верифицировать с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Наиболее частыми проявлениями клинически доказанных инфекций являются пневмония, инфекция мягких тканей, инфекция промежности (в т. ч. парапроктит). Микробиологическим подтверждением инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры. В последнее время возможности диагностики инфекционных осложнений существенно расширились как за счет внедрения новых и совершенствования ранее используемых методов, так и сокращения времени исследования благодаря введению в лабораторную практику автоматических анализаторов и новых технологий для идентификации микроорганизмов. В настоящее время у пациентов с острыми лейкозами преобладают клинически доказанные инфекции (44-47%), среди них пневмонии (23-35%) и инфекции кожи и мягких тканей (12-21%), реже регистрируют лихорадку неясной этиологии (29-39%), частота выделения микроорганизмов из кровотока составляет 17-24% [75,78].

7.4.3 Диагностика инфекционных осложнений.

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

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

При нейтропении ежедневно проводят тщательный осмотр пациента, который наряду с обычными терапевтическими стандартами обследования включает следующие подходы:

- активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности;
- ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта при нейтропении, особенно периодонта. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв;
- осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб (при лечении глюокортикоидами септикопиемические очаги могут быть при нормальной температуре тела);
- осмотр места установки венозного катетера;
- внимательная аускультация грудной клетки (жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии);
- тщательная пальпация живота (первые симптомы псевдомембранных колита — появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки).

Для микробиологического исследования крови используют автоматический анализатор для гемокультур. Проводят исследование у пациентов с температурой $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или наличии септикопиемических очагов на коже. Кровь берут одновременно из вены и из ЦВК или из двух разных вен в 2-4 флакона (аэробы/анаэробы), предназначенных для инкубирования в автоматическом анализаторе для гемокультур. На основании разницы во времени регистрации положительной гемокультуры, взятой одновременно из ЦВК и из вены может быть заподозрено инфицирование ЦВК. В этом случае положительная гемокультура, взятая из ЦВК, опережает на 2 часа и более положительную гемокультуру из вены. Кровь для микробиологического исследования проводят с максимальным соблюдением правил асептики, в каждый флакон вводят 10 мл крови пациента. Введение меньшего объема крови снижает вероятность получения положительной гемокультуры. При инфекции кровотока выделение коагулазонегативных стафилококков и *Corynebacterium* spp. должно быть подтверждено двумя положительными гемокультурами, поскольку эти микроорганизмы принадлежат к облигатной микрофлоре, и детекция их только в одном из двух флаконов расценивается как контаминация исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора).

Центральный венозный катетер (ЦВК) удаляют и направляют на микробиологическое исследование при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию (разница во времени детекции положительной гемокультуры, взятой одновременно из вены и из ЦВК), при выделении из гемокультуры дрожжевых или плесневых грибов, при переводе пациента из другого стационара с ЦВК (высокая вероятность инфицирования ЦВК). Для бактериологического исследования в лабораторию направляют асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5-6 см в стерильной емкости. Исследование ЦВК проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым подтверждением инфицирования ЦВК является выделение микроорганизмов в количестве ≥ 15 колониеобразующих единиц (КОЕ) при полуколичественном исследовании, или $\geq 10^3$ КОЕ/мл - при количественном исследовании.

При наличии признаков воспаления и отделяемого в месте установки ЦВК проводят микробиологическое исследование мазков из этой области. Исследуют мазки на наличие нетуберкулезных микобактерий, если изменения на коже в области ЦВК приобретают хронический характер. Не проводят рутинное исследование всех удаленных катетеров.

Показаниями для микробиологического исследования мочи являются клинические симптомы инфекции мочевыводящих путей, лейкоцитурия, температура более 5 дней в период нейтропении. Для микробиологического исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи, проводят исследования на наличие различных бактериальных патогенов, начиная с наиболее частых в гематологической практике (см. ниже). Бактериурия является диагностически значимой, если выделен один микроорганизм в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Микробиологическое исследование мочи повторяют на следующий день, если выделены два микрорганизма в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Повторное выделение тех же микроорганизмов, как в первом исследовании, подтверждает наличие инфекции мочевыводящих путей. В гематологии наиболее частыми возбудителями инфекции мочевыводящих путей в стационаре являются энтеробактерии, среди них *E. coli*, далее следуют *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*. Неоднократное выделение из мочи *Candida* spp. у пациентов с фебрильной нейтропенией может свидетельствовать о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза. Определяют чувствительность к антибиотикам всех микроорганизмов, выделенных в диагностически значимых количествах.

Показания к микроскопическому, микробиологическому и молекулярно-биологическому исследованию спинномозговой жидкости – наличие симптомов менингита, «мозговая» симптоматика на фоне фебрильной нейтропении, обнаружение очага (очагов) в головном мозге при компьютерной томографии/спиральной компьютерной томографии

(КТ/СКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) включает микроскопию, посев на бактерии и грибы, определение антигена *Cryptococcus* spp. (глюкороксиломаннан), определение антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) у пациентов с инвазивным аспергиллезом легких или околоносовых пазух, определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) герпесвирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), при наличии нейтрофильного цитоза – определение антигенов бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, стрептококки группы В), при наличии очагов в головном мозге – определение ДНК *Toxoplasma gondii* методом ПЦР (группу риска представляют реципиенты аллогенной ТГСК).

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

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки носоглотки проводят при наличии признаков стоматита (мукозита). Проводят культуральное исследование на грамотрицательные бактерии и дрожжевые грибы. При выделении грамотрицательных бактерий осуществляют идентификацию до вида, определение чувствительности к антибиотикам, детекцию продукции β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у энтеробактерий, постановку теста modified carbenem inactivation method (mCIM) или carbenem inactivation method (CIM) для определения продукции карбапенемаз среди карбапенемоустойчивых энтеробактерий и *P. aeruginosa*, определение групп карбапенемаз методом ПЦР при положительном teste mCIM (или CIM). При выделении дрожжевых грибов со слизистой оболочки ротоглотки проводят только идентификацию до вида.

Микробиологическое исследование соскоба или биоптата со слизистой оболочки пищевода проводят при клинической картине эзофагита, боли по ходу пищевода. Во время эзофагоскопии проводят соскоб со слизистой оболочки пищевода (браш-метод при нейтропении) или биопсию (вне нейтропении и тромбоцитопении). Проводят

культуральное исследование на бактерии и дрожжевые грибы, определение ДНК герпесвирусов (ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса) методом ПЦР, идентификацию и определение чувствительности всех выделенных микроорганизмов, гистологическое исследование (с иммуногистохимическим исследованием при необходимости).

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

Исследование показано:

- при инфекции промежности, воспалении или повреждении слизистой прямой кишки (трещина, парапроктит и др.);
- у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией длительностью от 4-5 дней и отсутствием диагностически значимых результатов исследований;
- в качестве скрининга в группе высокого риска развития инфекций у пациентов острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного костного мозга при поступлении в стационар, затем каждые 7 дней до восстановления гранулоцитов в крови или лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$;

С учетом выделенных микроорганизмов может быть проведена коррекция антимикробной терапии при отсутствии диагностически значимых результатов исследований из клинически значимых образцов у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией. Обращают внимание на выделение полирезистентных грамотрицательных бактерий – *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, энтеробактерий с продукцией БЛРС или карбапенемаз,

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

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

Микробиологическое исследование биоптатов / соскобов / отделяемого пораженных участков кожи проводят при наличии септикопиемических очагов кожи (инфилтраты в дерме любых размеров, возникшие при гипертермии) или других образований на коже. Проводят гистологическое и микробиологическое (культуральное) исследование на наличие бактерий, грибов, туберкуляза; микроскопическое исследование с окраской по Граму, Цилю-Нильсену, калькофлюором белым.

Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) проводят при наличии

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

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

Исследование антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в сыворотке крови, в жидкости БАЛ, в СМЖ показано в следующих клинических ситуациях:

- мониторинг в период нейтропении у пациентов острыми миелоидными лейкозами и у реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток, если не проводится профилактики противогрибковыми препаратами, активными в отношении плесневых грибов;
- у пациентов с факторами риска (длительность нейтропении от 10 дней и более, применение глюкокортикоидов, флударабина) и радиологическими признаками, характерными для инвазивного аспергиллеза, в период нейтропении.
- при клинико-радиологических признаках, подозрительных в отношении инвазивного аспергиллеза, независимо от нейтропении.

Исследование проводят не менее двух раз в течение 5 дней. Антиген *Aspergillus* исследуют до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов. Тест включен в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза. Положительные значения индекса оптической плотности определения антигена *Aspergillus* в сыворотке крови: $\geq 0,5$, в жидкости БАЛ: $\geq 1,0$, в СМЖ: $\geq 1,0$ [79].

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

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

дней) персистирующей температурой.

Образец для исследования – кровь. Результат исследования считается положительным при следующих значениях: антиген *Candida* (маннан) ≥ 125 пг/мл; антитела *Candida* (антиманнан) ≥ 10 МЕ/мл. Тест не включен в критерии диагностики инвазивного кандидоза. Тест имеет высокое отрицательное прогностическое значение. При положительных значениях нельзя исключить наличие инвазивного кандидоза. Чувствительность и специфичность составляют около 50–60%. У пациентов с колонизацией слизистых оболочек *Candida* spp могут быть положительные значения антиманнана.

Определение антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннан) выполняется при подозрении на инфекцию, вызванную криптококком, у пациентов с факторами риска (Т-клеточный иммунодефицит) возникновения этой инфекции. Группу риска в том числе составляют пациенты, получающие лечение глюкокортикоидами, флударабином, и др. Определяют антиген в СМЖ, в крови, жидкости БАЛ, моче. Тест включен в критерии диагностики инвазивного криптоккоза. Исследование проводят с помощью латекс-теста (качественный анализ).

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

Показаниями к проведению КТ/СКТ органов грудной полости являются:

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

КТ/СКТ во всех случаях без проводят без предварительной рентгенографии грудной клетки. Рентгенография органов грудной клетки относится к малоинформационным методам исследования у гематологических пациентов, предпочтительно для диагностики инфекционных осложнений применять КТ/СКТ.

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

- сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°C), особенно у больных вне лейкопении (для диагностики гепатолиенального кандидоза);
- при диагностированном аспергиллезе легких или мукормикозе (для исключения диссеминации);

- для контроля выявленных ранее изменений.

При диагностике гепатолиенального кандидоза контрольное исследование проводят не ранее чем через 1 мес терапии системными противогрибковыми препаратами, вне лейкопении.

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

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

Эхокардиография (ЭхоКГ), включая чрезпищеводную ЭхоКГ

Проводится для исключения бактериального эндокардита, особенно в случае:

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

Чрезпищеводную ЭхоКГ назначают при сохраняющейся гипертермии и отрицательных результатах ЭхоКГ.

В табл. 7.4.1 суммированы диагностические исследования у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

Таблица 7.4.1. Показания к проведению диагностических исследований у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

Показания	Исследование
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, впервые возникшая	Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена)
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 5 дней и лейкопения	Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю Микробиологическое исследование мочи Ректальный мазок КТВР легких
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении	УЗИ брюшной полости Определение антигена <i>Candida</i> (маннан) и антител <i>Candida</i> (антиманнан) в крови КТВР или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ

Катетер-ассоциированная инфекция	Взятие одновременно крови из вены и из ЦВК для микробиологического исследования Положительная гемокультура из ЦВК получена раньше на 2 часа и более чем из вены – удаление ЦВК ввиду высокой вероятности его инфицирования
Ожидаемая нейтропения (лейкопения) >10 дней	Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> 2 раза в неделю
Стоматит	Мазок со слизистой ротовой полости
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$) Исследование - соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия
Некроз слизистой оболочки носового хода	Мазок со слизистой оболочки носа
Гайморит	Исследование содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции
Симптомы инфекции мочевыводящих путей Лейкоцитурия	Микробиологическое исследование мочи
Пневмония	КТВР легких Бронхоальвеолярный лаваж после КТВР легких Полное исследование жидкости БАЛ (микроскопия, микробиологическое исследование на бактерии и грибы, определение галактоманнана, флюоресцентная микроскопия на <i>P. jirovecii</i> , определение ДНК вирусов, <i>P. jirovecii</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>) Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i>
Симптомы менингита «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция Полное исследование СМЖ (см. текст), включая исследование на антиген <i>Cryptococcus</i> (глюкуроноксиломаннан)
Диарея	Исследование кала на токсин <i>C. difficile</i>
Парапроктит Трещина в области прямой	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки

кишки	
Образования (инфилтраты) на коже	Биопсия Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата

7.4.4. Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа

В первые сутки, как правило, единственным симптомом инфекционного осложнения бывает лишь повышение температуры тела, а информацию о бактериемии или пневмонии у больных с нейтропенией удается получить не раньше, чем на второй день инфекционного эпизода. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у гематологических пациентов с фебрильной нейтропенией, особенно из группы риска, куда относятся пациенты с ХЛЛ/ЛМЛ (онкогематология, иммунодефицитные состояния) является эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов, когда их применяют при первых признаках инфекции, при лихорадке до идентификации возбудителей инфекции. В то же время эмпирический подход к назначению антибиотиков является относительным, поскольку выбор антимикробных препаратов определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей и их антибиотикочувствительностью.

Показанием к назначению антибактериальных препаратов является повышение температуры $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) **или** наличие очага инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.) вне зависимости от показателей температуры.

При фебрильной нейтропении в 1-й линии назначают внутривенно антибиотик с активностью против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку - пиперациллин/тазобактам (4,5 г x 3 раза) или цефоперазон/сульбактам (4 г x 2 раза). В клиниках с низкой частотой детекции энтеробактерий с продукцией БЛРС допустимо назначение цефепима (2 г x 2 раза) или цефтазидима (2 г x 3 раза). Препарат выбора для беременных с заболеваниями системы крови – цефепим. При неэффективности и отсутствии информативных микробиологических исследований проводят замену антибиотиков 1-й линии на антипсевдомонадный карбапенемом (имипенем, меропенем или дорипенем). В 1-й линии терапии фебрильной нейтропении не назначают цефтриаксон, цефоперазон, фторхинолоны.

Показаниями к назначению антипсевдомонадных карбапенемов (имипенема/циластатина, меропенема, дорипенема) в 1-й линии фебрильной нейтропении

являются септический шок; пневмония с дыхательной недостаточностью.

Модификацию противомикробной терапии проводят на основании клинических симптомов, инструментальных и микробиологических исследований. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отрицательной гемокультурой при модификации учитывают чувствительность грамотрицательных бактерий, колонизирующих слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. При неэффективности карбапенемов и сохранении нейтропении добавляют противогрибковые препараты – эхинокандин (каспофунгин, микафунгин или анидулафунгин), вориконазол, амфотерицин В; орофарингеальном кандидозе и эзофагите - флуконазол.

7.4.5 Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов проводят на 4-7-й дни персистирующей фебрильной нейтропении в группе высокого риска возникновения инвазивных микозов (пациенты с острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом, реципиенты аллогенных ТГСК, агрессивными лимфомами, при длительной терапии глюкортикоидами и др.), при условии отсутствия у них других клинических симптомов, а также радиологических и лабораторных данных за иную инфекцию или другой инвазивный микоз. Препарат выбора – касофунгин (в 1-й день 70 мг, далее по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки), микафунгин (100 мг один раз в сутки внутривенно), анидулафунгин (в 1-й день 200 мг, далее по 100 мг 1 раз в сутки, внутривенно); альтернативные – вориконазол (в 1-й день по 6мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки), амфотерицин В (0,8—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки), липидные формы амфотерицина В (3 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки). Как правило, температура нормализуется в течение первых трех дней применения антимикотиков, и общая длительность применения противогрибковых препаратов составляет 10-14 дней.

7.4.6 Превентивная терапия инвазивного микоза

Показаниями к превентивному назначению противогрибковых препаратов являются пневмония с радиологическими признаками, нехарактерными для инвазивного аспергиллеза, которая сохраняется или прогрессирует на фоне применения антибиотиков у пациентов с факторами риска возникновения инвазивного аспергиллеза (нейтропения от 10 дней и более) или при положительном результате определения антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в крови в отсутствие пневмонии. Превентивное назначение противогрибковых препаратов проводят пациентам, входящим в группу высокого риска возникновения инвазивного

аспергиллеза (острый лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, реципиенты аллогенных СГК).

Лечение включает назначение вориконазола, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

7.4.7 Лечение микробиологически подтвержденных инфекций

Грамотрицательные возбудители

Энтеробактерии с продукцией БЛРС, *Enterobacter spp*

Препарат выбора – антипсевдомонадный карбапенем (имипенем, меропенем или дорипенем). вне нейтропении, особенно при инфекции мочевыводящих путей, может быть использован эртапенем. Назначение карбапенемов в стандартных дозах.

Энтеробактерии с продукцией карбапенемаз

Лечение проводят сочетанием антибиотиков согласно чувствительности. Препарат выбора при детекции карбапенемаз групп КРС, ОХА-48 - цефтазидим-авибактам (2,5 г каждые 8 часов, введение в течение 2 часов), при детекции металлоферментов (NDM) – сочетание цефтазидима-авибактама с азtreонамом (по 2 г 3 раза в сутки). Препараты, используемые в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями представлены в таблице 2. Тигециклин имеет низкие концентрации в крови и в моче, проявляет бактериостатическое действие, не относится к препаратам выбора при инфекциях кровотока. При инфекциях кровотока назначают тигециклин только при отсутствии других опций в лечении.

Таблица 7.4.2. Дозы антибиотиков, рекомендуемые для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз

Препарат	Доза
Цефтазидим-авибактам	2,5 г каждые 8 часов, длительность инфузии 2 часа
Меропенем	2 г каждые 8 часов пролонгированная инфузия в течение 3х часов
Имипенем	1 г каждые 8 часов
Дорипенем	1 г каждые 8 часов, продленная инфузия (4 часа)
Эртапенем	1 г каждые 24 часа или 1г каждые 12 час Используют в режиме “два карбапенема” при отсутствии других опций

Колистин	Нагрузочная доза 9 млн МЕ, в первый день, однократно, далее по 4,5 млн МЕ каждые 12 час Ингаляции 1-3 млн МЕ каждые 8 часов
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2-2,5 мг/кг, далее 1,25-1,5 мг/кг каждые 12 час
Тигециклин	Первая доза 100 мг, далее каждые 12 часов по 50 мг
Гентамицин, тобрамицин	5-7 мг/кг/сутки, введение в течение 1 часа
Амикацин	15-20 мг/кг/сутки, введение в течение 1 часа
Фосфомицин	По 4 г каждые 6 час или по 8 г каждые 8 час (суммарно 16-24 г)
Азtreонам	2 г каждые 8 часов

Pseudomonas aeruginosa

Выбор антибиотиков проводится согласно чувствительности выделенных штаммов. Лечение проводят сочетанием антибиотиков. При инфекциях кровотока, вызванных *P. aeruginosa*, часто наблюдается диссеминация в легких, и в этих случаях необходимо использовать антибиотики, для которых характерна высокая концентрация в легких. Такими параметрами обладает цефтолозан-тазобактам, который активен против карбапенем-резистентных *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз [80]. Препараты для лечения представлены в таблице 3.

