

Клинические рекомендации

Волосатоклеточный лейкоз

Кодирование по Международной C91.4
статистической классификации болезней и
проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная категория: взрослые

Год утверждения:

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"
- Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"
- Региональная общественная организация "Общество онкогематологов"

Оглавление

Список сокращений	5
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	7
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	7
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	7
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	10
2.1. Жалобы и анамнез	13
2.2. Физикальное обследование.....	14
2.3. Лабораторные диагностические исследования	14
2.4. Инструментальные диагностические исследования	24
2.5. Иные диагностические исследования.....	28
Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	31
3.1. Показания к началу терапии и определение стратегии лечения	31

3.2. Лечение пациентов с впервые диагностированным волосатоклеточным лейкозом	32
3.3. Лечение рецидивов и рефрактерных форм волосатоклеточного лейкоза	34
3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия пациентов с волосатоклеточным лейкозом	36
3.5. Определение эффективности лечения	37
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	39
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 Оценка эффективности лечения волосатоклеточного лейкоза.....	44
7.2 Лечение ВКЛ в период беременности	47
7.3 Сопроводительная терапия и лечение осложнений ВКЛ	47
7.4 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений	50
7.5 Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями	73
7.6 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами.....	77
Критерии оценки качества медицинской помощи	105
Список литературы	106
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	113
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	115
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата	118

Приложение А3.1 Требования к введению ритуксимаба**	118
Приложение А3.2 Сplenэктомия у пациентов с гематологическими заболеваниями ...	119
Приложение А3.3 Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов	130
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	152
Приложение В. Информация для пациентов	153
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG	154

Список сокращений

ECOG – шкала определения статуса пациента

TRAP – тартратустойчивая кислая фосфатаза

ВКЛ – волосатоклеточный лейкоз

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КТ – компьютерная томография

ЛУ – лимфатический узел

МРТ – магнитно-резонансная томография

BRAFV600E – гетерозиготная мутация гена *BRAF*, приводящая к аминокислотной замене V600E

УЗИ – ультразвуковое исследование

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

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

Термины и определения

Иммунофенотипирование (методом проточной цитометрии) – определение фенотипа клеток путем выявления на них CD-маркеров (кластеров дифференцировки) в жидким образце (кровь) или суспензии клеток (костный мозг, биоптат лимфоузла, селезенки, экстранодальной опухоли, спинномозговая, плевральная, асцитическая жидкости и другие биологические жидкости).

Иммуногистохимическое исследование – исследование фенотипа клеток путем определения CD-маркеров на твердых образцах (парафиновых блоках) биоптата костного мозга или селезенки, лимфоузла, биоптата опухоли.

Интерферон α – интерферон альфа-2a** или интерферон альфа-2b**

Определение мутации BRAFV600E – молекулярное исследование, выявляющее наиболее частый вариант BRAF-мутаций с заменой валина на глутамин в кодоне 600.

Сplenэктомия – удаление селезенки (лапароскопически или в ходе полостной операции).

Трепанобиопсия – процедура получения образца костного мозга трепанационной иглой из гребня подвздошной кости таза.

Пункция костного мозга – процедура получения образца костного мозга специальной иглой из грудины или гребня подвздошной кости.

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

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

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкое хроническое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, в большинстве случаев поражающее костный мозг и селезенку. Его субстратом являются лимфоидные клетки с характерной морфологией (крупные размеры, округлое ядро, выросты-«волоски» цитоплазмы, от которых произошло название заболевания) и особым фенотипом [1,2].

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

Этиология ВКЛ, как и прочих лейкозов, неизвестна. В патогенезе заболевания важную роль играет активирующая мутация V600E гена *BRAF* [3].

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

Волосатоклеточный лейкоз составляет примерно 2 % от всех лейкозов взрослых и 8 % от других хронических лимфопролиферативных заболеваний. Этот вид лейкоза чаще всего встречается среди мужчин средней возрастной группы (соотношение мужчин и женщин составляет 2–4:1, возраст пациентов – более 50 лет), однако известны случаи заболевания в молодом (моложе 30–40 лет) возрасте [4].

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

C91.4 Волосатоклеточный лейкоз

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

Общепринятой классификации ВКЛ не существует, обычно выделяют начальную и развернутую фазы впервые выявленного заболевания, ремиссию (полную или частичную), начальную и развернутую фазы рецидива (раннего или позднего), резистентное течение заболевания.