Таблица 7.4.3. Лечение инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

Препарат	Доза
Цефтолозан/тазобактам	1,5 или 3 г каждые 8 часов, инфузия в течение 1 часа (при пневмонии по 3 г x 3 раза)
Цефтазидим	Нагрузочная доза 1-2 г, затем 6 г/сут, непрерывная инфузии в течение 24 ч
Цефепим	Нагрузочная доза 15 мг/кг в течение 30 мин, затем 6 г/сут посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Пиперациллин/тазобактам	Нагрузочная доза 2,25 г затем 16,2 г/сут посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Цефтазидим/авибактам	2,5 г каждые 8 часов, продленная инфузия в течение 2 часов
Азtreонам	Нагрузочная доза 1-2 г, затем 6 г/сут посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов

Дорипенем	1 г каждые 8 часов, инфузия в течение 4 часов
Меропенем	Нагрузочная доза 1-2 г, затем по 2 г каждые 8 часов, продленная инфузия в течение 3 часов
Имипенем	1 г каждые 6-8 часов, в/в
Фосфомицин	Нагрузочная доза 2-4 г, затем по 16-24 г посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Колистин	Нагрузочная доза 6-9 млн МЕ, затем по 4,5 млн МЕ каждые 12 часов
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2-2,5 мг/кг, инфузия в течение 2 часов, далее по 1,25-1,5 мг/кг каждые 12 часов, инфузия в течение 1 часа
Ципрофлоксацин	400 мг каждые 8 часов, инфузия в течение 30-60 минут
Левофлоксацин	500 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 50-60 минут
Тобрамицин	8 мг/кг 1 раз/сут, инфузия в течение 60 мин
Амикацин	25 мг/кг 1 раз/сут, инфузия в течение 60 минут

Acinetobacter baumannii

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

Stenotrophomonas maltophilia

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

Грамположительные возбудители

Коагулазонегативные стафилококки

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

Enterococcus spp.

У гематологических пациентов в основном вызывают инфекции кровотока, далее следуют инфекции мочевыводящих путей, редко – эндокардиты. Штаммы *E. faecium* (70%) преобладают над *E. faecalis* (30%). Препарат выбора в лечении инфекций, вызванных *E. faecalis* - ампициллин (97% чувствительные). Антибиотикорезистентность более высокая среди *E. faecium* - около 15% устойчивые к ванкомицину. При выделении ванкомицин-

резистентных *E. faecium* из гемокультуры препаратами выбора являются даптомицин (доза 10-12 мг/кг/сутки), линезолид.

Staphylococcus aureus

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

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

Таблица 7.4.4. Лечение инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecium*

Микроорганизм	Препарат	Доза
<i>S. aureus</i> , чувствительные к оксациллину	Оксациллин	1-2 г каждые 4 часа, в/в
	Цефазолин	1-2 г каждые 8 часов (максимальная доза 12 г/сут), в/в
	Цефтаролин	600 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 5-60 минут
	Ванкомицин	Нагрузочная доза 25-30 мг/кг, затем 15-20 мг/кг каждые 8-12 часов (разовая доза не должна превышать 2 г), инфузия в течение 1,5-2 часов
<i>S. aureus</i> , устойчивые к оксациллину	Ванкомицин	Нагрузочная доза 25-30 мг/кг, затем 15-20 мг/кг каждые 8-12 часов (разовая доза не должна превышать 2 г), инфузия в течение 1,5-2 часов (не рекомендован к назначению при инфекциях, вызванных <i>S. aureus</i> с МПК ванкомицина > 1 мкг/мл ввиду низкой клинической эффективности)
	Линезолид	600 мг каждые 12 часов, в/в или внутрь
	Тедизолид	200 мг каждые 24 часа, внутрь или в/в инфузия в течение 1 часа (не применяют для лечения инфекций кровотока и пневмонии)

	Даптомицин	10-12 мг/кг каждые 24 часа, инфузия в течение 30 минут (препарат не применяют для лечения пневмонии)
	Телаванцин	10 мг/кг каждые 24 часа, инфузия в течение 1 часа
	Далбаванцин	1000 мг, инфузия в течение 30 мин, затем через неделю 500мг , инфузия в течение 30 мин
	Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 часов (не показан для лечения инфекций кровотока), в/в (применяют при интрабоминальной инфекции, при инфекции кожи и мягких тканей)
	Цефтаролин	600 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 5-60 минут
<i>E. faecium</i> , чувствительные к ванкомицину	Ванкомицин	Нагрузочная доза 25-30 мг/кг, затем 15-20 мг/кг каждые 8-12 часов, (разовая доза не должна превышать 2 г), инфузия в течение 1,5-2 часов
<i>E. faecium</i> , устойчивые к ванкомицину	Даптомицин	10-12 мг/кг каждые 24 часа, инфузия в течение 30 мин
	Линезолид	600 мг каждые 12 часов, в/в или внутрь (следует применять при инфекциях, вызванных штаммами с МПК даптомицина > 4 мкг/мл)
	Тедизолид	200 мг каждые 24 часа, внутрь или в/в инфузия в течение 1 часа (не применяют в лечении инфекций кровотока и пневмонии)
	Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 часов (не показан для лечения инфекций кровотока, инфекций мочевыводящих путей)

Отдельные инфекции, требующие особого лечения, у иммунокомпрометированных больных.

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes (*L. monocytogenes*) вызывают инфекции кровотока и менингоэнцефалит. Инфекция возникает преимущественно у больных с нарушениями Т-клеточного звена иммунитета [81]. Характерным является стремительное развитие инфекции – в течение 2-3 часов изменяется клиническая картина: возникает нарушение сознания вплоть до комы, определяются ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. Препарат выбора для лечения инфекции, вызванной *L. monocytogenes*, ампициллин по 2 г внутривенно 6 раз в сутки, при менингоэнцефалите – в сочетание с гентамицином 5мг/кг/сутки, внутривенно. Больным с нейтропенией и инфекцией ЦНС дополнительно назначают меропенем по 2 г x 3 раза. Меропенем отменяют при восстановлении гранулоцитов и продолжают лечение сочетанием ампициллина с гентамицином. Альтернативный препарат - триметоприм/сульфаметоксазол (расчет дозы по триметоприму 15 мг/кг в сутки, дозу разделяют на 3 приема). Такая доза используется у больных с вовлечением и без вовлечения ЦНС в инфекционный процесс. Длительность лечения инфекции без вовлечения ЦНС составляет 14 дней, менингита - 21 день, энцефалита или абсцессов в головном мозге - от 6 недель и более, эндокардита - 4-6 недель. При инфекции ЦНС отмену антибиотиков выполняют только при полной регрессии изменений в головном мозге.

Legionella pneumophila

Legionella pneumophila (*L. pneumophila*) являются грамотрицательным бактериями, вызывают пневмонии. Препараты выбора для лечения *L. pneumophila* – моксифлоксацин (400 мг 1 раз в сутки) или левофлоксацин (500 мг - 750 мг 1 раз в сутки) или азитромицин (500 мг 1 раз в сутки), альтернативный препарат - ципрофлоксацин (400 мг внутривенно 3 раза в сутки или 750 мг внутрь 2 раза в сутки), при тяжелом течении - сочетание фторхинолона с тигециклином (1-е введение 100 мг, далее по 50 мг каждые 12 часов). Длительность лечения составляет от 8 до 21 дня, при тяжелом течении и у реципиентов аллогенных ТГСК – более продолжительный период.

Clostridiooides difficile

Факторами патогенности *Clostridiooides difficile* (*C. difficile*) являются токсины А и В [82]. Токсин А — энтеротоксин, нарушает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Токсин В — цитотоксин, оказывает цитопатический эффект, сильнее токсина А в 1000 раз, наличие его является обязательным для развития инфекции. Около 10% штаммов *C. difficile* продуцируют бинарный токсин. Штаммы *C. difficile*, не

продуцирующие токсины, не являются патогенными. Клиническими проявлениями инфекции, вызванной *C. difficile*, являются диарея, ассоциированная с *C. difficile* (наличие диареи + положительный токсин *C. difficile* в кале), псевдомембранозный колит (эндоскопическая диагностика). Лечение диареи, обусловленной *C. difficile* включает, помимо назначения антибиотиков, отмену, по-возможности, или/и сокращение числа используемых антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы [80]. При нетяжелом течении инфекции (диарея, температура, боль в животе) - метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки перорально или внутривенно, при тяжелом течении (повышение уровня креатинина на 50% и более от исходного значения, снижение уровня альбумина) – ванкомицин по 125 мг 4 раза в день перорально или введение в зонд, оро – или назогастральный, при рефрактерном течении - используют сочетание метронидазола с ванкомицином (метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки внутривенно, ванкомицин по 500 мг 4 раза в день через оро- или назогастральный зонд). Длительность лечения составляет 10-14 дней.

7.4.8 Назначение антибиотиков в зависимости от локализации инфекции

Мукозит. Гингивит

Чаще обусловлен грибами рода *Candida* и герпес-вирусами, реже грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, бактериями порядка Enterobacterales). Лечение согласно выделенным микроорганизмам. При мукозите III-IV степени - ванкомицин, или даптомицин, или линезолид ввиду высокой вероятности развития сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*.

Пневмония

При стабильной ситуации выполняют БАЛ и дальнейшую модификацию антимикробной терапии осуществляют по результатам микробиологического исследования. При нестабильном соматическом состоянии или невозможности выполнения БАЛ назначают карбапенем (меропенем или имипенем/циластин или дорипенем) и отменяют антибиотики первого этапа у больных с фебрильной нейтропенией. Вориконазол добавляют к лечению при пневмонии, резистентной к лечению антибиотиками, больным с нейтропенией от 10 дней и более или при лечении глюкокортикоидами, при условии, что не выявлены другие потенциальные возбудители пневмонии. Вориконазол назначают внутривенно, в 1-й день по 6 мг/кг 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, прием таблеток натощак или через 1 час после еды.

Инфекция перианальной области (парапроктит, обострение геморроя и другие)

Диагностику и тактику лечения перианальной области – см. ниже в настоящей главе. Схемы антимикробной терапии включают препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий (цефоперазон/сульбактам + амикацин, или цефепим + амикацин + метронидазол или антипсевдомонадный карбапенем). При неэффективности добавляют антибиотики, активные против грамположительных бактерий (ванкомицин или телаванцин или линезолид или тедизолид или даптомицин), при выделении *Candida* spp. из ректального мазка – флуконазол (400 мг в/в 1 раз в сутки).

7.4.9 Критерии прекращения противомикробной терапии

При лихорадке неясной этиологии в период нейтропении/лейкопении антибиотики отменяют через 72 часа, если у пациента не было эпизода нестабильной гемодинамики в данный эпизод инфекции и нормальная температура отмечается в течение 48 ч.

При клинически и микробиологически доказанной инфекции длительность применения антибиотиков составляет не менее 7 дней, при соблюдении условий, что нормальная температура наблюдается не менее 4-х дней, очаги инфекции полностью регрессировали, достигнута (или предполагается) микробиологическая эрадикация возбудителя подтвержденной инфекции. После отмены антибиотиков продолжают наблюдение пациента с нейтропенией/лейкопенией в течение последующих 24-48 ч, и в случае появления температуры вновь назначают антибиотики.

7.4.10 Лечение пациентов в амбулаторных условиях

Амбулаторное лечение инфекционных осложнений в период нейтропении/лейкопении проводят в большинстве случаев при условии, что ожидаемая длительность ее не будет превышать 5-10 дней и единственный симптом инфекции – температура менее 39,0°C; при этом нет значимых изменений в легких по данным радиологических исследований; отсутствует артериальная гипотензия и дыхательная недостаточность; нет клиники декомпенсации хронических заболеваний легких и сахарного диабета; нет нарушения сознания; отсутствует кровотечение; на предыдущих курсах химиотерапии не было инвазивного аспергиллеза. При ухудшении состояния больной должен быть экстренно госпитализирован в стационар в любое время суток.

Амбулаторно назначают сочетание амоксициллина/claveulanата (625 мг внутрь 3 раза в сутки) с ципрофлоксацином (0,5 г внутрь 2 раза в сутки) или левофлоксацин (по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки) или моксифлоксацин (0,4 г внутрь 1 раз в сутки).

7.4.11 Перианальная инфекция

Перианальная инфекция чаще встречается при нейтропении, которая существенным образом меняет клинику и течение инфекционных процессов, формирование воспалительных изменений в тканях может быть отсроченным и иметь атипичные формы; так, формирование абсцессов в условиях нейтропении происходит редко, изменения в тканях могут представлять собой воспалительные инфильтраты и некрозы. Кроме того, нейтропения определяет возможность для появления дополнительных механизмов инфицирования – распространения микроорганизмов в ткани и кровоток со слизистой кишечника, через повреждения кожи анального канала и перианальной области. Поэтому в условиях нейтропении частыми источниками инфицирования парапректальной клетчатки становятся анальные трещины, язвы, эрозивные проктиты, дерматиты и другие процессы, нарушающие барьерную функцию кожи и слизистой. Опасность перианальной инфекции на фоне нейтропении обусловлена высокой (до 30%) вероятностью сепсиса.

Клиническая картина.

Признаками перианальной инфекции обычно являются аноректальная боль и лихорадка. Оценка характера изменений в тканях является основой для выбора тактики лечения.

Диагностика.

1. Осмотр колопроктолога (первичный и повторно в динамике)
2. МРТ органов малого таза.
3. КТ/СКТ органов малого таза
4. Бактериологическое исследование

Диагноз перианальной инфекции устанавливается клинически на основании симптомов, характеризующих воспаление: перианальная боль, эритема, скопление жидкости или образование свища. При обследовании пациентов с нейтропенией важно учитывать, что инвазивные диагностические процедуры (ректальное исследование и ректоскопии) у этой категории больных связаны с опасностью диссеминации инфекции в ткани и кровоток. Если диагноз перианальной инфекции сомнителен у пациента с перианальной болью и недостаточностью клинических признаков, проводится визуализация с помощью МРТ или КТ/СКТ органов малого таза. МРТ признаками перианальной инфекции является наличие полостей в парапректальной клетчатке, скоплений жидкости, дефектов стенки прямой кишки и свищевых ходов. У больных с нейтропенией при наличии клинических данных достаточным МРТ-признаком перианальной инфекции является наличие отека парапректальной клетчатки. Для выявления характера микрофлоры, назначения и модификации антибактериальной терапии проводят микробиологическое,

молекулярное и др. исследования мазков со слизистой прямой кишки, отделяемого свища, поверхности раны, сокоба кожи перианальной области.

Лечение

1. Антибактериальная терапия (см. выше)
2. Хирургическое пособие

Для пациентов страдающих нейтропенией или иной формой иммуносупрессии, аноректальные инфекции рассматриваются как состояние, требующее неотложного лечения с помощью антибиотиков, что позволяет остановить развитие аноректальной инфекции и сепсиса. Показано применение на первом этапе антимикробных препаратов, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, введение антимикробных препаратов проводится только внутрь и внутривенно.

Показанием к операции является формирование абсцесса или некроза. Выполняют дренирование полостей, некрэктомию. В ряде случаев (флегмона таза, свищи 3-4 степени сложности) оперативное дренирование сочетают с наложением отводящей колостомы. Хирургическое вмешательство должно быть проведено на фоне антибактериальной терапии под общим обезболиванием. Антибактериальная терапия должна быть продолжена в послеоперационном периоде до исчезновения признаков инфекции.

Пациенты с абсолютным количеством нейтрофилов более $1000 \times 10^9 / \text{л}$ имеют более высокие показатели излечения при хирургическом дренировании, пациенты с более низким количеством нейтрофилов и / или отсутствием флюктуации более успешно лечатся применением только антибиотиков.

Прогноз при перианальной инфекции зависит от клинической ситуации. Показатель летальности непосредственно связанный с перианальными инфекционными осложнениями среди онкогематологических пациентов при адекватных подходах составляет менее 5%.

7.5 Диагностика и лечение вирусных инфекций у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ

7.5.1 Общие сведения.

Герпесвирусные инфекции наиболее часто диагностируют у гематологических пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе, при ХЛЛ/ЛМЛ. Также высока частота герпесвирусных инфекций после применения ТГСК для лечения пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ. Для диагностики герпесвирусных инфекций проводят комплекс необходимых инструментальных исследований для получения материала – исследование полости рта, промежности, влагалища, прямой кишки, эзофагогастродуоденоскопия,

бронхоальвеолярный лаваж, люмбальная пункция, пункция/биопсия ткани/очага поражения любой локализации, выявленных при УЗИ, КТ/СКТ, МРТ органов и полостей, или физикально (везикулы, “корочки” с везикул), сыворотка крови, и др.

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

HSV вызывают у пациентов ХЛЛ/ЛМЛ прежде всего повреждение слизистых оболочек (мукозиты), чаще HSV 1 тип. Мукозиты, вызванные HSV, являются, как правило, проявлением реактивации латентной вирусной инфекции во время курсов полихимиотерапии (ПХТ) и у реципиентов ТГСК. При реактивации HSV орофарингеальные дефекты на слизистой оболочке возникают у 85-90%, в области промежности (генитальный герпес) – у 10-15% больных. Другая манифестация реактивации HSV – это эзофагит (10%). К редким проявлениям относят пневмонию (2-3% при отсутствии профилактики), гепатиты, менингит, энцефалит [83].

Диагностика

Серологические тесты (выявление антител в крови, биологических жидкостях) проводят до индукционного курса ПХТ и перед ТГСК с целью выявления серопозитивных пациентов [83].

Для диагностики инфекции необходимо выявление вирусного генома при молекулярно-биологическом исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследуемые образцы – сыворотка крови, отделяемой со слизистой ротовоглотки (при наличии признаков мукозита) или со слизистой пищевода, аспираты и биоптаты слизистых и органов [83].

Лечение

Назначают ацикловир в дозе 250 мг/м² или 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 7-10 дней [83]. При нетяжелых мукозитах проводят лечение пероральной формой препаратов-ацикловир по 200 и 5 раз или по 400 мг 5 раз в сутки, валацикловир – по 500 мг x 2 раза, фамцикловир по 500 мг 2 раза в течение 10 дней. При пневмонии или менингите используют высокие дозы ацикловира внутривенно 500 мг/м² или 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 14-21 дня [83].

Длительный прием ацикловира редко приводит к развитию резистентности. Резистентность к ацикловиру является следствием длительной реактивации HSV. В этих случаях назначают фоскарнет внутривенно 60 мг/кг каждые 12 час или 40 мг/кг каждые 8 час в течение 7-21 дня или до ликвидации симптомов инфекции [83].

7.5.3 Герпес зостер вирус (Herpes zoster virus, HZV)

Гематологические пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями, в частности, с ХЛЛ/ЛМЛ, составляют группу повышенного риска возникновения инфекции, вызванной HZV, независимо от этапа лечения / наблюдения пациента.

Инфекция, вызванная HZV, характеризуется поражением межпозвоночных ганглиев, множественными высыпаниями на коже по ходу вовлеченных в процесс нервов, часто сопровождающимися сильными болями, возможно развитие энцефалита, гепатита, пневмонии. Описаны случаи локализации боли в эпигастральной области, абдоминальные с развитием паралитической кишечной непроходимости.

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

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

7.5.4 Цитомегаловирус (Cytomegalovirus, CMV)

CMV остается частым осложнением при ХЛЛ/ЛМЛ и может быть причиной угнетения костно-мозгового кровообращения. Виремия при ХЛЛ/ЛМЛ достигает 13,6%. Также высока частота CMV при проведении ТГСК. Выделяют CMV-инфекцию и CMV-заболевание. При CMV-инфекции определяется виремия и температура в сочетании или без подавления костно-мозгового кроветворения. В случае CMV-заболевания вирус определяется в биоптате или из образцов, полученных в ходе инвазивных вмешательств (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, СМЖ), с наличием симптомов, ассоциированных с локализацией мест получения образцов исследования. Наряду с пневмонией, энцефалитом, ретинитом может развиться CMV-гастроинтестинальное заболевание, диагностика которого является наиболее трудной [84].

Диагностика

Для диагностики инфекции или заболевания используют молекулярно-биологическое исследование на цитомегаловирус, включая количественное исследование методом ПЦР [84]. Всем реципиентам аллогенной ТГСК следует до ТГСК определить наличие антител CMV, затем проводить мониторинг определения ДНК CMV не реже чем 1

раз в неделю. Длительность мониторинга составляет не менее 100 дней. Удлинение мониторинга рекомендовано у реципиентов с острой или хронической РТПХ, имевших CMV инфекцию в раннем периоде ТГСК, а также у реципиентов после несовместимой или неродственной ТГСК.

Лечение

Препаратором 1й линии является ганцикловир (внутривенно, 10 мг/кг/сутки, дозу разделяют на два приема) [84]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не менее 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [84].

7.5.5 Вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus – EBV)

Проявления EBV-инфекции могут быть в виде инфекционного мононуклеоза, хронической EBV-инфекции, EBV-ассоциированной опухоли. В некоторых случаях проявлением реактивации бывает энцефалит, пневмония и гепатит. Частота EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания составляет у реципиентов аутологичных ТГСК около 0, 07%, аллогенных ТГСК – 0,45-4%; наиболее высокий показатель после гаплоидентичной ТГСК (до 25%) и после деплении Т-клеток (12-29%). Реципиенты после неродственной или частично совместимой ТГСК или после деплении Т-клеток составляют группу риска в отношении развития EBV ассоциированной опухоли [83].

Диагностика – детекция ДНК EBV методом ПЦР (количественный метод). Мониторинг ДНК EBV в группе высокого риска (аллогенная ТГСК) необходимо проводить еженедельно в течение 3х месяцев после ТГСК, более продолжительный период – при хронической РТПХ, после гаплоидентичной ТГСК, а также среди пациентов с ранней реактивацией EBV.

Лечение EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания проводят ритуксимабом [83]. Антивирусные препараты и иммуноглобулин не рекомендованы для лечения.

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

Среди HHV6 выделяют тип А и тип В. Реактивация вируса может приводить к развитию энцефалита, угнетению костно-мозгового кроветворения, пневмонии, быть причиной диареи. Энцефалит, вызванный HHV6, является редким проявлением инфекции, описаны случаи при неродственной ТГСК. В СМЖ пациентов с энцефалитом HHV-6 определяется повышенный уровень белка, в половине случаев бывает плеоцитоз.

Компьютерная томография головного мозга может быть нормальной, изменения определяются при магнитно-резонансной томографии [84].

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

Лечение включает назначение ганцикловира или фоскарнета, возможно сочетанное применение препаратов [84]. Профилактика в отношении HHV-6 не проводится.

7.6. Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами, у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ

7.6.1 Общие сведения.

Высокотехнологичные методы лечения и особенности иммунодефицита у пациентов с гематологическими заболеваниями, в том числе, пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, ассоциированы с увеличением частоты оппортунистических инфекций и прежде всего инфекционных осложнений, вызванных грибами. В структуре инвазивных микозов ведущую позицию занимает инвазивный аспергиллез, далее следует инвазивный кандидоз, возрастает частота микозов, вызванных другими плесневыми грибами. В приложении представлены характеристика инфекционного процесса, вызванного грибами, особенности диагностики и лечения в зависимости от выделенного возбудителя.

7.6.2 Диагностика и лечение кандидоза [76,79,85,86]

Кандидоз полости рта и глотки (орофарингеальный кандидоз)

Возбудители

Среди возбудителей преобладают *Candida albicans*, часто в сочетании с бактериями. Другие виды выделяют реже (в основном, у пациентов, длительно принимающих противогрибковые препараты).

Факторы риска

Основными факторами риска являются нейтропения, применение антибиотиков, глюкокортикоидов, цитостатиков и иммунодепрессантов, проведение лучевой терапии.

Симптомы инфекции

Клинические проявления орофарингеального кандидоза - налеты белого цвета или гиперемия слизистой оболочки рогоглотки, боль в полости рта.

Диагностика

При наличии симптомов берут мазок с измененной слизистой оболочки для микробиологического исследования (культуральное исследование, посев). При выделении

Candida spp. проводят идентификацию до вида. Чувствительность к противогрибковым препаратам определяют при длительном, рецидивирующем орофарингеальном кандидозе

Показания к назначению противогрибковых препаратов

Наличие симптомов и выделение *Candida* spp. в мазках со слизистой ротоглотки.

Лечение

Препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно. Флуконазол не назначают при выделении *C. krusei* или *C. glabrata*. При детекции *C. krusei* или *C. glabrata* применяют нистатин (5-8 гр в сутки), при выраженному мукозите у больных с фебрильной лейкопенией — эхиноканадин (микафунгин или каспофунгин, или анидулафунгин). При неэффективном применении флуконазола проводят замену на эхиноканадин (микафунгин по 100 мг 1 раза в сутки или каспофунгин в 1-й день 70 мг, а затем 50 мг в сутки, анидулафунгин в 1-й день 200 мг, а затем по 100 мг в сутки), позаконазол (сuspензия, внутрь после еды), по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 400 мг 1 раз в день; или вориконазол (таблетки), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь; или амфотерицин В, 0,3-0,5 мг/кг/сут внутривенно. Длительность лечения составляет 7-10 дней. Более длительное применение системных противогрибковых препаратов приводит к появлению флуконазолрезистентных штаммов грибов.

Кандидоз пищевода

Возбудители

Среди возбудителей преобладают *C. albicans*.

Факторы риска те же, что при орофарингеальном кандидозе.

Симптомы инфекции

Клинические проявления кандидозного эзофагита — боль по ходу пищевода при глотании, боль или дискомфорт за грудиной в покое. Преобладает поражение дистального отдела пищевода.

Диагностика

Проводят эзофагоскопию, при которой выявляют гиперемию или фибриновые налеты на слизистой оболочке пищевода. С измененной слизистой оболочки пищевода берут соскоб браш-методом (при гранулоцитопении и тромбоцитопении) или биоптат (если тромбоцитов в гемограмме более $50,0 \times 10^9/\text{л}$) для микробиологического исследования. При выделении *Candida* spp. проводят идентификацию до вида и определение чувствительности. Биоптат пищевода исследуют в лаборатории микробиологии (микроскопия и культуральное исследование/посев), вирусологии (молекулярно-биологическое определение ДНК герпес-вирусов методом ПЦР) и гистологии (гистологическое исследование биоптата).

Показания к назначению противогрибковых препаратов

Наличие симптомов эзофагита и выделение дрожжевых грибов со слизистой оболочки пищевода при эзофагоскопии. Если невозможно провести эзофагоскопию, то противогрибковые препараты назначают на основании клинических проявлений эзофагита.

Лечение

Во всех случаях назначают системные противогрибковые препараты. Препараты, обладающие местным действием, для лечения не используют. По возможности сокращают число используемых антибиотиков или отменяют их.

Препарат выбора (исключение *C. krusei* или *C. glabrata*) — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно. Альтернативные препараты - каспофунгин по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки, в 1-й день 70 мг; микафунгин по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки; анидулафунгин по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки, в 1-й день 200 мг; вориконазол по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в 1-й день по 6 мг/кг 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки; итраконазол (сuspензия) по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натощак); позаконазол (сuspензия) по 400 мг 2 раза в сутки (после приема пищи); амфотерицин В по 0,5-0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки. При неэффективности флуконазола выбор препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida* spp. и определения чувствительности. Препарат выбора при эзофагите, вызванном *C. krusei* или *C. glabrata* — эхинокандин (каспофунгин или микафунгин или анидулафунгин). Не проводят замену флуконазола на азолы (итраконазол или вориконазол, или позаконазол) ввиду перекрестной резистентности. Допустима замена флуконазола на вориконазол при выделении *C. krusei*. Длительность лечения составляет 14-21 день.

Инвазивный кандидоз

Наличие симптомов инфекции и выделение *Candida* spp из стерильных в норме образцов (кровь, биоптаты органов и тканей, аспитраты). Наиболее частым проявлением является кандидемия. При кандидемии у больных с нейтропенией может развиться острый диссеминированный кандидоз в результате диссеминации кандид, септический шок, полиорганская недостаточность, смерть. Выделение *Candida* spp. со слизистых оболочек, включая биоптаты слизистых, из мокроты, из жидкости БАЛ, из мочи не относят к инвазивному кандидозу. Диагноз кандидозной пневмонии не устанавливают на основании выделения *Candida* spp. из мокроты или жидкости БАЛ, независимо от их количественного содержания в этих образцах. Выделение *Candida* spp. из мокроты, жидкости БАЛ свидетельствует о колонизации дрожжевыми грибами слизистой оболочки дыхательных путей. Кандидозная пневмония может быть заподозрена только у больных с кандидемией.

Возбудители

Основными возбудителями являются *C. albicans*, но частота их не превышает 30-40%. Возрастает доля выделения *Candida non-albicans*, таких как *Candida parapsilosis* (5-30%), *Candida tropicalis* (5-10%), *C. glabrata* (3-25%), *C. krusei* (3-10%).

Факторы риска

Факторами риска являются нейтропения, колонизация кандидами слизистых оболочек, применение антибиотиков широкого спектра действия, а также глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов; абдоминальные операции, наличие центральных венозных катетеров, проведение полного парентерального питания, прием антацидов, H₂-блокаторов и иных средств, снижающих кислотность желудочного сока.

Симптомы инфекции

Клинические симптомы кандидемии неспецифичны. Преобладает лихорадка, которая сохраняется или повторно возникает на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия. В 10-15% случаев отмечается диссеминация в дерму кожи (отсевы) в виде мелких 0,3—0,6 см папулезных образований розовато-красноватого цвета или подкожных абсцессов, в части случаев беспокоит выраженная боль в мышцах. Диссеминация кандид происходит гематогенно в любой орган; у взрослых гематологических пациентов преобладает инвазия в печень и/или селезенку (гепатолиенальный кандидоз), у 9-15% возникает эндофталмит (снижение остроты зрения вплоть до слепоты).

Диагностика

Диагноз инвазивного кандидоза ставят на основании выделения грибов из стерильных в норме образцов при микроскопии (прямая микроскопия, цитология или гистология) или в культуре (посев). К стерильным образцам относят кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты. При подозрении на кандидемию кровь для микробиологического исследования берут в 4 флакона для гемокультур, при необходимости исследование повторяют. При выделении *Candida* spp. из гемокультуры проводят ежедневно дополнительные посевы крови до получения двух отрицательных результатов подряд; для исключения диссеминации - офтальмоскопию с расширением зрачка (консультация офтальмолога), а также ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерную томографию/спиральную компьютерную томографию (КТ/СКТ) с контрастированием, или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости. Инструментальные исследования повторяют при восстановлении гранулоцитов ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$). Все штаммы *Candida* spp., выделенные из стерильных в норме образцов,

идентифицируют до вида и исследуют чувствительность к противогрибковым препаратам. На фоне лечения инвазивного кандидоза противогрибковыми препаратами может изменяться чувствительность (возможно формирование приобретенной резистентности) и вид возбудителя.

Серологическими маркерами инвазивного кандидоза являются антиген *Candida* (маннан) и антитела к *Candida* (антиманнан). Чувствительность тестов выше, если определяют оба показателя одновременно и неоднократно. Для теста характерным является высокое отрицательное прогностическое значение. При гепатолиенальном кандидозе чувствительность серологических маркеров определяется выше. Тест не включен в критерии диагностики инвазивного кандидоза.

На основании положительных результатов определения серологических маркеров у пациента можно лишь предполагать наличие инвазивного кандидоза. В клинической практике определение антигена (маннан) и антител (антиманнан) может быть существенным подспорьем для назначения современных противогрибковых препаратов больным с фебрильной нейтропенией.

К диссеминированному кандидозу относят те случаи, когда в течение 2 недель после выделения *Candida* spp. из гемокультуры выявляют очаги в печени и/или селезенке либо экссудат в сетчатке при офтальмоскопии. Различают острый и хронический диссеминированный кандидоз. При остром диссеминированном кандидозе имеется непосредственная связь обнаруженных признаков с кандидозным сепсисом, а при хроническом диссеминированном кандидозе этой связи нет.

Лечение

Основными принципами лечения кандидемии (инвазивного кандидоза) являются:

- назначение эффективного противогрибкового препарата;
- удаление сосудистого катетера;
- устранение или уменьшение факторов риска, приведших к развитию кандидемии.

Препараты выбора для лечения инвазивного кандидоза (кандидемии) – эхинокандины, которые в отличие от азолов оказывают фунгицидное действие на кандиды. Замена эхинокандинов на флуконазол возможна только при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp. и стабильном состоянии пациента. Из группы эхинокандинов назначают один из препаратов – каспофунгин (в 1-й день 70 мг, далее по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки); микафунгин (по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки); анидулафунгин (в 1-й день 200 мг, далее по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки). Эхинокандины – это единственные препараты, применение которых при инвазивном

кандидозе привело к достоверно значимому увеличению числа излечений и к снижению летальности в сравнении с другими антимикотиками (азолами, липидными формами амфотерицина В). Не используют сочетание противогрибковых препаратов в 1-й линии терапии кандидемии (инвазивного кандидоза). Альтернативные препараты для лечения инвазивного кандидоза - вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки); амфотерицин В (0,7-1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки). Амфотерицин В назначают только при отсутствии других опций для лечения ввиду его высокой токсичности и низкой эффективности. Флуконазол в качестве препарата 1-й линии не используют у больных с гематологическими заболеваниями. При сочетании кандидемии и инвазивного аспергиллеза назначают вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки внутрь) или липидную форму амфотерицина В (5 мг/кг, внутривенно, 1 раз в сутки).

Для штаммов *Candida* spp. характерным является высокая способность к формированию биопленок, которая составляет 50% и преобладает у *C. tropicalis* и *C. krusei* (80%) [87]. Удаление центрального венозного катетера (ЦВК) является обязательным у больных вне гранулоцитопении и в случаях повторного выделения *Candida* spp. из гемокультуры на фоне терапии противогрибковыми препаратами. Не проводят замену ЦВК по проводнику.

Устранение или уменьшение факторов риска у пациентов с инвазивным кандидозом включает сокращение по возможности используемых антибиотиков и изменение тактики цитостатической терапии.

Длительность лечения

Противогрибковый препарат отменяют при наличии всех следующих критериев - регрессия клинических проявлений инфекции; число гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$; не менее двух недель от последней положительной гемокультуры; регрессия очагов диссеминации кандидоза в случаях их развития.

Персистирующая кандидемия включает наличие симптомов сепсиса и повторное выделение *Candida* spp. из гемокультуры. При персистирующей кандидемии крайне важно исследовать чувствительность грибов к антимикотикам ввиду формирования вторичной резистентности; повторить инструментальные исследования с целью исключения диссеминации. В этих случаях замену на антимикотик другой группы проводят согласно видовой принадлежности *Candida* spp. и результатам чувствительности.

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Симптомы

Ведущий симптом — лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая возникает в период гранулоцитопении и сохраняется при повышении уровня лейкоцитов (гранулоцитов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$). Для этого варианта инвазивного микоза очень характерной является температурная кривая — колебания температуры от 36,7°C-37,5°C утром до 39°C-40°C в вечернее время, которые возникают в период гранулоцитопении и сохраняются после восстановления гранулоцитов.

Диагностика

Проводят УЗИ, КТ или МРТ (наиболее высокая чувствительность) печени и селезенки. Характерным является обнаружение множественных очагов деструкции до 2 см. Чаще вовлекаются печень и селезенка, реже почки. По возможности проводят биопсию этих образований с проведением микробиологических (прямая микроскопия, посев) и гистологических исследований. Отрицательные результаты биопсии не исключают наличие гепатолиенального кандидоза. При лечении гепатолиенального кандидоза контрольные исследования (УЗИ, КТ или МРТ) проводят не ранее чем через 3-4 недели и обязательно вне нейтропении. Обращают внимание на размеры очагов и их плотность. Исследование в период нейтропении может дать ложноположительные результаты о сокращении размеров очагов.

При гепатолиенальном кандидозе проводят определение серологических маркеров (маннан и антиманнан).

Показанием к назначению противогрибковых препаратов являются лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая сохраняется при повышении количества лейкоцитов (гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) и выявление множественных очагов в печени и/или селезенке по данным УЗИ, КТ или МРТ. Препаратами выбора в лечении гепатолиенального кандидоза являются эхинокандин (каспофунгин или микафунгин) или липидная форма амфотерицина В (3 мг/кг в сутки, внутривенно); альтернативный препарат - амфотерицин В (0,7-1,0 мг/кг). Дозирование эхинокандина проводят как при кандидемии. После ликвидации температуры (через 1-2 недели) проводят замену этих препаратов на флуконазол (400 мг внутрь или внутривенно 1 раз в сутки) ввиду необходимости продолжительного периода лечения данной патологии.

Длительность лечения составляет от 3 до 6 месяцев. При ранней отмене противогрибкового препарата наблюдается высокая частота рецидивов инфекции. Критериями отмены противогрибкового препарата являются кальцификация или регрессия очагов.

Инвазивный кандидоз центральной нервной системы (ЦНС)

У взрослых гематологических пациентов инвазивный кандидоз ЦНС возникает при

диссеминации кандид из крови или является осложнением нейрохирургических операций (шунтирование и др.). Проявления кандидоза ЦНС - менингит (ведущее), также возможны множественные абсцессы в веществе головного мозга, большого размера солитарный абсцесс, эпидуральные абсцессы.

Симптомы аналогичны симптомам бактериального менингита. При абсцедировании появляется очаговая симптоматика поражения ЦНС.

Диагностика

Обнаружение *Candida* spp. при микроскопии либо в культуре спинномозговой жидкости (СМЖ) или биоптатов головного мозга. При кандидозном менингите, как и при бактериальном, в СМЖ определяется нейтрофильный плеоцитоз. Выполняется КТ/МРТ головного мозга (по показаниям с контрастированием) для оценки локализации, размеров, динамики очага (очагов) поражения. Специфические радиологические признаки абсцессов кандидозной этиологии отсутствуют.

Лечение

Стартовая терапия (первые недели) – монотерапия липидной формы амфотерицина В (3-5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) или в сочетании в течение первых недель с флуцитозином (25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки). Альтернативный препарат – вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки с последующим переходом на пероральную форму по 200 мг внутрь 2 раза в сутки). При стабилизации состояния после лечения липидной формой амфотерицина В назначают флуконазол при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp (400-800 мг внутривенно 1 раз в сутки).

Вориконазол и флуконазол хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Итраконазол, позаконазол, амфотерицин В и его липидные формы плохо проходят через гематоэнцефалический барьер. При лечении липидными формами амфотерицина В в веществе головного мозга создаются высокие концентрации, причем у липосомального амфотерицина В они выше, чем у липидного комплекса или обычного амфотерицина В. Комбинация амфотерицина В с флуцитозином обладает синергидным действием. Лечение кандидоза ЦНС не проводят эхинокандинами.

Длительность лечения

Лечение занимает продолжительный период — до ликвидации всех клинических и радиологических симптомов инфекции, нормализации состава СМЖ. Нейрохирургическим больным удаляют инфицированные шунты.

Кандидозный эндофталмит

Кандидозный эндофталмит - воспаление внутренних оболочек глаза с

формированием абсцесса (абсцессов) в стекловидном теле, возникает при диссеминации кандид из крови. Основной симптом - снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты. Во всех случаях необходима консультация офтальмолога. При офтальмоскопии на сетчатке определяют множественные белесоватые очаги. Выполняют КТ/МРТ головы (по показаниям с контрастированием) для оценки локализации, размеров, динамики очага (очагов) поражения.

При обширном поражении назначают амфотерицин В (0,7-1 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) в сочетании с флуцитозином (25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки), при нетяжелых проявлениях - флуконазол (400-800 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки), при отсутствие эффекта - вориконазол, липидные формы амфотерицина В. Не используют эхинокандины. В стекловидном теле создается высокая концентрация вориконазола, низкая концентрация - эхинокандинов (каспофунгина, микафунгина, анидулафунгина). Длительность лечения составляет 4-6 недель. Критерии отмены противогрибковых препаратов - ликвидация клинических симптомов инфекции и регрессия или стабилизация размеров очагов, выявляемых при офтальмоскопии.

Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит, тромбофлебит

У иммунокомпрометированных пациентов ХЛЛ/ЛМЛ эти осложнения возникают при гематогенной диссеминации *Candida* spp.; симптомы соответствуют аналогичной локализации инфекции бактериальной природы. Для диагностики проводят необходимые инструментальные и лабораторные исследования – ЭКГ, ЭхоКГ, КТ/МРТ органов грудной полости, доплерографические исследования, УЗИ сосудов, консультация кардиолога, кардиохирурга, ангиохирурга, микробиологические (бактериологические) исследования крови, микробиологические (бактериологические), цитологические и гистологические исследования биоптатов. Диагноз устанавливают на основании обнаружения *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца или присутствия непосредственной связи между выделением *Candida* spp. из гемокультуры и появлением симптомов диссеминации инфекционного процесса. Препарат выбора - каспофунгин, альтернативный препарат – липидные формы амфотерицина В. Флуконазол назначают при стабилизации симптомов инфекции и выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp. Оперативное лечение включает удаление инфицированных клапанов сердца, перикардэктомия при перикардите. Длительность лечения кандидозного эндокардита после хирургического вмешательства составляет не менее 6 недель; при наличии абсцессов и других осложнений - более продолжительный период. Если операцию на клапанах не проводят, то назначают пожизненно флуконазол в дозе 400-800 мг в сутки внутрь или внутривенно 1 раз в сутки. Лечение кандидозного перикардита и миокардита

продолжается несколько месяцев.

Кандидоз мочевыводящих путей

Клинические проявления кандидоза мочевых путей – цистит, пиелонефрит, острый диссеминированный кандидоз. К факторам риска относят факторы, индуцирующие развитие инвазивного кандидоза, дополнительный фактор – катетеризация мочевого пузыря. При кандидозном цистите характерны частые болезненные мочеиспускания; при пиелонефrite – боль в поясничной области, боль при мочеиспускании, температура; при гематогенной диссеминации кандид может быть только лихорадка. Для диагностики проводят необходимые инструментальные и лабораторные исследования – клинический, микробиологический анализы мочи, УЗИ почек и мочевыводящих путей, мочевого пузыря, КТ/МРТ почек и мочевыводящих путей, мочевого пузыря, органов малого таза у мужчин и женщин. Диагноз ставят на основании выделения *Candida* spp. из мочи. Необходимо провести идентификацию возбудителя до вида и определить его чувствительность.

Показанием к назначению противогрибковых препаратов являются наличие признаков инфекции и неоднократное (не менее двух раз) выделение *Candida* spp. из мочи, а также бессимптомная кандидурия у больных с нейтропенией. Бессимптомная кандидурия у больных вне нейтропении свидетельствует о колонизации слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих путей кандидами, лечение противогрибковыми препаратами не проводят. У этой категории пациентов устранение факторов риска, например отмена антибиотиков или глюкокортикоидов, либо удаление катетера из мочевого пузыря, приводит к прекращению выделения кандид из мочи.

Лечение кандидозного цистита включает назначение флуконазола (400 мг) в случаях детекции флуконазолчувствительных *Candida* spp., применение амфотерицин В (0,3-0,6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) – при флуконазолустойчивых *Candida* spp. Орошение мочевого пузыря амфотерицином В допустимо лишь при выделении флуконазолрезистентных *Candida* spp., например *C. glabrata*. Необходимо отметить, что при таком методе лечения наблюдается высокая частота рецидивов. Лечение кандидозного пиелонефрита проводят теми же антимикотиками. Липидные формы амфотерицина В не применяют для лечения кандидозного пиелонефрита по причине низкой концентрации препарата в паренхиме почек. По той же причине не назначают эхинокандиды и вориконазол.

Длительность лечения кандидозного цистита флуконазолом составляет 2 недели. Если цистит вызван флуконазолрезистентными *Candida* spp., то лечение амфотерицином В проводят в течение 7-10 дней. Продолжительность лечения кандидозного пиелонефрита составляет 2 недели.

7.6.3. Диагностика и лечение криптококкоза [76,79,85]

Инфекция возникает преимущественно у пациентов с Т-клеточным иммунодефицитом, в первую очередь, у гематологических пациентов с лимфатическими опухолями, в том числе, ХЛЛ/ЛМЛ, и характеризуется частым поражением ЦНС в виде менингита или менингоэнцефалита. Основным возбудителем криптококкоза является *Cryptococcus neoformans*, реже заболевание вызывают *C. gattii*, крайне редко – *C. laurentii* и *C. albidus*. К факторам риска относят применение глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов, таких как флударабин и др.

Симптомы

Основное проявление – менингоэнцефалит. У гематологических пациентов, в отличие от ВИЧ-инфицированных пациентов, симптомы криптококкового менингита и менингоэнцефалита не столь выражены, чаще всего беспокоят повышение температуры, головная боль, нарушение сознания, а при запоздалом лечении развивается сопор. У 30-50% пациентов с криптококкозом удается выделить *Cryptococcus* spp. из гемокультуры. У 25-50% пациентов с криптококкозом возникает диссеминация в других органов, такие как простата, кожа, печень, почки, селезенка и кости. Инфицирование простаты может являться источником реактивации криптококкоза после прекращения лечения. Клинические проявления криптококкоза неспецифичны и зависят от локализации процесса.

Диагностика

Для диагностики проводят необходимые инструментальные и лабораторные исследования, манипуляции – КТ/МРТ грудной, брюшной полостей, малого таза, костей, головного и спинного мозга (по показаниям с контрастированием), люмбальные пункции с исследованием физико-химических свойств ликвора, а также цитологическим, молекулярно-биологическим исследованием, посевы (микробиологические / бактериологические исследования) крови и ликвора, другие исследования и консультации специалистов (невролога, окулиста, нейрохирурга, уролога, хирурга и др. по показаниям).

Диагноз устанавливают на основании:

- выделения *Cryptococcus* spp. из гемокультуры или СМЖ, или обнаружения дрожжеподобных грибов в СМЖ при микроскопии;
- определения положительного антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннан) в СМЖ.

Ложноположительные результаты антигена *Cryptococcus* могут быть при инфекциях, вызванными *Trichosporon* или *Capnocytophaga canimorsus*, или *Stomatococcus*

mucilaginosus, или при обнаружении ревматоидного фактора.

Лечение

Лечение криптококкоза длительное и включает этапы индукции, консолидации и поддерживания. Этап индукции составляет от 2 до 6 недель и включает назначение амфотерицина В (0,7-1,0 мг/кг внутривенно в сутки) или сочетание амфотерицина В (0,7-1,0 мг/кг) с флуцитозином (100 мг/кг в сутки, эту дозу разделяют на 4 приема). Флуцитозин вводят не более 2 недель. При криптококкозе ЦНС длительность этого этапа лечения составляет 6 недель. Липидную форму амфотерицина В (липосомальный амфотерицин В 3-4 мг/кг или липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг) назначают при непереносимости или токсичности, возникшей при использовании обычного амфотерицина В. Этап консолидации длится 8 недель, для лечения используют флуконазол (400 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально), далее на этапе поддерживания доза флуконазола составляет 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально. Альтернативный препарат для лечения криптококкоза – вориконазол (дозирование как при инвазивном аспергиллезе).

7.6.4. Микозы, вызванные редкими дрожжеподобными грибами [76,79,85]

Общая характеристика для грибов этой группы – низкая вирулентность, широкое распространение в природе, частая колонизация кожи и слизистых оболочек человека, природная устойчивость к эхинокандинам, за исключением *Saccharomyces* spp., вызывают поверхностные инфекции в общей популяции пациентов. Грибы этой категории редко вызывают инвазивные микозы у иммунокомпрометированных пациентов. В общей структуре фунгемий редкие дрожжеподобные грибы занимают от 1% до 5%. Как правило, микробиологическим подтверждением является выделение грибов из гемокультуры. Заболевание возникает у тяжелой категории гематологических пациентов, включая пациентов с острыми лейкозами, реципиентов аллогенных СГК и др. Крайне важно провести идентификацию до вида всех дрожжеподобных грибов, выделенных из стерильных локусов, с помощью современных тест-систем или масс-спектрометрии. К редким дрожжеподобным грибам относят *Geotrichum* spp., *Rhodotorula* spp., *Saccharomyces* spp., *Trichosporon* spp., *Malassezia* spp., *Pichia anomala*, *Saprochaete capitata*

Микозы, вызванные *Saprochaete capitata* (синонимы *Trichosporon capitatum*, *Geotrichum capitatum*, *Ascotrichosporon capitatum*, *Blastoschizomyces capitatus*)

В структуре фунгемий не превышают 0,5%. Фунгемии, вызванные *S. capitata* в сравнении с *Candida* spp, характеризуются высокой частотой диссеминации в паренхиматозные органы (60-80%) и высокой летальностью (50-60%). К факторам риска относят нейтропению, наличие ЦВК. Диагноз ставят на основании выделения *S. capitata* из

гемокультуры, хотя бы однократном, или из биоптатов органов и тканей. Идентификацию до вида проводят с помощью современных тест-систем или масс-спектрометрии, а не на основании микроскопии или культуральных свойств. Во всех случаях выделении *S. capitata* из гемокультуры выполняют КТ (с контрастированием) или МРТ органов брюшной полости ввиду высокой вероятности диссеминации. Симптомы инфекции, вызванной *S. capitata*, аналогичны симптомам при кандидемии – высокая температура, озноб, гипотензия. Лечение включает удаление ЦВК во всех случаях, назначение вориконазола (1-й день 12 мг/кг/сутки, внутривенно, доза разделяется на два приема, далее – 8 мг/кг/сутки, при стабилизации состояния – перевод на пероральную форму вориконазола по 200 мг x 2 раза в сутки) или амфотерицина В (1 мг/кг/сутки (+/- флуцитозин)). При отсутствии эффекта от монотерапии можно использовать сочетание вориконазола с амфотерицином В. Амфотерицина В заменяют на липидные формы амфотерицина В (доза 3-5 мг/кг/сутки) в случаях повышения креатинина, непереносимости амфотерицина В, неэффективности. Против *S. capitata* проявляют активность *in vitro* также итраконазол и позаконазол, не активен -- флуконазол. Не рекомендовано применение эхинокандины по причине природной резистентности *S. capitata*.

Микозы, вызванные *Malassezia* spp.

Ведущие возбудителями инвазивных микозов у человека - *M. furfur* и *M. pachydermatis*, являются липофильными грибами. Основным проявлением инфекции служит фунгемия, также могут возникать перитонит, эндокардит, пневмония, остеомиелит, менингит. Инфекции, вызванные *Malassezia* spp. характеризуются нетяжелым течением и низкой летальностью. Ввиду липофильной природы большинства *Malassezia* spp., инфекция развивается у больных, получающих парентеральное питание, содержащее жирные кислоты. К другим факторам риска относят наличие ЦВК, перitoneального диализа, иммуносупрессии, тяжелой сопутствующей патологии. Возможны эпидемические вспышки в стационаре. Диагностика включает выделение *Malassezia* spp. из гемокультуры или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов). Для детекции *Malassezia* spp. необходимо в питательную среду добавлять жиры (например, стерильное оливковое масло) ввиду их липофильной природы. Лечение включает удаление ЦВК, прекращение парентерального питания, назначение флуконазола (400 мг), или амфотерицин В (1 мг/кг), или вориконазола (1-й день 12 мг/кг, далее 8 мг/кг). Не рекомендовано назначать эхинокандины ввиду природной резистентности *Malassezia* spp.

Микозы, вызванные *Trichosporon* spp.

Эти грибы очень широко распространены в окружающей среде, часто колонизируют кожу, особенно перианальную область, иногда слизистые оболочки верхних дыхательных

путей и желудочно-кишечного тракта. Основным проявлением инвазивных микозов, вызванных *Trichosporon* spp. у гематологических пациентов является фунгемия (75%) с последующей диссеминацией в различные органы и ткани организма. Наиболее часто инфекция сопровождается появлением септико-пиемических очагов на коже (50%). Возможны и другие проявления, такие как эндокардит, перитонит, менингит, пиелонефрит и т.д. Для инвазивных микозов, вызванных *Trichosporon* spp. у больных гемобластозами, характерна высокая летальность (55-80%). Основные возбудители - *Trichosporon asahii* и *Trichosporon dermatis*. Основными факторами риска развития инфекции являются наличие ЦВК, пребывание в ОРИТ, перitoneальный диализ, лечение глюкокортикоидами, химиотерапия, внутривенные инъекции наркотических веществ. Диагностика включает выделение *Trichosporon* spp. из гемокультуры (кровь) или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов, и др.). Выделение *Trichosporon* spp. из мочи при наличии гематурии может свидетельствовать о наличии пиелонефрита. Дрожжеподобные грибы *Trichosporon* spp. продуцируют антигены *Cryptococcus* spp. (глюкуроноксоломаннан) и *Aspergillus* (галактоманнан), поэтому может быть перекрестная реакция для этих антигенов при инфекции, вызванной *Trichosporon* spp. На основании обнаружения одновременно положительных антигенов глюкуроноксоломаннана и галактоманнана можно заподозрить инфекцию, вызванную *Trichosporon* spp., и провести дополнительные исследования гемокультуры.

Лечение включает удаление ЦВК, назначение вориконазола в стандартных дозах, альтернативный препарат – флуконазол. Активность флуконазола в отношении *Trichosporon* spp. вариабельная. Назначение амфотерицина В не рекомендовано ввиду низкой активности в лечении этих инфекций (16-24%). Изоляты *Trichosporon* spp. проявляют природную устойчивость к эхинокандинам.

Микозы, вызванные *Rhodotorula* spp.

Эта разновидность грибов часто образует биопленки и способна колонизировать продукты питания, предметы личной гигиены (зубные щетки, душевые принадлежности), различное медицинское оборудование. Основным проявлением инфекции является инфекция кровотока (79%) и в большинстве случаев она ассоциирована с инфицированием ЦВК. Также описаны случаи перитонита, эндокардита, менингита и др. Летальность при инвазивных микозах, вызванных *Rhodotorula* spp., составляет 12%-14%. Основной возбудитель – *R. mucilaginosa* (*R. rubra*), реже *R. glutinis* и *R. minuta*. Факторами риска являются наличие ЦВК, иммуносупрессия, обширные ожоги, перitoneальный диализ, цирроз печени, абдоминальные операции, введение наркотических препаратов. Диагностика основана на выделении *Rhodotorula* spp. из гемокультуры или других

стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов).

Лечение включает удаление ЦВК, назначение амфотерицина В (1 мг/кг/сутки) в монотерапии или в сочетании с флуцитозином, альтернативный препарат – липидная форма амфотерицина В (3 мг/кг/сутки).

Микозы, вызванные *Saccharomyces* spp.

Основные представители - *Saccharomyces cerevisiae* (пекарские дрожжи) и *Saccharomyces boulardii* (используют в качестве пробиотика при лечении диареи). Оба этих вида филогенетически родственны *S. glabrata*. В этой связи, клинические проявления, диагностика и лечение инфекции схожи с таковыми при кандидемии. Ведущими факторами риска инфекции являются прием пробиотиков, содержащих возбудитель, или пребывание в одной палате с пациентом, получающим пробиотики. Другими факторами являются нейтропения, кахексия, наличие ЦВК. Диагностика основана на выделении *Saccharomyces* spp., из гемокультуры или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов). Лечение включает отмену пробиотика, содержащего *S. boulardii* (если назначали), назначение препарата выбора - амфотерицина В (1 мг/кг/сутки) или альтернативного препарата - липидной формы амфотерицина В (3 мг/кг/сутки) или эхинокандина (каспофунгин или микафунгин, или анидулафунгин, в стандартных дозах).

Микозы, вызванные *Geotrichum candidum* (*Galactomyces candidus*)

Генетически родственны *S. Capitata*; описаны единичные случаи инвазивной инфекции у гематологических пациентов, способны вызывать эпидемические вспышки в стационарах. В основе диагностики выделение грибов из гемокультуры (кровь) или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов и др.). Препаратором выбора является амфотерицин В (1 мг/кг/сутки), альтернатива – липидные формы амфотерицина В (3 мг/кг/сутки). Применение флуконазола, вориконазола и эхинокандинов не рекомендовано.

7.6.5. Инвазивный аспергиллез [76,79,85,86,88]

Инвазивный аспергиллез является ведущей грибковой инфекцией в современной гематологии. В структуре инвазивных микозов у гематологических пациентов доля инвазивного аспергиллеза достигает 80%. Первичный очаг локализуется в легких (90-95%) и в придаточных пазухах носа (5-10%). Инвазивный аспергиллез преобладает у реципиентов аллогенных ТСГК, особенно неродственных, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами и миелодиспластическом синдромом. Основные возбудители *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*, реже - *Aspergillus niger* и другие виды.

Факторы риска

Основными факторами, индуцирующими развитие инвазивного аспергиллеза, являются гранулоцитопения (нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) длительностью от 10 дней и более на момент диагностики или в течение 60 дней до развития инвазивного аспергиллеза; трансплантация аллогенных ТГСК, лечение глюкокортикоидами и другими препаратами, приводящими к подавлению функции Т-лимфоцитов. Частота инвазивного аспергиллеза возрастает в период эпидемии вирусных инфекций.

Инвазивный аспергиллез легких

Симптомы

Начальные признаки скучные, в большинстве случаев бывает только лихорадка. У 15-20% пациентов инвазивным аспергиллезом температура бывает нормальной или субфебрильной. Другими симптомами являются кашель, сухой или с мокротой, кровохарканье, боль в грудной клетке, одышка. При прогрессировании инфекции может возникнуть легочное кровотечение, дыхательная недостаточность, спонтанный пневмоторакс. У 30-40% больных происходит диссеминация инвазивного аспергиллеза, чаще в головной мозг или печень.

Диагностика инвазивного аспергиллеза легких

Диагноз инвазивного аспергиллеза устанавливают на основании наличия факторов риска, характерных изменений при радиологическом исследовании (КТ/СКТ легких), микологического подтверждения, включающего культуральное и/или серологические исследования.

Радиологические особенности инвазивного аспергиллеза легких

Ранняя диагностика инвазивного аспергиллеза легких возможна только по данным КТ. Рентгенографию рутинно не используют в диагностике инвазивного аспергиллеза по причине позднего выявления изменений в легких. Радиологические проявления инвазивного аспергиллеза легких не являются строго специфичными. На раннем этапе инфекции определяется симптом «ореола» (область разрежения, которая представляет собой геморрагический инфильтрат, окружающий некротизированную ткань легкого), в более отдаленные сроки - симптом «серпа» (формирование воздушной полости в виде полумесяца) или образование полости. Характерными также являются очаги с ровными контурами или инфильтраты треугольной формы, обращенные основанием к плевре, преобладает субплевральное расположение очагов. У реципиентов аллогенных ГСК вне нейтропении, получающих лечение преднизолоном по поводу РТПХ доминируют изменения в легких, неспецифичные для инвазивного аспергиллеза, – это центролобулярные очаги небольших размеров или изменения по типу бронхиолита. При

диагностике инвазивного аспергиллеза следует провести КТ или МРТ головного мозга с целью исключения диссеминации. У больных, излеченных от инвазивного аспергиллеза, могут определяться в легких остаточные изменения в виде паренхиматозных тяжей или небольших полостей.

Микологические исследования включают выделение культуры *Aspergillus* из мокроты, жидкости БАЛ или биоптата легкого либо обнаружение истинного септирированного мицелия из биоптата (аспирата) при гистологическом или цитологическом исследовании; определение положительного антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в сыворотке (индекс оптической плотности $\geq 0,5$) и/или в жидкости БАЛ (индекс оптической плотности от 1,0 и более).

Мониторинг исследований

В процессе лечения инвазивного аспергиллеза повторяют КТ/СКТ легких каждые 2-3 недели, при клинической неэффективности лечения - через 1 неделю от начала терапии, при стабилизации клинических проявлений инфекции – реже; определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в крови - 1 раз в неделю, если тест был положительным. Повторные положительные результаты определения галактоманнана (индекс оптической плотности $> 0,5$) в период лечения инвазивного аспергиллеза относятся к неблагоприятным факторам прогноза и свидетельствуют об отсутствии контроля над инфекцией.