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

Клинические проявления ВКЛ могут варьировать от минимальных или вообще полностью отсутствовать (тогда заболевание является случайной находкой при обследовании) до выраженных симптомов спленомегалии и цитопении [5]. Для ВКЛ характерны лейкопения с нейтропенией и моноцитопенией, а также анемия и тромбоцитопения. В 95 % случаев в крови пациентов обнаруживают характерные «волосатые»/«ворсинчатые» лимфоциты, но количество их может быть различным. Типично для ВКЛ увеличение селезенки – от незначительного до гигантского, однако встречаются варианты ВКЛ без спленомегалии. Очаговое поражение селезенки не характерно для ВКЛ. Увеличения периферических лимфатических узлов (ЛУ) при ВКЛ обычно нет, но у 15–25 % пациентов выявляется увеличение висцеральных ЛУ. При обнаружении увеличения внутригрудных ЛУ необходимо исключить туберкулезное поражение. Клинические симптомы цитопении (одно-, двух- или трехростковой) зависят от степени ее выраженности, но в целом анемия подолгу бывает компенсированной, тромбоцитопения часто бессимптомная или с умеренно выраженным геморрагическим синдромом. Основное жизнеугрожающее осложнение ВКЛ – воспалительно-инфекционные процессы, склонные к септическому течению и абсцедированию. Нейролейкемия не характерна для ВКЛ, менингеальные симптомы требуют исключения бактериального, вирусного или туберкулезного менингита. Моноклональная секреция при ВКЛ встречается редко (10–15 % случаев), в основном представлена незначительной/следовой секрецией парапротеина класса G, однако встречаются случаи классического ВКЛ со значительной моноклональной секрецией до 20–30 г/л, не всегда совпадающей по легкой цепи иммуноглобулина с клоном «волосатых» лимфоцитов. Специфическое поражение нелимфатических органов при ВКЛ встречается редко, клиническая картина при этом может отсутствовать или зависит от локализации поражения (кожа, кости, легкие, плевра, почки, центральная нервная система). Исключением служит специфическая диффузная лимфоидная инфильтрация печени, всегда присутствующая при ВКЛ, но обычно не приводящая к увеличению или нарушению функции органа. Крайне редко при ВКЛ встречается изолированное экстрамедуллярное поражение, например поражение осевого скелета (позвонки, крестец, таз) с мягкотканым компонентом. Наличие экстрамедуллярного очага поражения должно быть верифицировано морфологическим, иммунофенотипическим (предпочтительно) или иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием, в случае изолированного

экстрамедуллярного поражения (т. е. при отсутствии прочей типичной картины ВКЛ) – определением мутации BRAFV600E.

Частота встречаемости клинико-лабораторных проявлений ВКЛ:

- спленомегалия – у 80 % пациентов;
- лейкопения – у 70 % пациентов;
- нейтропения – у 75 % пациентов;
- моноцитопения – у 90 % пациентов;
- «волосатые» лимфоциты в мазках периферической крови – у 95 % пациентов;
- тромбоцитопения – у 80 % пациентов;
- анемия – у 70 % пациентов;
- абдоминальная лимфаденопатия – у 15–25 % пациентов;
- моноклональная гаммапатия – у 10 % пациентов.

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

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Несмотря на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Диагноз ВКЛ устанавливается по совокупности лабораторных и инструментальных данных исследования крови, костного мозга, селезенки.

Диагноз ВКЛ следует заподозрить, если у пациента:

- 1) цитопения (одно-, двух-, трехростковая);
- 2) лимфоцитоз (при любом числе лейкоцитов);
- 3) моноцитопения;
- 4) спленомегалия;
- 5) частые инфекционно-воспалительные состояния.

Критерии установления диагноза/состояния:

- 1) «ворсинчатые» лимфоциты («волосатые» клетки) в крови и/или костном мозге $>5\%$;
- 2) положительная реакция «ворсинчатых» лимфоцитов на тартратустойчивую кислую фосфатазу (TRAP);
- 3) иммунофенотип лимфоидных клеток, специфичный для ВКЛ: клон В-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD19, CD20(ярко), CD22(ярко), sIg, CD25, CD11c, CD103, FMC7, CD123, CD85; в типичном случае – отсутствие экспрессии маркеров CD5, CD10, CD23;
- 4) типичная для ВКЛ «рыхлая» лимфоидная инфильтрация костного мозга в трепанобиоптате (с экспрессией при ИГХ-исследовании CD20, Annexin A1, TRAP,

CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1, отсутствием экспрессии CD5, CD10, CD23);

- 5) выявление в лимфоидных клетках мутации BRAFV600E;
- 6) в случае спленэктомии – характерная лимфоидная инфильтрация красной пульпы с экспрессией при ИГХ-исследовании маркеров ВКЛ.

При наличии только данных (1) и (2) диагноз ВКЛ вероятен, при наличии данных (3)–(6) – достоверен.

Дифференциальный диагноз ВКЛ необходимо проводить со всеми заболеваниями, протекающими с цитопенией, лимфоцитозом и спленомегалией. Это в первую очередь другие лимфопролиферативные заболевания – лимфома маргинальной зоны селезенки, Т-клеточная лимфома, селезеночная форма диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, хронический лимфолейкоз, лимфома красной пульпы селезенки, вариантная форма ВКЛ. Спектр дифференциальной диагностики ВКЛ также включает другие гематологические (апластическая анемия, миелодиспластический синдром, миелофиброз) и негематологические (болезнь Гоше, гепатиты и циррозы, аутоиммунные нарушения) заболевания со сходной симптоматикой. В редких случаях (1 %) возможно сочетание ВКЛ с хроническим лимфолейкозом, еще реже – с другим гематологическим заболеванием.