При повышении нейтрофилов (более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) объем поражения в легких может увеличиваться на фоне улучшения клинического состояния пациента. Модификацию противогрибковой терапии не проводят.

Радиологические проявления, характерные для инвазивного аспергиллеза, могут быть при инфекции, вызванной другими микроорганизмами, или при иных патологических состояниях. Это следует учитывать, особенно когда диагноз инвазивного аспергиллеза установлен только на основании данных радиологического исследования без микологического подтверждения.

Лечение инвазивного аспергиллеза

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

Препаратами выбора являются вориконазол (в 1-й первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, у больных с высокой массой тела пероральная доза составляет 8 мг/кг, максимально - по 300 мг x 2 раза, прием натощак или через 1 час после еды), изавуконазол по 200 мг каждые 8 часов в течение

2 дней, далее по 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально [6]. Изавуконазол в сравнении с вориконазолом имеет достоверно ниже токсичность, разрешен больным с отклонениями в функции печени, проявляет активность не только против *Aspergillus*, но и грибов рода *Mucorales*. Больным печеночными порфириями не назначают азолы, для лечения используют эхинокандин. Альтернативные антимикотики для лечения инвазивного аспергиллеза легких - липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/сутки внутривенно), липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг/сутки), каспофунгин (в 1-й день 70 мг, затем 50 мг внутривенно 1 раз в сутки), микафунгин (100 мг 1 раз в сутки внутривенно). Лечение амфотерицином В инвазивного аспергиллеза легких не показано.

Не используют сочетание противогрибковых препаратов в качестве терапии первой линии инвазивного аспергиллеза.

Хирургическое лечение инвазивного аспергиллеза легких включает удаление очага, который расположен около крупных сосудов или перикарда, или в наличии активное кровохарканье из отдельного очага, или инвазия в плевральную полость/ребра.

Применение противогрибковых препаратов длительное и составляет не менее 6-12 недель. Критерием для отмены антимикотиков является регрессия очагов в легких. Отрицательные результаты определения галактоманнана в сыворотке крови или в жидкости БАЛ в процессе лечения не являются основанием для прекращения противогрибковой терапии.

Инвазивный аспергиллезный риносинусит

Симптомы включают затруднение носового дыхания, выраженную локальную боль в области пораженной околоносовой пазухи, периорбитальный отек на стороне поражения, асимметрию лица. При осмотре оториноларинголом на слизистой оболочке нижней стенки и/или перегородки носового хода определяют некроз или изъязвления. В дальнейшем возникает деструкция мягкого и твердого неба, деструкция костей лицевой части черепа.

Диагноз аспергиллезного риносинусита устанавливают на основании радиологических признаков (МРТ носорогоглотки) и выделения культуры *Aspergillus* spp. из биоптата некротизированной слизистой оболочки носа или аспирата придаточных пазух носа либо обнаружение мицелия грибов при гистологическом или цитологическом исследовании биоптата (аспирата).

Для лечения используют те же препараты, что при инвазивном аспергиллезе легких.

Резистентный инвазивный аспергиллез

В критерии резистентного течения входят сохранение клинических признаков инфекции и отрицательная динамика в легких по данным КТВР не ранее чем через 7-14 дней от начала лечения.

Проводят модификацию противогрибковой терапии, которая включает добавление второго антимикотика к ранее назначенному (например, к вориконазолу добавляют эхинокандин), или назначают противогрибковый препарат другой группы, отменяя препарат первой линии (назначение липидного комплекса амфотерицина В 5 мг/кг/сутки или липосомального амфотерицина В 5 мг/кг/сутки).

Инвазивный аспергиллез ЦНС

Поражение аспергиллами ЦНС происходит в результате диссеминации - гематогенной или из соседнего органа (инвазия грибов из околоносовых пазух). В критерии диагностики входят неврологические симптомы, выявление очагов в головном мозге при КТ/СКТ или МРТ (по показаниям с контрастированием); наличие первичного очага инвазии аспергиллами в легких или околоносовых пазухах. В части случаев может быть определен положительный антиген *Aspergillus* (галактоманнана) в СМЖ (индекс оптической плотности ≥ 1). Препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза ЦНС – липосомальный амфотерицин В (5-10 мг/кг/сутки) или липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг /сутки); альтернативный – вориконазол (дозы как при лечении инвазивного аспергиллеза легких) или изавуконазол. Если лечение проводили липидной формой амфотерицина В, то после стабилизации состояния, но не ранее чем через 2 недели, можно перейти на пероральный прием азолов (вориконазол, изавуконазол, позаконазол). Противогрибковые препараты, включая амфотерицин В, интратекально или в очаг поражения не вводят. Хирургическое лечение заключается в резекции очага в головном мозге, которую проводят при условии, что не будет усугубления неврологических нарушений. Лечение длительное, составляет несколько месяцев.

7.6.6. Диагностика и лечение мукормикоза [76,79,85,86,89]

Мукормикоз занимает вторую позицию после инвазивного аспергиллеза в спектре инвазивных микозов, вызванных плесневыми грибами у гематологических пациентов. Частота мукормикоза у гематологических пациентов не превышает 0,5%, в структуре инвазивных микозов составляет 3-5. Мукормикоз преобладает у больных острыми лейкозами и реципиентов аллогенных СГК, характеризуется агрессивным течением с преимущественным поражением легких, частой диссеминацией (25-40%), высокой летальностью (50—60%). Возбудители – мицелиальные грибы *Mucorales*, среди них наиболее часто инфекцию у человека вызывают *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Lichtheimia* (*Absidia*) spp., *Cunninghamella* spp., *Rhizomucor* spp., *Apophysomyces* spp., *Saksenaea* spp.

Факторы риска возникновения мукормикоза во многом схожи с таковыми для инвазивного аспергиллеза и включают длительную гранулоцитопению (нейтрофилов

менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), трансплантацию аллогенных СГК, отсутствие ремиссии гемобластоза, лечение глюкокортикоидами и другими иммunoсупрессивными препаратами. К дополнительным факторам риска, ассоциированным с развитием мукормикоза, относят сахарный диабет, тяжелые травмы и обширные ожоги. Следует отметить, что вориконазол не активен в отношении *Mucorales*, и в период его применения может возникать мукормикоз. Важным компонентом метаболизма *Mucorales* является железо, поэтому пациентов с гемосидерозом относят к группе высокого риска по возникновению мукормикоза, как и пациентов, получающих лечение дефероксамином.

Мукормикоз легких

Симптомы

Клинические проявления скучные, неспецифичные, схожи с таковыми при инвазивном аспергиллезе легких. Нередко присутствует непродуктивный кашель, прогрессирующая дыхательная недостаточность, плевральная боль. При наличии плеврита может выслушиваться шум трения плевры. Инвазия мицелия грибов в сосуды вызывает некроз окружающих тканей и приводит к образованию полостей и фатальным легочным кровотечениям. У гематологических пациентов часто бывает диссеминация инфекции вследствие инвазии грибов в окружающие ткани и органы (бронхи, плевру, грудную стенку, диафрагму, печень и др.), или гематогенно (в головной мозг, селезенку, почки, сердце, мягкие ткани и т. д.). Для диссеминированной формы инфекции характерны симптомы, соответствующие локализации очагов поражения.

Диагностика мукормикоза легких включает присутствие факторов риска, радиологические изменения в легких и наличие микологического подтверждения инфекции.

Радиологические особенности мукормикоза легких

Основа радиологической диагностики – это КТ/СКТ. Радиологические проявления мукормикоза неспецифичны и часто схожи с инвазивным аспергиллезом. Выделяют ряд радиологических признаков, которые в большей степени характерны для мукормикоза, чем для инвазивного аспергиллеза, и включают симптом «обратного ореола» (просветление в центре очага или зоны консолидации), плевральный выпот, наличие от 10 и более очагов в легких.

Микологическая диагностика мукормикоза

Нет серологических маркеров диагностики. Исследуют жидкость БАЛ или биоптаты органов. Диагноз устанавливают на основании обнаружения несептированного мицелия при флуоресцентной микроскопии либо при гистологическом исследовании биоптата, или детекции культуры грибов *Mucorales* из исследуемых образцов. Вероятность

получения культуры *Mucorales* выше из биоптатов, чем из жидкости БАЛ.

Лечение мукормикоза легких

Мукормикоз характеризуется крайне агрессивным течением. Лечение необходимо начинать при первых признаках инфекции, поскольку промедление в назначении антимикотиков приводит к увеличению частоты летальных исходов. Препаратами выбора для лечения являются липидные формы амфотерицина В (липосомальный амфотерицин или липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг/сутки), альтернативный - изавуконазол (изавуконазол по 200 мг каждые 8 час в течение 2 дней (6 доз), далее по 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально). Замену липидной формы амфотерицина В на позаконазол проводят при одновременном наличии следующих условий: положительная динамика в легких по данным КТВР, стабильном состоянии больного, отсутствии мукозита и диареи, полноценном питании, отсутствии нарушения функции печени.

При диссеминации *Mucorales* в головной мозг препаратом выбора является липосомальный амфотерицин, дозирование может быть увеличено до 10 мг/кг в сутки. При неэффективности к липидным формам амфотерицина В добавляют эхинокандин или позаконазол.

Хирургическое лечение мукормикоза легких

При локализованной форме мукормикоза легких показано хирургическое лечение во всех случаях, если позволяет состояние пациента. Операцию выполняют при стабилизации состояния больного. *При диссеминации* необходимость хирургического лечения определяется индивидуально.

Лечение мукормикоза антимикотиками длительное, несколько месяцев. Критерием для отмены противогрибковых препаратов является регрессия очагов в легких. Всем больным, имевших мукормикоз в анамнезе, во время очередных курсов ПХТ проводят профилактику позаконазолом по 200 мг 3 раза в сутки в супензии или изавуконазолом (см. вторичная профилактика).

Мукормикоз придаточных пазух носа

Эта локализация инфекции наиболее характерна для гематологических пациентов с сахарным диабетом. Клиническая картина аналогична инвазивному аспергиллезному риносинуситу, но мукормикоз протекает более агрессивно, и в течение нескольких дней происходит вовлечение в инфекционный процесс окружающих мягких тканей (некроз) с деструкцией костей черепа и инвазией грибов в орбиту и головной мозг. Как правило, наблюдается одностороннее поражение грибами *Mucorales* придаточных пазух носа.

Начальные симптомы заболевания включают боль, отек и покраснение на стороне поражения. В дальнейшем возникает некроз или изъязвления на слизистой оболочке

носовых ходов, коже. Часто бывает гематогенная диссеминация. Клиническая картина соответствует локализации очага поражения.

Диагностика мукорикозного риносинусита включает наличие радиологических признаков риносинусита, деструкции костей черепа при КТ/СКТ/МРТ; выделение культуры *Mucorales* из биоптата некротизированной слизистой оболочки носа или аспираата придаточных пазух носа или обнаружение несептированного мицелия грибов при гистологическом или цитологическом исследовании биоптата (аспираата).

Лечение мукорикоза придаточных пазух носа является комбинированным и включает назначение противогрибковых препаратов в сочетании с оперативным лечением. Применяют те же антимикотики, что при мукорикозе легких. Хирургическую резекцию очага поражения обязательно выполняют в пределах здоровых тканей.

Мукорикоз кожи и мягких тканей

Такая локализация инфекции преобладает у пациентов с обширными травмами и ожогами. В некоторых случаях может быть следствием инвазивных медицинских процедур при использовании медицинского оборудования, контаминированного грибами *Mucorales*.

Симптомы мукорикоза кожи и мягких тканей включают наличие признаков воспаления (гиперемии, болезненности, уплотнения) в области очага инфекции с некрозом в центре, который появляется в течение короткого временного промежутка (1-4 суток). Инвазия грибов происходит в окружающие ткани, включая подкожно-жировую клетчатку и мышцы. При прорастании сосудов происходит гематогенная диссеминация мукорикоза в другие органы и ткани. Для диагностики мукорикоза мягких тканей необходимо провести краевую биопсию области поражения. Диагноз устанавливают на основании выделения культуры *Mucorales* из биоптата некротизированной ткани либо обнаружения несептированного мицелия грибов при флуоресцентной микроскопии или гистологическом исследовании. Лечение мукорикоза мягких тканей во всех случаях комбинированное, включающее обязательную резекцию некроза до здоровых фрагментов и назначение антимикотиков, как при мукорикозе легких.

7.6.7 Диагностика и лечение инвазивных микозов, вызванных редкими плесневыми грибами [76,79,85,90]

У гематологических пациентов ввиду иммуносупрессии, вызванной как самим заболеванием, так и специфической терапией гематологического заболевания, могут встречаться инвазивные микозы, вызванные редкими плесневыми грибами.

Фузариоз

Основными возбудителями являются *Fusarium solani* и *Fusarium oxysporum*.

Фузариоз развивается преимущественно у онкогематологических пациентов, в основном у пациентов с острыми миелоидными лейкозами и у реципиентов аллогенных СГК. Ведущим фактором риска возникновения фузариоза является наличие гранулоцитопении. В отличие от других видов мицелиальных грибов, основным проявлением инфекции, вызванной *Fusarium* spp., является фунгемия (40-60%) с образованием септико-пиемических очагов на коже (60-80%), а также вовлечение в инфекционный процесс легких и придаточных пазух носа. Для фузариоза характерно наличие на коже множества септико-пиемических очагов в виде уплотненных эритематозных макул или папул, болезненных, с некрозом в центре. Летальность при фузариозе высокая и достигает 50-70% у иммунокомпрометированных больных. Для диагностики фузариоза должна быть получена культура *Fusarium* spp. из крови или других стерильных образцов (биоптаты кожи и органов, аспират придаточных пазух носа), жидкости БАЛ или мокроты. При фузариозе может быть определен ложно-положительный антиген *Aspergillus* (галактоманнан). Радиологические изменения в легких и придаточных пазухах носа при фузариозе неспецифичны и схожи с инвазивным аспергиллезом. Грибы *Fusarium* spp. характеризуются низкими параметрами чувствительности и могут быть устойчивыми ко всем препаратам из группы азолов.

Препаратом выбора для лечения является вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, затем по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, прием натощак или через 1 час после еды), альтернативные препараты - липосомальный амфотерицин В (5 мг/кг), липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг), позаконазол (сuspension, по 400 мг 2 раза в сутки, после еды). Не показано сочетание противогрибковых препаратов в качестве стартовой терапии. Не назначают эхинокандин ввиду природной устойчивости.

Сцедоспориоз

Основными возбудителями сцедоспориоза являются *Scedosporium apiospermum* и *Scedosporium prolificans*. У иммунокомпрометированных больных преобладает диссеминированная форма инфекции с преимущественным поражением кожи, придаточных пазух носа, легких и центральной нервной системы. При сцедоспориозе головного мозга, в отличие от инвазивного аспергиллеза, может не быть изменений в легких или придаточных пазухах носа. *S. prolificans*, как и *Fusarium* spp., с высокой частотой (>50%) выделяют из гемокультуры. Для инфекций, вызванных *S. prolificans*, характерна очень высокая летальность (до 95%) среди больных опухолями системы крови ввиду наличия устойчивости этого микроорганизма ко многим противогрибковым препаратам, а в ряде случаев ко всем антимикотикам. Критерии диагностики сцедоспориоза включают выделение *Scedosporium* spp. из гемокультуры или других

стерильных образцов (аспират из придаточных пазух носа, биоптаты тканей и органов), жидкости БАЛ, мокроты. Препарат выбора – вориконазол (дозирование как при аспергиллезе), альтернативные - липосомальный или липидный комплекс амфотерцина В (5 мг/кг) или позаконазол (по 400 мг x 2 раза в сутки). Возможно применение сочетания антимикотиков.

Инфекции, вызванные *Acremonium spp.*

Эти грибы широко распространены в окружающей среде. Описаны случаи перитонита, инфицирования дialisной фистулы, остеомиелита, менингита после спинномозговой анестезии, эндокардита после операции на клапанах, пневмонии, вызванные *Acremonium spp.*, инфекции кровотока. Диагностика инфекций, вызванных *Acremonium spp.* включает выделение культуры этих грибов из локуса поражения, выявленного при соответствующей инструментальной диагностике (УЗИ, ЭхоКГ, КТ/СКТ, МРТ пораженных областей) и манипуляциях – люмбальная пункция, плевральная пункция, пункция брюшной полости, пункция/биопсия очага поражения. Лечение проводится вориконазолом или амфотерицином В или позаконазолом (стандартные дозы).

7.6.8. Диагностика и лечение пневмоцистной пневмонии [76,79,85,91]

До недавнего времени большинство специалистов относили *Pneumocystis jirovecii* (ранее *Pneumocystis carinii*) к простейшим. Это подтверждалось эффективным лечением пневмоцистной инфекции препаратами с антипротозойной активностью и безуспешной терапией противогрибковыми препаратами, а также отсутствием некоторых веществ в клеточной стенке пневмоцист, характерных для грибов, например, эргостерола. В настоящее время *P. jirovecii* отнесены к дрожжеподобным грибам, сходным с патогенами растений, на основании идентичности строения ряда клеточных структур, гомологичности ферментных систем, фрагментов рибонуклеиновых кислот (16S рРНК, 5S рРНК).

В общей популяции передача возбудителя происходит при непосредственном контакте с носителем *P. jirovecii*. У иммунокомпрометированных пациентов *P. jirovecii* вызывают тяжелую пневмонию, в большинстве случаев сопровождающейся острой дыхательной недостаточностью. Пневмоцистная пневмония возникает, прежде всего, у реципиентов аллогенных СГК, пациентов с острыми лимфобластными лейкозами, лимфопролиферативными заболеваниями, включая пациентов хроническим лимфолейкозом, лимфомами, множественной миеломой. Сопутствующие заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма также ассоциированы с развитием этой инфекции. Активная профилактика пневмоцистных пневмоний привели к существенному снижению частоты подобных осложнений. Развитие

пневмоцистной пневмонии на фоне профилактического приема ко-тритомоксазола бывает обусловлено чаще всего нарушениями в режиме приема препарата, а не резистентностью. Летальность от пневмоцистной пневмонии у гематологических пациентов может достигать 30-50%, особенно у реципиентов аллогенных СГК.

Факторы риска

Пневмоцистная пневмония возникает прежде всего у пациентов с дефицитом Т-клеточного звена иммунитета, лимфоцитопенией, низким уровнем CD4+ клеток. Основной предрасполагающий фактор в развитии пневмоцистной пневмонии – это прием глюкокортикоидов. К другим факторам относят использование цитостатических препаратов (флюдарабина, винкристина, циклофосфамида), моноклональных антител (ритуксимаба, обинутузумаба), трансплантация СГК, РТПХ.

Симптомы

Начальные признаки инфекции включают лихорадку (90%), сухой кашель, одышку, затем быстро возникает остшая дыхательная недостаточность. У части пациентов, получающих кортикоиды, клиническая картина может быть стервой и ухудшение происходит только после снижения дозы или отмены этих препаратов. При осмотре пациента с пневмоцистной пневмонией выявляется, прежде всего, несоответствие между физикальными данными и тяжестью состояния, когда крайне скучная аускультативная симптоматика сочетается с выраженной дыхательной недостаточностью (одышка, артериальная гипоксемия, респираторный алкалоз).

Диагностика включает обнаружение цист, трофозоидов при флуоресцентной микроскопии (метод непрямой иммунофлюоресценции) или ДНК *P. jirovecii* методом ПЦР в образцах жидкости БАЛ. Образцы индуцированной мокроты или смывы со слизистой оболочки бронхов и верхних дыхательных путей не используют для диагностики пневмоцистной инфекции у гематологических пациентов ввиду их низкой чувствительности.

Неоднократное обнаружение ДНК пневмоцист при повторных исследованиях жидкости БАЛ не является критерием неэффективного лечения при наличии положительной клинической динамики. *P. jirovecii* могут определяться в жидкости БАЛ в течение нескольких дней и даже недель при успешном лечении пневмоцистной пневмонии.

У реципиентов аллогенных СГК пневмоцистная пневмония примерно в половине случаев сочетается с цитомегаловирусной инфекцией.

Повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови при пневмоцистной пневмонии более характерно для ВИЧ-инфицированных больных, а не для больных опухолями системы крови.

Радиологические особенности пневмоцистной пневмонии

Заподозрить пневмоцистную пневмонию можно только по данным КТ/СКТ.

При радиологическом исследовании легких обнаруживают облаковидную, туманную, по типу снежной бури или матового стекла, билатеральную инфильтрацию, чаще в прикорневых отделах легких. В то же время могут быть выявлены участки консолидации, буллы (10%), особенно в верхних долях легких, которые могут приводить к образованию пневмоторакса. Признаки плеврита бывают редко, за исключением реципиентов аллогенных СГК. В некоторых случаях определяют одиночные или множественные очаги в легких, описаны случаи симптома «обратного ореола» и каверн по данным КТ/СКТ легких.

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

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

Не рекомендовано назначать метотрексат в период терапии триметопримом/сульфаметоксазолом из-за развития побочных эффектов. Препаратами 2-го ряда являются пентамидин (4 мг/кг 1 раз в сутки, внутривенно, максимальная суточная доза 300 мг), сочетание примахина (30 мг внутрь 1 раз в сутки) и клиндамицина (600 мг внутривенно 3 раза в сутки). При неэффективности к триметоприму/сульфаметоксазолу добавляют каспофунгин (в 1-й день 70 мг, затем и по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки). Не проводят одним эхинокандином лечение пневмоцистной пневмонии (нет исследований). Не рекомендовано назначение кортикостероидов всем больным с пневмоцистной пневмонией и дыхательной недостаточностью. Решение о добавлении кортикостероидов пациентам с пневмоцистной пневмонией и дыхательной недостаточностью следует рассматривать индивидуально в каждом случае. Длительность лечения пневмоцистной пневмонии составляет от 2 до 3-х недель.

7.7. Кардиологическое обследование и лечение пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ

7.7.1. Общие сведения

Накопленный опыт длительного наблюдения и лечения пациентов с гематологическими заболеваниями показывает, что кардиологические проблемы не только влияют на выбор гематологической терапии и возможность ее продолжения, но и существенно влияют на качество и продолжительность жизни, поэтому вопросы сопроводительного кардиологического ведения в гематологической практике крайне актуальны и важны.

Поражения сердечно-сосудистой системы, выявляемые у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, можно разделить на несколько категорий:

1. Возникающие вследствие гематологической патологии, например:
 - гипертрофия миокарда при длительно существующей анемии;
 - кардиопатический AL-амилоидоз (редко);
 - сдавление сердца опухолевым образованием средостения, часто с образованием выпота в перикард (крайне редко);
 - непосредственное опухолевое поражение миокарда и оболочек сердца (крайне редко).
2. Кардиотоксическое поражение сердца и сосудов в результате воздействия лекарственных препаратов (возникающее как в период гематологического лечения, так и после его завершения).
3. Сопутствующая самостоятельная кардиологическая патология, не связанная с гематологическим заболеванием (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, аритмии, и др.)

7.7.2. Диагностика кардиальной патологии

На этапе диагностики ХЛЛ/ЛМЛ при наличии показаний одновременно рекомендовано обследование для уточнения/исключения возможной кардиологической патологии.

- Осмотр (консультация) врача-гематолога с выявлением симптомов, которые могут быть обусловлены кардиальной патологией (одышка, утомляемость, плохая переносимость нагрузки, отеки нижних конечностей, и т.д.); оценкой анамнеза: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), аритмии, факторов риска, семейного анамнеза; физикальное обследование с измерением артериального давления (АД).

- Осмотр (консультация) врача-кардиолога (по показаниям – при выявлении (и/или для исключения) признаков кардиальной патологии, выявлении кардиологических отклонений при первичном обследовании)
- Инструментальные исследования:
 - Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях – необходима на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения всем пациентам.
 - Эхокардиография (ЭХО-КГ) – рекомендуется при наличии клинических показаний или при проведении лечения с возможными кардиотоксическими проявлениями, на любом на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения.
- Лабораторные исследования:
 - Клинический анализ крови с определением гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ;
 - Биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

7.7.3. Дополнительное кардиологическое обследование

Манипуляции:

- *Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру* – рекомендуется по возможности пациентам при выявлении удлинения интервала QT, ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости; диспозицией сегмента ST на ЭКГ; синусовой бради/тахиардией, при наличии жалоб на аритмию, эпизоды внезапной слабости, головокружений. Также проведение исследования рекомендуется при проведении лечения препаратами, способными вызывать кардиотоксические эффекты. Исследование проводится на любых этапах – в период диагностики гематологического заболевания, перед проведением гематологического лечения, в процессе проведения лечения, при оценке эффективности лечения и в процессе динамического наблюдения, при рефрактерном течении, при развитии осложнений (по показаниям).
- *Суточное мониторирование АД* – рекомендуется по возможности пациентам с артериальной гипертензией (АГ), и при назначении лекарственных препаратов, способных вызывать АГ. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).

- *Тредмил-тест* – рекомендуется по возможности для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) при атипичном болевом синдроме, а также при назначении препаратов, способных вызвать ишемию миокарда. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *МРТ сердца и сосудов (с контрастированием по показаниям)* – рекомендуется по возможности для диагностики патологии аорты, миокарда и оболочек сердца, выявления образований в полостях и на клапанах сердца, атеросклеротического поражения коронарных артерий. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *КТ сердца и сосудов* – рекомендуется по возможности пациентам с противопоказаниями к проведению МРТ (наличие водителя ритма, механических протезов, при подозрении на сдавливающий перикардит, и др). Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХО-КГ)* – рекомендуется по возможности для исключения тромбоза ушка левого предсердия; при врожденных пороках сердца; при выявлении образований на клапанах и в полостях сердца, при протезированных клапанах. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *Коронароангиография (КАГ)* – рекомендуется по возможности при назначении гематологического лечения препаратами, способными вызвать ишемию, при наличии факторов риска ИБС; при стенокардии, не поддающейся лекарственной коррекции, или с эпизодами безболевой ишемии на фоне антиангинальной терапии. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).

Лабораторные исследования (по показаниям, при наличии возможности):

- Кардиологические маркеры: тропонин I, высокочувствительный тропонин, NTproBNP.
- Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин, фибриноген, тромбиновое время, XII-а зависимый фибринолиз, протеины С и S, гомоцистеин, агрегация тромбоцитов, Д-димер, волчаночный антикоагулянт, антитела к бета2 гликопротеину 1, антитела к кардиолипину, мутации генов V фактор Лейден, метилентетрагидрофолат редуктазы, протромбина (по показаниям).
- Определение уровня калия и магния.

- Показатели липидного обмена: общий холестерин и фракции (липиды высокой, низкой, очень низкой плотности), триглицериды, индекс атерогенности).

При амбулаторном лечении пациенту необходимо самостоятельно вести дневник мониторирования АД, ЧСС, ряда симптомов, которые могут быть признаками в том числе кардиологической патологии (одышка, отеки, и др.) для своевременного назначения дополнительного кардиологического обследования.

Сроки и объем планового кардиологического обследования зависят от наличия исходной кардиальной патологии и от типа проводимого лечения. При отсутствии исходно кардиальной патологии на фоне потенциально кардиотоксического лечения кардиологическое обследование рекомендовано по возможности проводить каждые 12 недель. Если имеется / выявлена кардиальная патология до / во время проведения потенциально кардиотоксического гематологического лечения кардиологическое обследование рекомендуется по возможности перед каждым курсом лечения или не реже, чем раз в 4 недели. После завершения кардиотоксичного лечения проведение кардиологического обследования рекомендуется по возможности не реже чем раз в 6 мес при наличии кардиальной патологии, и не реже, чем раз в 12 мес при ее отсутствии. Кардиомониторинг стандартно включает ЭКГ, ЭХО-КГ, консультацию кардиолога.

7.7.4. Кардиомониторинг при проведении (потенциально)кардиотоксичного лечения.

Необходима настороженность в отношении возможных проявлений кардиотоксичности как в дебюте лечения, так и при его продолжении, поскольку некоторые проявления кардиотоксичности развиваются отсрочено и протекают малосимптомно, а некоторые проявления кардиотоксичности, напротив, развиваются молниеносно и требуют неотложных кардиологических мероприятий.

Необходимо учитывать потенцирование кардиотоксических эффектов при совместном применении препаратов, а также индивидуальные реакции с развитием ранее не описанных проявлений кардиотоксичности, особенно у пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе. При наличии или появлении кардиальных изменений и/или заболеваний сердечно-сосудистой системы, необходимо обсуждение с кардиологом возможности дальнейшего проведения гематологической терапии, необходимости ее коррекции, применение кардиологического лечения.

При применении препаратов, обладающих кардиотоксичностью (антраклины, алкилирующие агенты, ингибиторы протеасом, моноклональные антитела), необходимо учитывать исходную систолическую функцию левого желудочка сердца:

1. Кардиотоксические химиопрепараты не должны рутинно применяться у больных с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 30 %. Вопрос о назначении потенциально кардиотоксической противоопухолевой терапии в этом случае рекомендуется решать на консилиуме с участием кардиолога.
2. При ФВЛЖ 30 – 50 % необходимо оценивать функцию левого желудочка по ЭхоКГ перед каждой новой дозой кардиотоксичных химиопрепаратов.
3. При ФВЛЖ $\geq 50 \%$, необходимо оценивать функцию левого желудочка по ЭхоКГ повторно при достижении суммарной дозы кардиотоксичных химиопрепаратов 300 – 350 мг/м².

Оценка безопасности продолжения лечения при использовании (потенциально) кардиотоксичных препаратов:

- Продолжение лечения – при отсутствии снижения ФВЛЖ, или снижение, но при уровне ФВЛЖ $\geq 50 \%$.
- Контроль через 3 недели – при снижение ФВЛЖ < 50%. При сохраняющемся снижении ФВЛЖ < 50% – обсудить возможность перерыва в лечении / альтернативного лечения.

Степени кардиальных осложнений (нежелательных явлений):

- Первая степень: изменения сердечно-сосудистой системы, не оказывающие влияние на ее нормальное функционирование и не влияющими на прогноз (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия без гемодинамических нарушений, АВ-блокада 1 степени, полная и неполнная блокада правой ножки пучка Гиса, полная блокада левой ножки пучка Гиса, блокады ветвей левой ножки пучка Гиса). Лекарственная коррекция выявленных изменений не требуется; отмена гематологического лечения не требуется; динамическое наблюдение гематолога и кардиолога.
- Вторая степень: умеренные изменения сердечно-сосудистой системы (развитие или усугубление АГ, развитие фибрилляции предсердий (ФП)). Проведение лекарственной коррекции; отмена гематологического лечения не требуется.
- Третья степень: значимые, но не жизнеурожающее изменения сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, кардиомиопатия, снижение систолической функции левого желудочка с ФВЛЖ < 50 %). Проведение лекарственной коррекции, подбор постоянной кардиальной терапии (возможно стационарно). Обсуждение вопроса об изменении/отмене гематологического лечения.
- Четвертая степень: жизнеугрожающие изменения сердечно-сосудистой системы (кардиогенный шок, тромбоэмболия легочной артерии, жизнеугрожающие

аритмии). Показано срочная госпитализация, отмена/коррекция гематологического лечения.

- Пятая степень: летальный исход, связанный с кардиальным нежелательным явлением.

7.7.5. Профилактика нежелательных кардиальных явлений.

Возникновение побочных кардиологических явлений может стать причиной прекращения гематологического лечения, ухудшения состояния пациента, сокращения продолжительность жизни.

Нежелательные кардиальные явления 4-5 степеней возникают достаточно редко. Возможно увеличение выявления частоты нежелательных кардиологических явлений 1-3 степени по мере увеличения продолжительности жизни пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ. Стратегия Европейского кардиологического сообщества по профилактике и лечению побочных кардиологических явлений при химиотерапевтическом лечении представлена в таб. 7.7.1.

Таблица 7.7.1. Стратегии, применяемые для снижения кардиотоксичности химиотерапии (по Jose Luis Zamorano et al, 2016).

Химиотерапевтические препараты	Возможные кардиопротективные мероприятия
Любой вариант химиотерапевтического лечения	Перед лечением выявить факторы риска сердечно-сосудистого заболевания и провести соответствующее лечение.
	Лечить коморбидные состояния (ИБС, ХСН, АГ, БПА).
	Удлинение QTc и тахикардия типа «пируэт»: избегать препаратов, удлиняющих интервал QT, коррекция электролитного дисбаланса.
	Минимизировать лучевую нагрузку на сердце.
Антрациклины и их аналоги	Ограничивать суммарную дозу ($\text{мг}/\text{м}^2$): Даунорубицин < 800 Доксорубицин < 360 Эпирорубицин < 720 Митоксантрон < 160 Идарорубицин < 150

	Применить липосомальный доксорубин или длительную инфузию.
	Назначить ингибитор АПФ или АРА
	Назначить блокатор бета-адренергических рецепторов
	Назначить статины
	Осторожно ввести аэробные упражнения.

Для оценки возможности снижения кардиотоксических эффектов необходимо учитывать факторы риска развития кардиотоксичности:

1. возраст старше 65 лет
2. женский пол
3. одновременное введение нескольких противоопухолевых средств
4. сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (АГ, ИБС, аритмия и др)
5. сопутствующие заболевания эндокринной системы (сахарный диабет)
6. дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия).

Основные лекарственные средства профилактики кардиотоксичности – назначаемые совместно эналаприл, карведилол и низкие дозы статинов. Карведилол, вероятно, обладает наибольшими защитными свойствами из-за его антиоксидантной активности, способности блокировать апоптозные сигнальные пути, предполагаемой способности восстанавливать работу Ca^{2+} -АТФ-азы и блокировать приток кальция в кардиомиоциты.

Немодифицируемые факторы риска ИБС:

- возраст более 45 лет у мужчин и более 55 лет у женщин, мужской пол, наследственность (ранний атеросклероз у родственников, ранняя смерть родственников от ИБС).

Модифицируемые факторы риска ИБС:

- АГ, курение, ожирение, недостаточная физическая активность; потенциально или частично модифицируемые – дислипидемия, сахарный диабет, психоэмоциональное перенапряжение.

При выявлении дислипидемии, сахарного диабета необходимо оценить показания к проведению и назначить при необходимости гиполипидемическую и гипогликемическую терапию. В соответствии с риском развития поражения миокарда предлагается профилактическое лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА), карведилолом и статинами в низких дозах. Такой подход необходим для профилактики кардиотоксичности, проявляющейся тяжелой сердечной недостаточностью.

Довольно многие противоопухолевые препараты удлиняют интервал QT на ЭКГ (что способствует возникновению фибрилляции желудочков и внезапной смерти) Возможность удлинения интервала QT значительно увеличивается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или принимающих лекарства, индуцирующие удлинение электрокардиографического желудочкового комплекса. Пациентам, получающим лечение подобными препаратами, рекомендуется по возможности, выполнение суточного мониторирования ЭКГ.

Несколько менее тяжелые осложнения – брадикардия и атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степеней, однако нередко требует имплантации кардиостимулятора. Препараты, которые могут вызывать брадиаритмию –циклофосфан, ритуксимаб, ибрутиниб и др. Факторы риска брадикардии, синоатриальной, атриовентрикулярной блокад – перенесенный инфаркт миокарда (особенно нижней локализации), синдромы и Ленегра, гиперкалиемия (в т. ч. вследствие синдрома лизиса опухоли), старческий возраст.

Кардиологическими нежелательными явлениями 1 – 2 степени нередко являются АГ и ФП. ФП может возникать на фоне лечения ибрутинибом, циклофосфаном, ритуксимабом и др. ФП рекомендуется лечить совместно с кардиологом, чаще всего противоопухолевое лечение можно не прерывать. Сложность заключается в профилактике кардиоэмболического синдрома (прежде всего инсульта), возникающего при этом нарушении ритма. Профилактика состоит из назначения антикоагулянтов в соответствии со шкалой CHA₂DS₂Vasc. В то же время, при онкогематологических заболеваниях нередко имеется склонность к кровоточивости, а также некоторые препараты, применяемые для лечения этих больных (ибрутиниб) также индуцируют гипокоагуляцию. В таких случаях применяют новые антикоагулянты - ривароксабан, апиксабан, дабигатран. АГ лечится по общим правилам гипотензивной терапии с учетом возможного взаимодействия гипотензивных средств с противоопухолевыми препаратами.

7.7.6. Кардиологическое лечение.

Лекарственные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, их комбинации и дозовые режимы подбираются индивидуально в зависимости от показаний, с учетом коморбидности и планируемого гематологического лечения.

Спектр основных применяемых сердечно-сосудистых препаратов:

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – Эналаприл, Периндоприл, Рамиприл, Лизиноприл, Фозиноприл, Моэксприл и др.
- Антагонисты рецепторов ангиотензина II – Лозартан, Валсартан, Кандесартан, Телмисартан и др.
- Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина – комбинированное гипотензивное средство Валсартан /сакубитрил, и др.
- Бета-адреноблокаторы – Бисопролол, Метопролол, Карведилол, Небиволол и др.
- Антагонисты кальция (дигидропиридины) – Амлодипин, Лерканидипин, Фелодипин и др.
- Агонисты имидазолиновых рецепторов – Моксонидин, Рилменидин и др.
- Антикоагулянты – Нефракционированный гепарин, Низкомолекулярные гепарины, витамин К-зависимые антикоагулянты (Варфарин), витамин К-независимые антикоагулянты (Апиксксабан, Ривароксабан, Дабигатран) и др.
- Антиагреганты – Аспирин, Клопидогрел и др.
- Диуретики – калийсберегающие (Спиронолактон, Эплеренон и др.), тиазидоподобные (Гидрохлортиазид, Хлорталидон, Клопамид, Индапамид), петлевые (Фуросемид, Торасемид, Этакриновая кислота и др.).
- Статины – Розувастатин, Симвастатин, Аторвастатин и др.
- Антиаритмические средства – Соталол, Амиодарон, Этацизин, Новокаинамид, и др.
- Нитровазодилататоры – Изосорбигид динитрат, Изосорбигид-5-мононитрат, Глицерила тринитрат, и др.
- Сердечные гликозиды – Дигоксин и др.