Наиболее сложным представляется дифференциальный диагноз ВКЛ со схожими с ним по клиническим проявлениям вариантным ВКЛ и диффузной мелкоклеточной В-клеточной лимфомой красной пульпы селезенки, выделенными в классификациях Всемирной организации здравоохранении (ВОЗ) 2008 г. и 2016 г. в подварианты отдельной нозологии — «лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицируемый».

Вариантный ВКЛ встречается примерно в 10 раз реже классического ВКЛ, характеризуется нормальным или повышенным уровнем лейкоцитов и отсутствием маркера CD25 [6]. Заболевание чаще выявляется у пациентов молодого возраста. Клинические проявления вариантного ВКЛ в общих чертах схожи с классическим, однако при вариантном ВКЛ в несколько раз чаще возникают массивная спленомегалия и висцеральная лимфаденопатия (иногда с формированием конгломератов лимфоузлов), а также чаще развиваются тяжелые инфекционные проявления в дебюте болезни и на начальных этапах терапии [7]. Костный мозг при вариантном ВКЛ обычно гиперклеточный, с минимальными признаками фиброза. Морфологически «ворсинчатые» лимфоциты при вариантном ВКЛ имеют большее сходство с пролимфоцитом, их ядро

часто содержит 1—2 крупных ядрышка. Для фенотипа вариантного ВКЛ, в отличие от классической формы ВКЛ, характерно отсутствие экспрессии CD25, CD123 при наличии других типичных для ВКЛ маркеров, но с меньшим уровнем экспрессии: CD11c, CD103, FMC7. Иногда при вариантном ВКЛ отмечаются и другие aberrации фенотипа лимфоидных клеток. Обычно отсутствуют TRAP и аннексин A1. То, что вариантный ВКЛ действительно не относится к подвиду классического ВКЛ, подтверждается отсутствием мутации BRAF V600E в опухолевых клетках.

Заболевание хуже отвечает на стандартную терапию, и оптимальное лечение вариантной формы ВКЛ до настоящего времени однозначно не определено [8,9]. Вследствие редкости заболевания рандомизированных клинических исследований по сравнению эффективности различных методов лечения при вариантном ВКЛ нет. По данным большинства исследователей, аналоги пуринов менее эффективны и чаще позволяют достичь лишь частичной ремиссии или улучшения. Предпочтительным считается сочетание аналога пуринов с ритуксимабом. Применяется длительная терапия интерферон альфа-2a** или интерферон альфа-2b** (интерфероном α). При выраженной спленомегалии в первой линии лечения используют спленэктомию. Изучается эффективность лечения антителами к CD22 и CD25. У молодых пациентов с резистентным течением заболевания возможно проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Диффузная мелкоклеточная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки (ЛКПС) — редко встречающаяся (в 5 раз реже ВКЛ) зрелоклеточная В-мелкоклеточная лимфома селезенки, локализующаяся в ее красной пульпе. Заболевание чаще выявляется у пациентов старшего возраста. Так же, как и вариантный ВКЛ, ЛКПС протекает без лейкопении, часто с выраженным лейкоцитозом, с лимфоцитозом за счет большого числа циркулирующих «ворсинчатых» лимфоцитов (выявляемых также при цитологическом исследовании костного мозга), без моноцитопении; характерна значительная спленомегалия [10]. Иммунофенотип лимфоидных клеток при ЛКПС отличается от классического фенотипа ВКЛ отсутствием CD25, вариабельной низкой экспрессией CD103 и CD11c. Мутация V600E гена BRAF всегда отсутствует, реакция на TRAP обычно отрицательна. Интересно, что при ЛКПС гистологическое исследование костного мозга диссонирует с миелограммой — лимфоидная инфильтрация в трепанобиоптате часто весьма скучная, четко определяемая лишь при проведении имmunогистохимического исследования с маркером CD20; при этом отсутствуют маркеры CD25, аннексин A1, циклин D1. При гистологическом исследовании селезенки выявляется лимфоидная

инфилтрация красной пульпы, с фенотипом, лишь частично совпадающим с ВКЛ при проведении иммуногистохимического исследования: CD20+, DBA.44+, CD25-, аннексин A1-, циклин D1-, CD103-, CD123-, лишь очагово CD11c+ и TRAP+.

ЛКПС схожа по своим клиническим и лабораторным признакам с лимфомой маргинальной зоны селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами, и единственной на 100% доказательной опцией при их дифференциальной диагностике является гистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани селезенки.

По ряду признаков (отсутствие лейкопении и моноцитопении, аберрантный иммунофенотип, отсутствие мутации V600E гена BRAF) вариантный ВКЛ и ЛКПС очень схожи между собой, однако различаются наличием лейкозной инфильтрации в гистологическом препарате костного мозга при вариантом ВКЛ в противовес скучному вовлечению костного мозга в гистологическом препарате трепанобиоптата при ЛКПС.