Выбор терапии требует анализа межлекарственных взаимодействий и возможного потенцирования эффектов различных препаратов (кардиологических и гематологических). Для профилактики, диагностики и лечения кардиальной патологии у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ необходимо своевременно и адекватно мониторировать функцию сердечно-сосудистой системы, при показаниях курировать пациента совместно с кардиологом.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес. после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый общий (клинический) анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов	Да/Нет
2	Пациенту с подозрением на ХЛЛ с количеством В-лейкоцитов ≥ 5000 в 1 мкл выполнено иммунофенотипическое исследование лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии	Да/Нет
3	Пациенту с подозрением на ЛМЛ без клинического лимфоцитоза в крови либо пациенту с подозрением на трансформацию выполнена биопсия лимфатического узла (очага поражения)	Да/Нет
4	У первичного пациента с ХЛЛ/ЛМЛ с подозрением на трансформацию получен гистологический препарат костного мозга (выполнена трепанобиопсия костного мозга)	Да/Нет
5	Первичному пациенту при установке диагноза ХЛЛ/ЛМЛ либо пациенту с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ перед началом терапии, при оценке ремиссии через 2 мес. после завершения терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) или рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях и УЗИ лимфатических узлов и внутренних органов	Да/Нет
6	У пациента с ХЛЛ/ЛМЛ, получающего терапию ограниченной длительности, выполнена оценка терапии по критериям IWCLL 2018 не менее чем через 2 мес. после окончания терапии	Да/Нет
7	У пациента с ХЛЛ/ЛМЛ, получающего непрерывную или поддерживающую терапию, выполнена оценка терапии по	Да/Нет

критериям IWCLL 2018 не менее чем через 2 мес. после достижения максимального ответа	
---	--

Список литературы

1. Packham G., Stevenson F. The role of the B-cell receptor in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia // Seminars in Cancer Biology. 2010. Vol. 20, № 6. P. 391–399.
2. Vardi A. et al. Immunogenetic studies of chronic lymphocytic leukemia: Revelations and speculations about ontogeny and clinical evolution // Cancer Research. American Association for Cancer Research Inc., 2014. Vol. 74, № 16. P. 4211–4216.
3. Murray F. et al. Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: Implications for the role of antigen selection in leukemogenesis // Blood. 2008. Vol. 111, № 3. P. 1524–1533.
4. Strati P., Shanafelt T.D. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis, natural history, and risk stratification // Blood. American Society of Hematology, 2015. Vol. 126, № 4. P. 454–462.
5. Zhang S., Kipps T.J. The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia // Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2014. Vol. 9, № 1. P. 103–118.
6. Burger J.A., Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia // Trends in Immunology. 2013. Vol. 34, № 12. P. 592–601.
7. Morton L.M. et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001 // Blood. 2006. Vol. 107, № 1. P. 265–276.
8. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union // Eur. J. Haematol. 2008. Vol. 81, № 4. P. 253–258.
9. Jemal A. et al. Cancer statistics, 2007. // CA. Cancer J. Clin. 2007. Vol. 57, № 1. P. 43–66.
10. Dores G.M. et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: Overview of the descriptive epidemiology // Br. J. Haematol. 2007. Vol. 139, № 5. P. 809–819.
11. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Станинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
12. Hallek M. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL // Blood. American Society of Hematology, 2018. Vol. 131, № 25. P. 2745–2760.
13. Armitage J.O. Staging Non-Hodgkin Lymphoma // CA. Cancer J. Clin. Wiley, 2005. Vol. 55, № 6. P. 368–376.

14. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 6. P. 779–790.
15. Swerdlow S.H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // Blood. 2016.
16. Никитин Е.А. et al. Хронический лимфолейкоз. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 179–200.
17. Мещерякова Л.Н. et al. Лабораторные возможности дифференциальной диагностики анемий // Онкогематология. 2015. Vol. 10, № 2. P. 46–50.
18. Morice W.G. et al. Predictive value of blood and bone marrow flow cytometry in B-cell lymphoma classification: Comparative analysis of flow cytometry and tissue biopsy in 252 patients // Mayo Clin. Proc. Elsevier Ltd, 2008. Vol. 83, № 7. P. 776–785.
19. Rawstron A.C. et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2008. Vol. 359, № 6. P. 575–583.
20. Molica S., Giannarelli D., Montserrat E. Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. // Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk. 2019. Vol. 19, № 7. P. 423–430.
21. Baliakas P. et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: Definitions, associations, and clinical impact // Blood. American Society of Hematology, 2019. Vol. 133, № 11. P. 1205–1216.
22. Rossi D. et al. Occult hepatitis B virus infection of peripheral blood mononuclear cells among treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia // Leuk. Lymphoma. 2009. Vol. 50, № 4. P. 604–611.
23. Conte M.J. et al. Use of positron emission tomography-computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma // Leuk. Lymphoma. Informa Healthcare, 2014. Vol. 55, № 9. P. 2079–2084.
24. Parikh S.A., Kay N.E., Shanafelt T.D. How we treat Richter syndrome. // Blood. 2014. Vol. 123, № 11. P. 1647–1657.
25. Bodey G.P., Kontoyiannis D., Keating M.J. Infections in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia // Chronic Lymphocytic Leukemia. Totowa, NJ: Humana Press, 2004. P. 343–359.
26. Клясова Г.А. et al. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) // Гематология и трансфузиология. 2007. Vol. 52, № 1. P. 11–18.

27. Hallek M. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet. Lancet Publishing Group, 2010. Vol. 376, № 9747. P. 1164–1174.
28. Fischer K. et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial // Blood. American Society of Hematology, 2016. Vol. 127, № 2. P. 208–215.
29. Fischer K. et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30, № 26. P. 3209–3216.
30. Eichhorst B. et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 7. P. 928–942.
31. Sharman J.P. et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial // Lancet. Lancet Publishing Group, 2020. Vol. 395, № 10232. P. 1278–1291.
32. Shanafelt T., Wang V., Kay N. A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs. standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): a trial of the ECOG-ACRIN Cancer // ASH Annual Meeting. 2018. P. LBA-4.
33. Burger J.A. et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. // Blood. 2019. Vol. 133, № 10. P. 1011–1019.
34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 2019.
35. Assouline S. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. // Lancet. Haematol. 2016. Vol. 3, № 3. P. e128-38.
36. Goede V. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2014. Vol. 370, № 12. P. 1101–1110.
37. Michallet A.S. et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis of the randomized, open-label mable study // Haematologica.

- Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 4. P. 698–706.
38. Burger J.A. et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2015. Vol. 373, № 25. P. 2425–2437.
 39. Burger J.A. et al. Ibrutinib for First-Line Treatment of Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): A 4-Year Experience From the REASONATE-2 Study // EHA 23 Proceedings. 2018. P. Abstract PF343.
 40. Woyach J.A. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379, № 26. P. 2517–2528.
 41. Nikitin E. Randomised Comparison Of FCR-Lite And ClbR (Chlorambucil Plus Rituximab) Regimens In Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia // EHA 18 Proceedings. 2013. P. Abstract NS1147.
 42. Foà R. et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients // Am. J. Hematol. Wiley-Liss Inc., 2014. Vol. 89, № 5. P. 480–486.
 43. Hillmen P. et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 12. P. 1236–1241.
 44. Fischer K. et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2019. Vol. 380, № 23. P. 2225–2236.
 45. Jones J.A. et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2018. Vol. 19, № 1. P. 65–75.
 46. Catovsky D., Else M., Richards S. Chlorambucil-still not bad: A reappraisal // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. Elsevier Inc., 2011. Vol. 11, № SUPPL.1. P. S2.
 47. Hainsworth J.D. et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, № 9. P. 1746–1751.
 48. Rogers A., Woyach J.A. BTK inhibitors and anti-CD20 monoclonal antibodies for treatment-naïve elderly patients with CLL // Ther. Adv. Hematol. SAGE Publications, 2020. Vol. 11. P. 204062072091299.
 49. Michallet A.-S. et al. Ibrutinib in very elderly patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A real-world experience of 71 patients treated in France: A study from the French Innovative Leukemia Organization (FILO) group. // Am. J. Hematol. 2017.

Vol. 92, № 6. P. E105–E107.

50. Burger J.A. et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: A single-arm, phase 2 study // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2014. Vol. 15, № 10. P. 1090–1099.
51. Sorror M.L. et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26, № 30. P. 4912–4920.
52. Dreger P. et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: Long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial // Blood. 2010. Vol. 116, № 14. P. 2438–2447.
53. Stilgenbauer S. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 6. P. 768–778.
54. Tam C.S. et al. Life After FCR: Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia who progress after frontline treatment with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab. // Blood. 2014. P. 3059–3064.
55. Fischer K. et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29, № 26. P. 3559–3566.
56. Byrd J.C. et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371, № 3. P. 213–223.
57. Moreno C. et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: updated efficacy and safety of the RESONATE study with up to four years of follow-up // EHA 22 Proceedings. 2017. P. Abstract S769.
58. Chanan-Khan A. et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 2. P. 200–211.
59. Hallek M. et al. Three-year follow-up of patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) receiving ibrutinib plus bendamustine and rituximab (BR) versus placebo plus BR: an update of the HELIOS study. // Leuk. Lymphoma. 2017. Vol. 58. P. 192–194.
60. Ghia P. et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic

- Lymphocytic Leukemia // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2020. Vol. 38, № 25. P. JCO.19.03355.
61. Seymour J.F. et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378, № 12. P. 1107–1120.
 62. Castro J.E. et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia // Leukemia. Nature Publishing Group, 2009. Vol. 23, № 10. P. 1779–1789.
 63. Awan F.T. et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib // Blood Adv. American Society of Hematology, 2019. Vol. 3, № 9. P. 1553–1562.
 64. Raanani P. et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. // Leuk. Lymphoma. 2009. Vol. 50, № 5. P. 764–772.
 65. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 289–311.
 66. Rubin L.G. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. // Clin. Infect. Dis. 2014. Vol. 58, № 3. P. 309–318.
 67. Sinisalo M. et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2001. Vol. 114, № 1. P. 107–110.
 68. Busti F. et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: Role of iron replacement therapy // Pharmaceuticals. MDPI AG, 2018. Vol. 11, № 4.
 69. Rai K.R., Stilgenbauer S. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-chronic-lymphocytic-leukemia> (accessed: 30.10.2020).
 70. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 р.
 71. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 278–288.
 72. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am.

- J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
73. Reda G. et al. Secondary Malignancies in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Single Centre Retrospective Analysis of 514 Cases // Blood. 2015. Vol. 126, № 23.
 74. Beiggi S. et al. Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study. // Br. J. Cancer. 2013. Vol. 109, № 5. P. 1287–1290.
 75. Охмат В.А. et al. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии // Гематология и трансфузиология. 2017. Vol. 62, № 1. P. 9–15.
 76. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под редакцией Савченко В.Г. Москва: Практика, 2018. P. 1067–1114.
 77. Клясова Г.А. et al. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования // Терапевтический архив. 1998. Vol. 70, № 7. P. 15–21.
 78. Охмат В.А. et al. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. // Онкогематология. 2017. Vol. 12, № 3. P. 31–40.
 79. Maertens J. et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: Summary of the ECIL 32009 update // Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group, 2011. Vol. 46, № 5. P. 709–718.
 80. Kollef M.H. et al. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial // Lancet Infect. Dis. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 19, № 12. P. 1299–1311.
 81. Averbuch D. et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011) // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2013. Vol. 98, № 12. P. 1836–1847.
 82. Debast S.B. et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S2. P. 1–26.
 83. Styczynski J. et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: Guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2009. Vol. 43, № 10. P. 757–770.

84. Ljungman P. et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2008. Vol. 42, № 4. P. 227–240.
85. Arendrup M.C. et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S3. P. 76–98.
86. Tissot F. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2017. Vol. 102, № 3. P. 433–444.
87. Мальчикова А.О., Клясова Г.А. Формирование биопленок у изолятов *Candida* spp, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Vol. 20, № 2. P. 126–130.
88. Ullmann A.J. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // Clin. Microbiol. Infect. Elsevier B.V., 2018. Vol. 24. P. e1–e38.
89. Cornely O.A. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // The Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 19, № 12. P. e405–e421.
90. Tortorano A.M. et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S3. P. 27–46.
91. Maschmeyer G. et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients // J. Antimicrob. Chemother. J Antimicrob Chemother, 2016. Vol. 71, № 9. P. 2405–2413.
92. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
93. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // J. Am. Geriatr. Soc. 1968. Vol. 16, № 5. P. 622–626.

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

1. Аль-Ради Любовь Саттаровна, к.м.н., зам. заведующего консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной

высокодозной терапии «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества

2. **Бялик Татьяна Евгеньевна**, к.м.н., врач-онкогематолог, ассистент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
3. **Зарицкий Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, директор Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.
4. **Исебер Лоик**, профессор, гематолог, Онкологический центр Тулузы, Франция.
5. **Капланов Камиль Даниялович**, к.м.н., заведующий гематологическим отделением Волгоградского областного клинического онкологического диспансера, ассистент кафедры онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный гематолог Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области, член Российского общества онкогематологов, член Национального гематологического общества.
6. **Лопаткина Татьяна Николаевна**, к.м.н., врач-терапевт, гастроэнтеролог, доцент кафедры терапии, профессиональных болезней и пульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
7. **Луговская Светлана Алексеевна**, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Национального гематологического общества.
8. **Мухортова Ольга Валентиновна**, д.м.н., врач-радиолог высшей категории, старший научный сотрудник отдела ядерной диагностики (ПЭТ-центра) на базе ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.
9. **Никитин Евгений Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы», член правления Российского общества онкогематологов, член правления Национального гематологического общества.
10. **Османов Евгений Александрович**, д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, член правления Национального гематологического общества.
11. **Поддубная Ирина Владимировна**, академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной

медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.

12. **Самойлова Ольга Сергеевна**, к.м.н., врач-гематолог, заведующая гематологическим отделением Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, главный внештатный гематолог Приволжского федерального округа, член Российского общества онкогематологов, член Национального гематологического общества.
13. **Стадник Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов.
14. **Степанов Дмитрий Николаевич**, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов
15. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
16. **Байков Вадим Валентинович**, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
17. **Ковригина Алла Михайловна**, д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
18. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
19. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

20. **Хайлова Жанна Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.
21. **Геворкян Тигран Гагикович** - заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-гематологи;
- врачи-онкологи;
- студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств: поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором $>0,3$.

Поиск в электронных базах данных.

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. А1–А3).

В настоящих клинических рекомендациях приведены уровни достоверности доказательств и уровни убедительности рекомендаций в соответствии рекомендациями по разработке и актуализации клинических рекомендаций (приказ Минздрава России от 28.02.2019 г. № 103н).

Таблица А1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
-----	-------------

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

Таблица А2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Таблица А3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

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

Методология валидизации рекомендаций

Методы валидизации:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидизации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017–2018 гг., на форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Актуализация проводится не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих ХЛЛ/ЛМЛ, но не чаще 1 раза в 6 месяцев. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений медицинских профессиональных некоммерческих организаций. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки

лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

Приложение А3.1. Значение маркеров вируса гепатита В при ХЛЛ

Клетки ХЛЛ могут быть дополнительным резервуаром для вируса гепатита В. Латентная инфекция, вызванная HBV, выявляется у пациентов с ХЛЛ чаще. Значение маркеров HBV-инфекции и предполагаемые действия представлены в табл. 3.1.

Таблица А3.1. Значение маркеров вирусного гепатита В

Расшифровка	HBs -Ag	Анти- HBc	Анти- HBs	ДНК HBV	Действия
Не контактировал с HBV	—	—	—	—	Провести вакцинацию. Противопоказаний к анти-CD20 нет
Вакцинация проведена	—	—	+	—	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Реконвалесцент	—	+	+	—	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Возможное латентное носительство HBV	—	+	—	+/-	Контроль ДНК HBV каждые 2 мес. во время терапии анти-CD20, назначение противовирусной терапии при появлении HBsAg или ДНК HBV
Неактивное носительство HBsAg	+	±	—	±	Назначение противовирусных препараторов во время терапии анти-CD20+ + год после окончания
Хронический гепатит В	+	*	*	±	Отказаться от анти-CD20 или противовирусная терапия до терапии, весь период лечения + 1 год после окончания*

* При необходимости назначения анти-CD20 показан постоянный прием энтекавира** 0,5 мг/сут. Энтекавир** назначают на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром** после завершения терапии ритуксимабом** не определена. Если пациенту с ХЛЛ специфическая терапия не показана, в профилактическом назначении энтекавира** нет необходимости. Ламивудин не должен применяться у пациентов с ХЛЛ, поскольку речь всегда идет о длительном приеме противовирусных препаратов. К концу 2-го года приема ламивудина к этому препарату устойчиво более 40 % штаммов HBV, к концу 4-го года приема – 70 % штаммов HBV. При развитии устойчивости к энтекавиру** показан переход на тенофовир**.

Приложение А3.2. Показания к началу лечения ХЛЛ/ЛМЛ

Терапия ХЛЛ/ЛМЛ должна начинаться при наличии как минимум 1 из следующих показаний по критериям IWCLL 2018 [12]:

1. Стадия С по J.L. Binet.
2. Один или более симптомов интоксикации:
 - потеря >10 % массы тела за 6 мес. (если пациент не принимал меры для похудания);
 - слабость (общее состояние по ECOG ≥ 2 , нетрудоспособность);
 - субфебрильная лихорадка в течение ≥ 2 нед. без признаков инфекции;
 - ночные поты, сохраняющиеся более 1 мес., без признаков инфекции.
3. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга.
4. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентная к преднизолону.
5. Большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явное увеличение органа.
6. Массивная (≥ 10 см в максимальном диаметре) и/или нарастающая лимфаденопатия.
7. Время удвоения числа лимфоцитов менее 6 мес.
8. Экстранодальное поражение, симптомное или влияющее на функцию пораженного органа.

Приложение А3.3. Режимы лекарственного лечения ХЛЛ

Монотерапия

Монотерапия хлорамбуцилом – курсовой формат**

- Хлорамбуцил** – 10 мг/м² внутрь в 1–7-й дни.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Монотерапия хлорамбуцилом – постоянный формат**

- Хлорамбуцил** – 0,07–0,20 мг/кг внутрь ежедневно в течение 2–4 нед. с последующим подбором дозы.

Монотерапия #бендамустином**

- #Бендамустин** – 90 мг/м² в/в в 1-й, 2-й дни.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Монотерапия ибрутинибом**

- Ибрутиниб** – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Монотерапия акалабрутинибом

- Акалабрутиниб – 100 мг (1 капсула) внутрь 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Монотерапия венетоклаксом**

- Венетоклакс** – 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Полихимиотерапия

FCR внутривенный

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- #Флударабин** – 25 мг/м² в/в кап., дни 1–3.
- #Циклофосфамид** – 250 мг/м² в/в кап., дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

FCR пероральный

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- #Флударабин** – 40 мг/м² внутрь, дни 1–3.
- #Циклофосфамид** – 250 мг/м² внутрь, дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

FCR-Lite

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, дни 1, 5.
- #Флударабин** – 20 мг/м² внутрь, дни 1–3.
- #Циклофосфамид** – 150 мг/м² внутрь, дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

RB

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- #Бендамустин** – 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Chl-R

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- Хлорамбуцил** – 10 мг/м² внутрь, дни 1–7.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Chl-G

- Обинутузумаб** – 1000 мг в/в, день 1 (100 мг в течение 4 часов), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6).
- Хлорамбуцил** – 0,5 мг/кг внутрь, дни 1, 15.

Лечение возобновляется на 29-й день.

R-HDMP

- #Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22.
- Метилпреднизолон** – 1 г/м² в/в кап., дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 3 курса.

R-CD

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- Циклофосфамид** – 750 мг/м² в/в кап., день 1.
- Дексаметазон** – 12 мг в/в или внутрь, дни 1–7.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Ибрутиниб + ритуксимаб****

- Ибрутиниб** – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно.
- #Ритуксимаб** – 50 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 2; 375 мг/м² в/в кап., день 2 цикла 2; 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 3–7.

Лечение возобновляется на 29-й день, всего 7 циклов.

Ибрутиниб + BR**

- Ибрутиниб** – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) – до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.
- #Бендамустин** – 90 мг/м² в/в кап., дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6.
- Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 1; 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 2–6.

Лечение возобновляется на 29-й день, всего 6 циклов.

Акалабрутиниб+обинутузумаб **

- Акалабрутиниб – 100 мг (1 капсула) внутрь 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.
- #Обинутузумаб** – 100 мг, день 1 цикла 2; 900 мг день 2 цикла 2; 1000 мг день 8 цикла 2; 1000 мг день 15 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 2–7.

Лечение возобновляется на 29-й день, всего 7 циклов.

Венетоклакс + ритуксимаб****

- Венетоклакс** – 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом**.
- Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса** 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений.

Венетоклакс + обинутузумаб****

- #Обинутузумаб** – 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6.
- #Венетоклакс** – 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 мес.

Приложение А3.4. Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ.

Моноклональные антитела — это класс препаратов, которые обладают высокой селективностью в отношении молекулярной мишени, являющейся, как правило, одним из ключевых компонентов патологического процесса. Антитела обладают способностью

точно связываться с антигеном благодаря специальным антигенсвязывающим участкам, имеющим к нему высокую специфичность.

В последнее десятилетие методы таргетного воздействия на опухолевые клетки при злокачественных новообразованиях крови показали свою высокую эффективность и были включены в многочисленные национальные рекомендации по лечению гемобластозов, как при рецидиве, так и в первой линии терапии.

Учитывая, что моноклональные антитела представлены белковой молекулой, способной вызывать нежелательные реакции, главным образом инфузионные, разработан алгоритм, позволяющий упразднить побочные явления, связанные с введением терапевтических моноклональных антител.

Моноклональные антитела вызывают развитие широкого спектра побочных эффектов: от головной боли и сыпи до анафилаксии и токсико-аддитивной. Инфузионные реакции на введение моноклональных антител предположительно имеют в своей основе иммунные механизмы: массивное высвобождение цитокинов и IgE-опосредованные механизмы.

Для предупреждения развития инфузионных реакций непосредственно перед введением моноклональных антител рекомендовано проведение премедикации.

При возникновении инфузионных реакций: заложенность носа, кашель, аллергический ринит, озноб, першение в горле, одышка, тошнота, отек, изменение артериального давления – любой степени тяжести, следует немедленно прекратить введение препарата и устранить возникшие симптомы путем введения глюкокортикоидов, кислорода, бронходилататоров, антигистаминных препаратов, затем решить вопрос о возможности продолжения введения. При развитии тяжелых или труднокупируемых инфузионных реакций проводится осмотр реаниматологом. При развитии анафилактического шока первым вводится адреналин и инфузионная нагрузка с последующим введением дексаметазона или преднизолона.

A3.4.1.Ритуксимаб

Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20, расположенным на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах и экспрессирующимся более чем в 95% случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах, но отсутствующим на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителами. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на

В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза.

Введение ритуксимаба может сопровождаться инфузионными реакциями: озноб, слабость, одышка, диспепсия, тошнота, сыпь, артериальная гипотензия или гипертензия, лихорадка, зуд, крапивница, раздражение глотки, ринит, тахикардия, рвота, боли, признаки синдрома лизиса опухоли.

Способ применения и дозы препарата ритуксимаб:

1) Внутривенно:

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

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

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

У большинства больных в ходе первой инфузии отмечается инфузионный симптомокомплекс от легкой до умеренной степени выраженности, заключающийся в появлении лихорадки и озноба/дрожи. Другими часто наблюдающимися инфузионными симптомами являются тошнота, зуд, ангионевротический отек, астения, гипотензия, головная боль, бронхоспазм, раздражение в горле, ринит, крапивница, сыпь, рвота, миалгия, головокружение, гипертензия. Как правило, эти реакции возникают в пределах 30–120 мин после начала первой инфузии и исчезают после замедления или прерывания введения

препарата и проведения поддерживающих мероприятий (в т. ч. в/в введений физиологического раствора, клемастина/ дифенгидрамина, кетонала/парацетамола). Легкие или умеренно выраженные реакции могут быть устранины уменьшением скорости введения, которую можно вновь увеличить после исчезновения симптоматики. Пациентам, у которых развились инфузионные реакции 1-3 степени, следует снизить скорость введения при возобновлении инфузии. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции 4-й степени необходимо окончательно прекратить введение ритуксимаба и оказать необходимую экстренную помощь.

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

2) Подкожно

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

A3.4.2. Обинутузумаб

Обинутузумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом II типа с модифицированной схемой гликозилирования, принадлежащее к классу IgG1 и обладающее специфичностью к антигену CD20. Обинутузумаб избирательно взаимодействует с внеклеточным участком трансмембранныго антигена CD20, расположенного на поверхности нормальных и опухолевых зрелых В-лимфоцитов и их

предшественников, при этом не связывается со стволовыми гемопоэтическими клетками, про-В-лимфоцитами, плазматическими клетками, а также другими нормальными тканями. Благодаря модификации схемы гликозилирования Fc-фрагмента, обинутузумаб обладает повышенным сродством к Fc γ III-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы, в частности натуральных киллеров, макрофагов и моноцитов, по сравнению с антителами, не прошедшими такую модификацию. Обинутузумаб напрямую индуцирует гибель клеток, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ) путем привлечения Fc γ III-положительных эффекторных клеток иммунной системы. По сравнению с анти-CD20-антителами I типа, обинутузумаб обладает повышенной способностью к прямой индукции гибели клеток на фоне пониженной способности вызывать комплементзависимую цитотоксичность, что проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток и повышенной противоопухолевой активности.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Для введения первой дозы обинутузумаба 1000 мг в первом цикле терапии рекомендуется использовать 2 инфузионных пакета разного размера, что позволит различать дозу 100 мг, предназначенную для введения в цикле 1 в день 1 и дозу 900 мг для введения в цикле 1 в тот же день, или в день 2. Для этого из флакона следует отобрать 40 мл концентрата препарата; ввести 4 мл концентрата в инфузионный пакет объемом 100 мл, а оставшиеся 36 мл концентрата - в инфузионный пакет объемом 250 мл, содержащий стерильный апирогенный 0.9% раствор натрия хлорида. Промаркировать каждый инфузионный пакет.

В дальнейшем при повторном применении вводится 1000 мг препарата одномоментно (см. (см. таб. 2).

Таблица А3.4.1. Доза обинутузумаба и объем инфузии.

Доза обинутузумаба, предназначенная для введения	Необходимое количество концентрата препарата	Объем инфузионного пакета
100 мг	4 мл	100 мл
900 мг	36 мл	250 мл
1000 мг	40 мл	250 мл

Способ применения и дозы препарата обинутузумаб

Препарат вводят только внутривенно капельно через отдельный катетер. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя. Для разведения следует использовать только 0.9% раствор натрия хлорида.

Рекомендуемая доза обинутузумаба при хроническом лимфолейкозе составляет 1000 мг внутривенно в дни 1 (или 1+2), в день 8 и день 15 1-го 28-дневного цикла (таб.3), затем 1000 мг в циклах 2-6; при лимфомах доза обинутузумаба составляет 1000 мг в каждом цикле лечения.

Таблица А3.4.2. Введение препарата обинутузумаб

День цикла терапии	Доза обинутузумаба	Скорость инфузии
Цикл 1	День 1	100 мг 25 мг/ч в течение 4 ч. Не увеличивать скорость инфузии.
	День 2 или День 1 (продолжение)	900 мг Если во время предыдущей инфузии не возникло инфузионных реакций, скорость инфузии составляет 50 мг/ч. Скорость инфузии можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 8	1000 мг Если во время предыдущей инфузии (конечная скорость инфузии ≥ 100 мг/ч) не возникло инфузионных реакций, начальная скорость инфузии составляет 100 мг/ч и затем постепенно следует увеличивать скорость с шагом 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 15	1000 мг
Циклы 2-6	День 1	1000 мг

При применении обинутузумаба могут наблюдаться инфузионные реакции (в том числе, тяжелые. Наиболее частые – тошнота, рвота, озноб, понижение / повышение АД, повышение температуры тела, одышка, приливы, головная боль, тахикардия и диарея. Для предупреждения развития инфузионных реакций всем пациентам следует проводить премедикацию антиперистолом или анальгетиком, антигистаминными препаратами и глюкокортикоидными препаратами; отменять прием антигипертензивного препарата утром в день первой инфузии, а также поэтапно вводить дозу в цикле 1 (таб.4).

Таблица А3.4.3. Премедикация перед введением препарата обинутузумаб, необходимая для снижения риска развития инфузионных реакций.

День цикла приема препарата	Пациенты, требующие премедикации	Лекарственное средство	Применение
Цикл 1	День 1, 2	Глюкокортикоиды внутривенно: преднизон/преднизолон 100 мг или дексаметазон 20 мг или метилпреднизолон 80 мг	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 ч до начала инфузии препарата
		Анальгетик/антипириетик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата
		Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг	
	Все последующие инфузии	Анальгетик/антипириетик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата
		Анальгетик/антипириетик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата
		Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг	
	Пациенты с инфузионными реакциями (1 или 2 степени) при предшествующей инфузии	Глюкокортикоиды, внутривенно: преднизон/преднизолон 100 мг или дексаметазон 20 мг или метилпреднизолон 80 мг	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 ч до начала инфузии препарата
		Анальгетик/антипириетик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата
	Пациенты с инфузионными реакциями 3 степени при предшествующей инфузии или пациенты с числом лимфоцитов $>25 \times 10^9/\text{л}$ перед проведением инфузии	Анальгетик/антипириетик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата
		Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг	

При развитии инфузионной реакции следует скорректировать скорость инфузии в зависимости от степени тяжести наблюдаемой реакции: при развитии реакции 1-3 степени следует временно приостановить инфузию и провести медикаментозную терапию, необходимую для устранения симптомов. При развитии реакции 4-й степени следует прервать инфузию и полностью прекратить терапию. После разрешения симптомов

инфузионной реакции инфузию можно возобновить (за исключением случаев 4-й степени) со скоростью в 2 раза ниже, чем скорость, при которой развились реакции. Если у пациента не наблюдается повторение того же самого нежелательного явления той же самой степени тяжести, можно повышать скорость инфузии с тем же шагом и интервалом, которые рекомендованы. Если скорость возобновленной инфузии переносится плохо, необходимо следовать рекомендациям по скорости инфузии для цикла 1, день 1 и день 2.

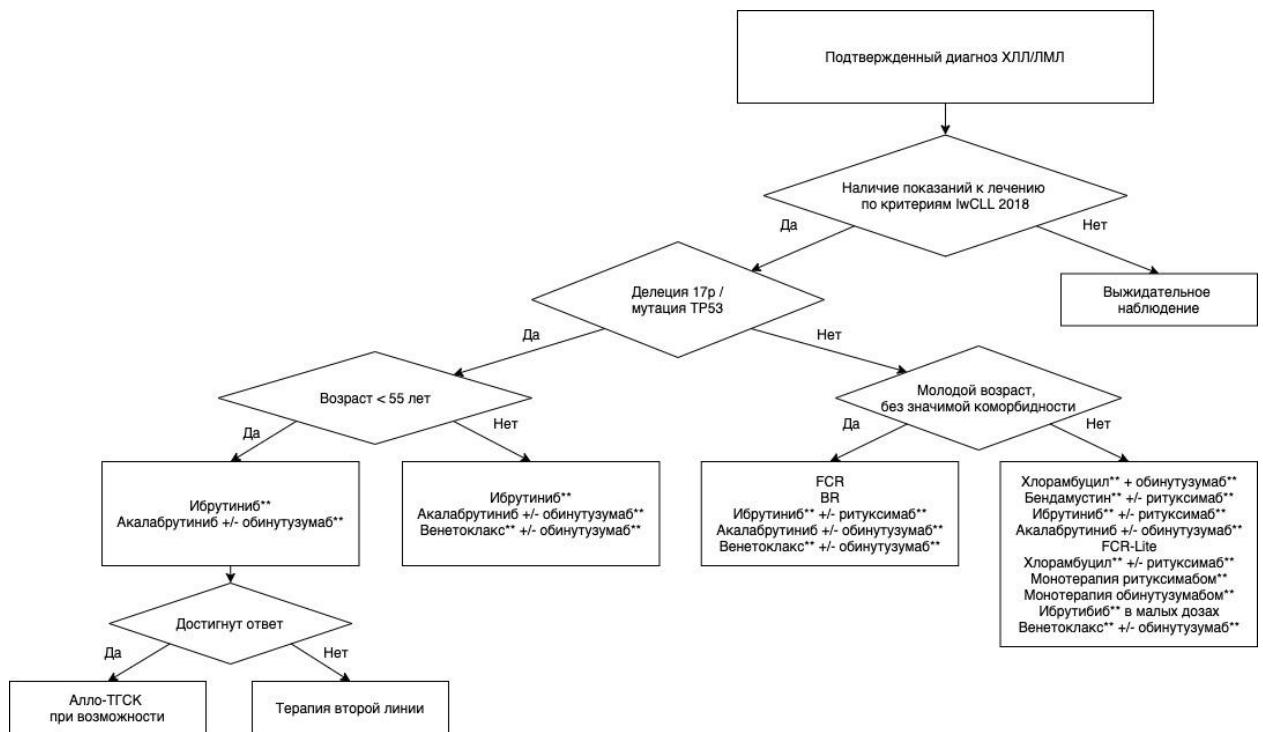
Во время инфузии обинутузумаба возможно понижение АД. В связи с этим следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными препаратами в течение 12 ч перед каждой инфузией, на протяжении каждой инфузии и в продолжение 1 ч после введения обинутузумаба.

На фоне терапии обинутузумабом возможно развитие анафилаксии, при этом возможны затруднения при дифференциальной диагностике реакции гиперчувствительности и инфузионной реакции. Если во время инфузии подозревается развитие реакции гиперчувствительности (развитие симптомов происходит, как правило, при последующих введениях, очень редко симптомы развиваются во время первой инфузии), введение должно быть прекращено, и терапию обинутузумабом следует отменить.

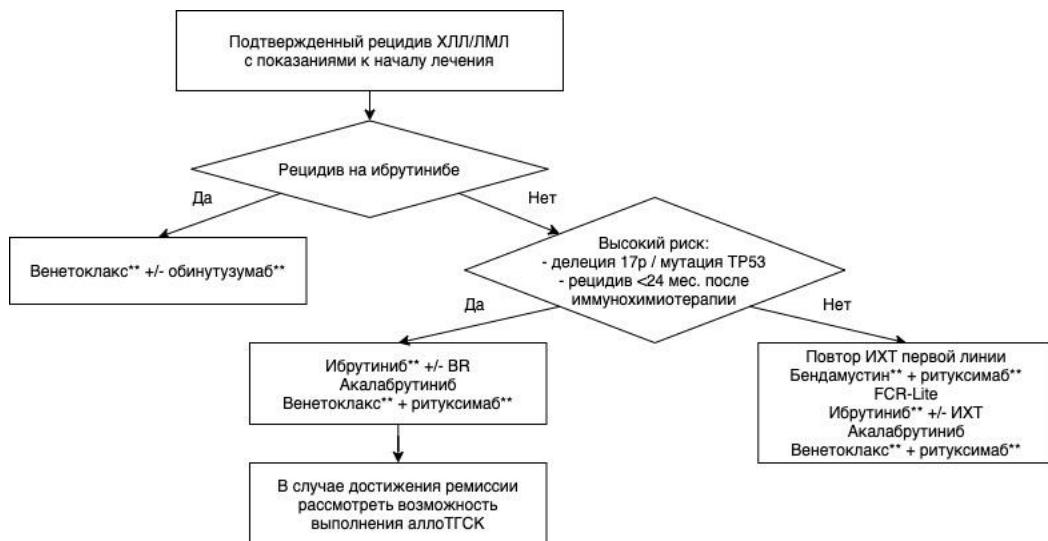
Пациентам из группы риска развития синдрома лизиса опухоли (с большой опухолевой массой и/или высоким содержанием лимфоцитов в периферической крови и/или почечной недостаточностью с клиренсом креатинина <70 мл/мин) необходимо провести профилактику синдрома, включающую адекватную гидратацию и назначение гипоурикемических препаратов (например аллопуринол или другие препараты) до начала инфузии.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм выбора первой линии терапии пациента с ХЛЛ/ЛМЛ



Приложение Б2. Алгоритм выбора терапии рецидива ХЛЛ/ЛМЛ



Приложение В. Информация для пациентов

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) представляет собой онкологическое заболевание, поражающее клетки крови и костного мозга. При хроническом ХЛЛ костный мозг вырабатывает патологически измененные, не способные выполнять свои функции лимфоциты. Они накапливаются в крови и различных органах и вытесняют нормальные клетки крови. Слово «хронический» в названии указывает, что это заболевание протекает доброкачественно.

Лимфомой из малых лимфоцитов (ЛМЛ) называется особое проявление хронического ХЛЛ, при котором патологические лимфоциты накапливаются не в крови или костном мозге, а в лимфатических узлах.

Еще 10 лет назад считалось, что ХЛЛ/ЛМЛ заболевают в основном пожилые люди. Однако по мере улучшения диагностики оказалось, что это заболевание может возникать и у молодых людей (40–50 лет), причем в этом возрасте оно протекает менее благоприятно.

Врач может заподозрить ХЛЛ/ЛМЛ, опираясь на Ваши жалобы и обнаружив соответствующие симптомы при осмотре. В этом случае будет необходимо пройти ряд обследований, включая анализ крови и костного мозга. При ХЛЛ самый важный анализ – это анализ крови, без него диагноз не ставится. В анализе крови выявляется увеличение числа лимфоцитов. Диагноз обязательно подтверждается специальным исследованием – иммунофенотипированием лимфоцитов. Могут понадобиться и другие уточняющие диагноз исследования. При ЛМЛ диагноз ставится по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования пораженного лимфатического узла.

К сожалению, на сегодняшний день ХЛЛ/ЛМЛ неизлечим. Однако у некоторых пациентов необходимость в лечении не возникает никогда – ХЛЛ/ЛМЛ может оставаться в стабильном состоянии в течение многих лет и даже десятилетий. Было проведено много исследований, в которых сравнивалось выжидательное наблюдение и раннее начало терапии (сразу после установления диагноза). Оказалось, что лечение на ранних этапах никакого преимущества не дает, но вызывает токсические эффекты. Поэтому тактика ведения ХЛЛ/ЛМЛ выстраивается с учетом течения этой болезни – лечение применяют по мере необходимости, поскольку оно само по себе небезопасно, и тактика выжидательного наблюдения остается стандартом для многих пациентов.

Если имеются четкие признаки прогрессирования заболевания – устойчивый рост лимфоцитоза, увеличение лимфатических узлов, селезенки, появление анемии и тромбоцитопении, врач предложит определенный курс лечения.

Выбирая лечение, доктор учитывает:

- состояние болезни (клиническую картину и прогностические факторы);
- состояние пациента (возраст, сопутствующие заболевания);
- какое лечение проводилось раньше и когда наступил рецидив.

В результате у большинства пациентов заболевание удается эффективно контролировать современными лекарствами.

**Приложение Г. Шкалы оценки, вопросы
и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

Клиническая оценка общего состояния пациента с ХЛЛ/ЛМЛ проводится по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) [92].

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–65 [92]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Приложение Г2. Шкала оценки коморбидности CIRS

Клиническая оценка коморбидности пациента с ХЛЛ/ЛМЛ может проводиться по Кумуляционной шкале коморбидности [93].

Оригинальное название: Cumulative Illness Rating Scale

Источник: Linn, B. et al. Cumulative Illness Rating Scale. Journal of the American Geriatrics Society [93].

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка коморбидности

Содержание и интерпретация:

	Баллы				
	0	1	2	3	4
Болезни сердца					
Болезни сосудов (кровеносных и лимфатических)					
Болезни крови (костного мозга, селезенки и периферической крови)					
Болезни органов дыхательной системы (трахеи, бронхов и легких)					
Болезни органов чувств (глаз, носа, ушей, глотки и гортани)					
Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы (не включая СД) и желчного пузыря)					
Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы (тонкого и толстого кишечника)					
Болезни печени					
Болезни почек					
Болезни органов мочеполовой системы (мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы и половых органов)					
Болезни органов опорно-двигательной системы (мышц, суставов, костей) и кожных покровов					
Болезни органов центральной и периферической нервной системы (головного мозга, спинного мозга и нервов)					
Болезни органов эндокринной системы и нарушения метаболизма (включая сахарный диабет)					
Психические нарушения					
Сумма баллов					

Оценка органов и систем:

0 баллов: отсутствие заболеваний в этой системе органов или наличие патологии, которая не мешает нормальной жизнедеятельности, не влияет на прогноз и не требует лечения.

1 балл: лёгкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания.

2 балла: заболевание, при котором необходимо назначение медикаментозной терапии.

3 балла: заболевание, ставшее причиной инвалидности.

4 балла: жизнеугрожающее заболевание, требующее проведения неотложной терапии.