При лечении ЛКПС в первую очередь применяется спленэктомия, а также комбинированная терапия кладрибином и ритуксимабом; во второй линии терапии используются схемы R-CHOP, R-F(M)C.

2.1. Жалобы и анамнез

- У всех пациентов с подозрением на ВКЛ или с выявленным ВКЛ при первичном приеме **рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови для верификации диагноза [5].

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

Комментарий: при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале определения статуса пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) (см. Приложение Г1). При выраженной анемии у пациента могут отмечаться слабость, одышка, сердцебиение, головокружение, усиливающиеся при физической нагрузке. При выраженной тромбоцитопении – геморрагический синдром (редко). При нейтропении – гипертермия, частые инфекционно-воспалительные заболевания, иногда с тяжелым жизнеугрожающим течением (абсцедирование, пневмония, сепсис). При спленомегалии – уплотнение и чувство тяжести в эпигастрии и левой половине живота.

Рекомендуется уточнение семейного анамнеза о наличии заболевания системы крови у родственников.

Поскольку заболевание в большинстве случаев развивается постепенно и длительно, жалобы долго могут отсутствовать, несмотря на выраженную цитопению и спленомегалию.

2.2. Физикальное обследование

- У всех пациентов с подозрением на ВКЛ или с выявленным ВКЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической, определение общего состояния по шкале ECOG, а также осмотр миндалин и полости рта для уточнения распространенности, наличия осложнений и тяжести течения заболевания [5].

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, кожные покровы; пальпация должна включать пальпацию всех доступных групп периферических ЛУ, печени, селезенки.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ или с выявленным ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, при контрольных обследованиях в процессе динамического наблюдения, перед началом противоопухолевой терапии, в процессе лечения, при оценке эффективности терапии, при рефрактерном течении на любом этапе заболевания **рекомендуется** выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый с определением уровней гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов и/или общий (клинический) анализ крови для установки диагноза, уточнения тяжести состояния пациента, оценки развития возможных осложнений заболевания, динамики заболевания, выработки адекватной терапевтической тактики и/или (в случае ранее проведенной терапии) оценки развития возможных нежелательных явлений лечения [5,11–13].

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

Комментарий: оценивается степень отклонений от нормы показателей, в препарате мазка крови выявляются «ворсинчатые» лимфоидные клетки более крупного размера с гомогенным разреженным хроматином ядра округлой или овальной, реже бобовидной формы, с довольно широкой бледной цитоплазмой, с неровным, фестончатым, с отростками или ворсинками краем цитоплазмы.

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ при первичной диагностике или при диагностике рецидива заболевания, рефрактерного течения, а также при оценке эффективности терапии ВКЛ **рекомендуется** выполнить исследование цитологического препарата костного мозга (миелограмма) в качестве основного диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [5,11,12].

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

Комментарий: цитологический препарат костного мозга может быть получен путем пункции грудины или подвздошной кости; в костном мозге «ворсинчатых» лимфоцитов часто больше, чем в крови. Однако возможна трудность аспирации костного мозга («сухая пункция»), что связано с фиброзом костного мозга при ВКЛ.

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ при первичной диагностике или с установленным ВКЛ при диагностике рецидива заболевания, рефрактерного течения, а также при оценке эффективности терапии ВКЛ **рекомендуется** по возможности выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга в качестве важного диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [5,11,12,14].

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

Комментарий: получение гистологического препарата костного мозга с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга важно для установления диагноза ВКЛ, так как позволяет выявить лимфоидную инфильтрацию с чертами, характерными именно для ВКЛ, оценить резервы кроветворения, а также провести дифференциальный диагноз с

аплазией кроветворения. При ВКЛ в биопсийном (операционном) материале костного мозга обнаруживается уменьшение количества элементов нормального гемопоэза и диффузная или диффузно-очаговая инфильтрация костного мозга «рыхло» расположенным лимфоидными клетками среднего размера с неправильной формой ядра и довольно широкой цитоплазмой с неровным краем. Типичны фиброз, нарушения микроциркуляции в виде полей кровоизлияний, растянутых синусов – картина, позволяющая морфологически отличить этот вид лейкоза от других заболеваний.

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ при первичной диагностике или с установленным ВКЛ при диагностике рецидива заболевания, при оценке эффективности терапии, при рефрактерном течении рекомендуется выполнить иммунофенотипирование биологического материала (крови или костного мозга) для выявления маркеров гемобластозов (методом проточной цитофлуориметрии) в качестве основного диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [5,11,12,15].

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

Комментарий: определение иммунофенотипа опухолевых лимфоцитов обязательно для верификации диагноза ВКЛ. Для этого используются два взаимодополняющих метода: проточная цитометрия и ИГХ. Не выявлено какого-то единственного маркера ВКЛ, поэтому для точного диагноза необходимо оценивать достаточно широкую панель В- и Т-клеточных CD-маркеров, включая маркеры, типичные для ВКЛ. При проточной цитометрии выявляются сильная экспрессия CD19, CD20, CD22, CD79a, отсутствие экспрессии CD5, CD10, CD23, CD43 и экспрессия типичных для ВКЛ CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD123, CD200, LAIR-1. Изредка встречаются отклонения (аберрации) фенотипа – наличие нетипичных для ВКЛ маркеров CD10 (до 20 %) и CD23, реже CD5. Дополнительным субстратом иммунофенотипического исследования может быть биоптат селезенки, лимфоузла, биоптат любой ткани и любой биологической жидкости при подозрении на специфическое поражение при ВКЛ.

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ и с установленным ВКЛ рекомендуется по возможности выполнить молекулярно-генетическое исследование мутации BRAFV600E в лимфоцитах крови или костного мозга в качестве основного

диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [3,5,11,12,16,17].

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

Комментарий: при ВКЛ более чем в 95 % случаев выявляется мутация BRAFV600E, которая отличает его от других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, а также от варианной формы ВКЛ и лимфомы красной пульпы селезенки. Эта мутация может быть выявлена методом полимеразной цепной реакции в клеточных образцах крови или костного мозга или при ИГХ-исследовании. Поскольку мутация BRAFV600E является диагностическим критерием ВКЛ, желательно выполнять ее поиск у всех пациентов в развернутой фазе заболевания, особенно в диагностически сложных случаях, при тяжелом соматическом статусе и резистентном течении ВКЛ – для определения возможности применения ингибитора BRAF-киназы. Дополнительным субстратом исследования мутации BRAFV600E может быть биоптат селезенки, лимфоузла, биоптат любой ткани и любой биологической жидкости при подозрении на специфическое поражение при ВКЛ. Исследование мутации BRAFV600E рекомендуется выполнить при первичной диагностике ВКЛ. Возможно выполнение исследования мутации BRAFV600E для подтверждения рецидива ВКЛ или для оценки минимальной остаточной болезни. Обязательно выполнение мутации BRAFV600E при рефрактерном течении ВКЛ (если не выполнялось ранее).

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ при неоднозначных данных предыдущих этапов обследования (сомнительный результат иммунофенотипирования, трепанобиопсии, отсутствие мутации BRAF, подозрение на специфическое поражение органа или ткани) рекомендуется выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга или другого пораженного органа или ткани с применением иммуногистохимических методов в качестве дополнительного диагностического метода, важного для подтверждения диагноза [5,11,12].

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

Комментарий: ИГХ-исследование при ВКЛ обнаруживает экспрессию CD20, Annexin A1, TRAP, CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1 (в большинстве случаев слабая ядерная экспрессия). Опухолевые клетки не экспрессируют CD5, CD10, CD23 (в редких случаях может быть слабая экспрессия на части клеток). Субстратом для ИГХ-исследования кроме костного мозга может быть биоптат лимфоузла, селезенки, печени, биоптат любого другого органа с патологическим очагом.

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ при первичной диагностике или с установленным ВКЛ при диагностике рецидива заболевания, в процессе лечения, при рефрактерном течении, которым выполнялась спленэктомия, рекомендуется провести патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала селезенки с применением иммуногистохимических методов в качестве дополнительного диагностического метода, важного для подтверждения диагноза [5,11,12].

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

Комментарий: морфологическое исследование ткани селезенки в случае спленэктомии выявляет лимфоидную инфильтрацию красной пульпы, при этом белая пульпа обычно атрофирована. Опухолевая инфильтрация приводит к образованию так называемых «кровяных озер», которые представляют собой растянутые кровью синусы. Уточнению диагноза помогает ИГХ-исследование ткани селезенки с определением характерных для ВКЛ маркеров.

- Пациентам с подозрением на ВКЛ при первичной диагностике или с установленным ВКЛ при диагностике рецидива заболевания, в процессе лечения, при рефрактерном течении, которым выполнялась биопсия печени, рекомендуется провести патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала печени с применением иммуногистохимических методов в качестве дополнительного диагностического метода, важного для подтверждения диагноза [5,11,12].

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

Комментарий: морфологическое исследование ткани печени выявляет опухолевую инфильтрацию, которая располагается не только в портальных трактах, но и в

синусоидах. Уточнению диагноза помогает ИГХ-исследование ткани печени с определением характерных для ВКЛ маркеров.

- Пациентам с подозрением на ВКЛ при первичной диагностике или с установленным ВКЛ при диагностике рецидива заболевания, при рефрактерном течении **рекомендуется** выполнить определение уровня активности кислой фосфатазы лимфоцитов в периферической крови и/или в пунктате костного мозга в качестве дополнительного диагностического метода, важного для подтверждения диагноза [5,11,12].

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

Комментарий: цитохимическое исследование лимфоцитов на тартрат-устойчивую кислую фосфатазу (TRAP) ярко выявляет TRAP в «ворсинчатых» лимфоцитах. Этот вид фермента иногда может выявляться при других лимфопролиферативных заболеваниях, однако высокая активность TRAP типична именно для ВКЛ и встречается в 95 % случаев.

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ при первичной диагностике или с установленным ВКЛ при диагностике рецидива заболевания, динамическом наблюдении, рефрактерном течении **рекомендуется** по возможности выполнить исследование определение соотношения белковых фракций методом электрофореза для оценки коморбидности и возможных осложнений ВКЛ [5,11,12].

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

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ или с установленным ВКЛ при первичной диагностике, при диагностике рецидива заболевания, при рефрактерном течении ВКЛ, а также динамическом наблюдении, в случае ранее выявленной моноклональной секреции **рекомендуется** по возможности выполнить исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и в моче методом иммунофиксации в качестве дополнительного диагностического метода, важного для дифференциальной диагностики ВКЛ [5,11,12].

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

Комментарий: парапротеинемия в целом не характерна для ВКЛ, встречается редко (до 10 %), в основном у пожилых пациентов, и чаще бывает следовой, при этом преимущественно выявляется IgG. Прогностическое значение моноклональной секреции не установлено. Выявление значимой секреции – повод к ревизии диагноза (секретирующая лимфома, плазмоцитома, множественная миелома). При выявлении значимой (не следовой) моноклональной секреции рекомендуется проведение/оценка комплекса исследований для исключения сочетания с множественной миеломой. При выявлении моноклональной секреции рекомендуется ее мониторирование в динамике на этапах лечения и динамического наблюдения с интервалом в 3-6-12 мес. (в зависимости от стабильности уровня секреции).

- Всем пациентам с ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, по показаниям в процессе лечения, при рефрактерном течении, при оценке коморбидности, а также диагностики и лечении осложнений на любом этапе заболевания рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа мочи для уточнения функции почек и исключения инфекции мочевыводящих путей [5,18].

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

- Всем пациентам с ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, по показаниям в процессе лечения, при рефрактерном течении, для оценки коморбидности, а также диагностики и лечении осложнений на любом этапе заболевания рекомендуется выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического (лактатдегидрогеназа, мочевая кислота, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, калий, натрий, глюкоза) для уточнения соматического состояния пациента, выявления органной дисфункции и выработки адекватной терапевтической тактики [5,13,18].

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

Комментарий: другие параметры биохимического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача по показаниям, в зависимости от клинической симптоматики и сопутствующей патологии.

- Всем пациентам с ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, по показаниям в процессе лечения, при рефрактерном течении, для оценки коморбидности, а также диагностики и лечении осложнений на любом этапе заболевания **рекомендуется выполнение коагулограммы** (протромбин или МНО, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время) для уточнения состояния пациента и выработки адекватной терапевтической тактики [18].

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

Комментарий: другие параметры коагулологического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача по показаниям, в зависимости от клинической симптоматики и сопутствующей патологии.

- Всем пациентам с ВКЛ при наличии анемии на любом этапе диагностики и лечения, а также перед началом противоопухолевой терапии **рекомендуется определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора), определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy, определение фенотипа по антигенам C, c, E, e, C^w, K, k и определение антиэритроцитарных антител (прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса), непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса)) для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [18].**

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

- Всем пациентам с ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, по показаниям в процессе лечения, при рефрактерном течении, для оценки коморбидности, а также диагностики и лечении осложнений на любом этапе заболевания **рекомендуется определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) и определение**

антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови для уточнения вирусологического статуса пациента по гепатитам В и С [13,18].

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

Комментарии: всем пациентам, требующим проведение трансфузии компонентов крови, необходимо выполнить дополнительное обследование – определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В в крови; определение антител к поверхностному антигену (anti-HBs) вируса гепатита В в крови. Дополнительное обследование на другие маркеры гепатита В проводится по показаниям: в случае обнаружения HBsAg — дополнительное исследование HBeAg; в случае обнаружения анти-HBc — дополнительное исследование анти-HBc IgM; при наличии только анти-HBs (с учетом анамнестических данных больного о проведении вакцинации или ее отсутствии) — исследование анти-HBe для подтверждения инфицированности ВГВ; при отсутствии анти-HBc, анти-HBs проводится мониторинг этих маркеров 1 раз в 3–6 месяцев в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей. Повторное ежемесячное обследование на маркеры антиген HBsAg вируса гепатита В (Hepatitis B virus) и определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови проводится для реципиентов трансфузий компонентов крови и в случае пребывания в стационаре свыше 1 месяца.

- Всем пациентам с ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, по показаниям в процессе лечения, при рефрактерном течении, для оценки коморбидности, а также диагностики и лечении осложнений на любом этапе заболевания **рекомендуется** выполнение молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и вирус гепатита С (Hepatitis C virus) в целях уточнения риска и в случае необходимости профилактики реактивации вирусного гепатита [13,18].

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

Комментарии: повторное ежемесячное исследование этих маркеров гепатита В и С проводится для реципиентов трансфузий компонентов крови и в случае пребывания в стационаре свыше 1 месяца.

- Всем пациентам с ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, по показаниям в процессе лечения, при рефрактерном течении, для оценки коморбидности, а также диагностики и лечении осложнений на любом этапе заболевания **рекомендуется** определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови; определение антигена p24 вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) в крови для уточнения ВИЧ-статуса пациента, необходимости и последовательности проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [13,18].

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

- Всем пациентам с ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, по показаниям в процессе лечения, при рефрактерном течении, для оценки коморбидности, а также диагностики и лечении осложнений на любом этапе заболевания **рекомендуется** выполнение серологических реакций на сифилис – определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови (качественное и полуколичественное исследование в сыворотке крови; иммуноферментным методом в крови) для уточнения инфекционного статуса пациента.
- Всем пациентам с ВКЛ при наличии анемии на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения **рекомендуется** проведение исследований, уточняющих причину анемии, в соответствии с имеющимися симптомами [13,18].

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

Комментарий: в зависимости от имеющихся симптомов и результатов предыдущих исследований может потребоваться исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня эритропоэтина крови, определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, прямой и непрямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса и тест Кумбса),

инструментальные исследования для исключения источника кровопотери – эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, по показаниям в процессе лечения, наблюдения, при рефрактерном течении для оценки коморбидности, а также диагностики и лечении осложнений на любом этапе заболевания **рекомендуется** по возможности выполнить компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости [5,18].

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

Комментарий: в большинстве случаев выявляется спленомегалия от умеренной до значительной, без очагового поражения ткани селезенки. Увеличение висцеральных ЛУ определяется примерно в 20 % случаев, чаще незначительное, но может быть и в виде конгломератов (особенно в молодом возрасте или при прогрессировании заболевания).

- Всем пациентам с ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, по показаниям в процессе лечения, при рефрактерном течении, для оценки коморбидности, а также диагностики и лечении осложнений на любом этапе заболевания **рекомендуется** выполнить ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) [5,18].

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

Комментарий: в большинстве случаев при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется спленомегалия от умеренной до значительной, без очагового поражения ткани селезенки. Увеличение висцеральных ЛУ определяется примерно в 20 % случаев, чаще незначительное, но может быть и в виде конгломератов (особенно в молодом возрасте или при прогрессировании заболевания).

- Всем пациентам с ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, по показаниям в процессе лечения, при рефрактерном течении, для оценки коморбидности, диагностики

осложнений и их оценки в динамике на любом этапе заболевания при отсутствии возможности выполнения КТ органов грудной полости **рекомендуется** выполнить рентгенографию легких для уточнения соматического статуса пациента, выявления коморбидности.

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

Комментарий: рентгенография легких имеет низкую чувствительность в выявлении начальных изменений органов грудной клетки (легкие, плевра, средостение) специфического или инфекционного характера при ВКЛ, однако может выявлять изменения при распространенном процессе в легких и сориентировать в отношении необходимости проведения уточняющей диагностики. В то же время рентгенография легких с использованием передвижных (палатных) аппаратов является основным методом лучевой диагностики патологии органов грудной полости в отделениях реанимации и интенсивной терапии, поскольку позволяет уверенно выявлять тяжелые формы пневмоний и отек легких различной природы.

- Всем пациентам ВКЛ с выявленным массивным увеличением абдоминальных и забрюшинных ЛУ либо с наличием гипертермии, легочных симптомов на любых этапах диагностики, лечения, наблюдения, при рефрактерном течении или рецидиве ВКЛ **рекомендуется** по возможности выполнить КТ органов грудной полости для исключения внутригрудной лимфаденопатии, пневмонии, плеврита, абсцесса легкого [5,18].

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

Комментарий: при выявлении внутригрудной лимфаденопатии необходимо проведение фтизиатрического обследования для исключения туберкулеза, так как пациенты с ВКЛ являются группой высокого риска развития туберкулеза. При сочетании ВКЛ с туберкулезом необходимо проводить лечение обоих заболеваний одновременно в полном объеме, так как при своевременном лечении и адекватном ответе на терапию прогноз у пациентов благоприятный.

- Всем пациентам ВКЛ с болевым синдромом **рекомендуется** выполнить рентгенографию костей скелета для исключения специфического поражения костей [5,18].

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

- Всем пациентам ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, в процессе лечения, при рефрактерном течении, для оценки коморбидности, а также диагностики и лечении осложнений на любом этапе заболевания при болевом синдроме или нарушении функции органов и систем **рекомендуется** по возможности выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ) соответствующей пораженной области для исключения специфического поражения или осложнения течения ВКЛ [18].

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

***Комментарий:** по показаниям выполняется МРТ заинтересованной области, в том числе, МРТ мягких тканей, позвоночника, органов малого таза, головного мозга, других органов.*

- Всем пациентам ВКЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, перед началом противоопухолевой терапии, по показаниям в процессе лечения, при рефрактерном течении, для оценки коморбидности, а также диагностики и лечении осложнений на любом этапе заболевания **рекомендуется** выполнить регистрацию ЭКГ [5,18].

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

***Комментарий:** выполнение ЭКГ необходимо для исключения сопутствующей кардиальной патологии и/или осложнений течения ВКЛ. Данное исследование чаще не несет специфической информации, однако анемия и тромбоцитопения при ВКЛ или сопутствующая ему вирусная/микробная инфекция, или наличие хронических сопутствующих заболеваний, увеличивают риск развития нарушений ритма, сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых значимо влияет на прогноз заболевания и выбор тактики лечения. В то же время, изредка может*

встречаться и специфическое (опухолевое) поражение миокарда, эндокарда и перикарда, а также поражение, обусловленное вторичным амилоидозом. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при оценке кардиотоксичности при лечении ВКЛ с применением ингибитора BRAF-киназы, применении антибактериальных, противогрибковых и иных препаратов, применяемых в лечении ВКЛ. При наличии показаний может выполняться ЭКГ с дополнительными отведениями.

- Всем пациентам ВКЛ при выявлении значимых отклонений электрокардиограммы или кардиальной симптоматики на любом этапе диагностики, лечения, наблюдения рекомендуется по возможности выполнить эхокардиографию (ЭхоКГ) для уточнения морфологических и функциональных изменений сердца и его клапанного аппарата [5,18].

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

Комментарий: исследование показано пациентам с ВКЛ при сопутствующих заболеваниях – врожденном и приобретенном пороках сердца; инфекционном эндокардите; ишемической болезни сердца и остром коронарном синдроме; сердечной недостаточности; системной артериальной гипертензии; легочной гипертензии и тромбоэмболии легочной артерии; кардиомиопатии; миокардите; перикардите и тампонаде сердца; медиастените; мерцательной аритмии; подозрении на объемное образование – тромб, опухоль сердца, прорастание медиастинальной опухоли в перикард или механическом сдавлении сердца и крупных сосудов; синкопальных состояниях неясной этиологии, перед проведением противоопухолевой терапии. Повторные исследования ЭхоКГ в динамике показаны для оценки изменений состояния сердца, аорты и перикарда при сопутствующей кардиальной патологии.

- Всем пациентам ВКЛ при выявлении значимых отклонений электрокардиограммы или кардиальной симптоматики на любом этапе заболевания рекомендуется по возможности выполнить холтеровское мониторирование сердечного ритма для более детального уточнения состояния ритма сердца, кровоснабжения сердечной мышцы [5,18].

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

Комментарий: холтеровское мониторирование сердечного ритма рекомендуется выполнять при выявлении удлинения интервала QT, признаков ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости; диспозицией сегмента ST на ЭКГ; синусовой бради/тахикардией, при наличии жалоб на аритмию, эпизоды внезапной слабости, головокружений, синкопальных состояний. Также проведение исследования рекомендуется при проведении лечения препаратами, способными вызывать кардиотоксические эффекты. Исследование может быть показано при ВКЛ на любом этапе диагностики, лечения, наблюдения.

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ, а также с установленным ВКЛ на любом этапе диагностики, лечения, наблюдения, при рецидиве, рефрактерном течении ВКЛ при наличии увеличения ЛУ или мягких тканей рекомендуется выполнить ультразвуковое исследование лимфатических узлов или ультразвуковое исследование мягких тканей [18].

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

Комментарий: в целом, увеличение периферических ЛУ нехарактерно для ВКЛ, поэтому при выявлении их увеличения, в первую очередь, необходимо исключать вторичный (воспалительный) характер их поражения, а также метастазы второй опухоли. Однако встречается и специфическое поражение ЛУ при ВКЛ, чаще при рецидиве или при атипичной клинике/течении заболевания. Специфическое вовлечение мягких тканей при ВКЛ встречается крайне редко, а частое и основное поражение мягких тканей при ВКЛ имеет инфекционно-воспалительную природу (инфилтраты, абсцессы), требующие своевременной диагностики и лечения (в том числе, при необходимости, хирургического).

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ, а также с установленным ВКЛ на любом этапе диагностики, лечения, наблюдения, при рецидиве, рефрактерном течении ВКЛ при наличии внекостномозгового (экстрамедуллярного) очага любой локализации, подозрительного на специфическое поражение или второе заболевание, рекомендуется выполнить биопсию ткани/очага поражения с

патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала, при необходимости – с применением иммуногистохимических методов или пункцию с цитологическим, иммунофенотипическим, молекулярно-биологическим, микробиологическим исследованием пунктата [19].

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

Комментарий: характер поражения в экстрамедуллярном очаге должен быть надежно верифицирован современными методами исследования, для чего требуется проведение пункции и/или биопсии в необходимом объеме. В зависимости от локализации очага, может понадобиться биопсия лимфоузла, биопсия кости, биопсия опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей, биопсия легкого (трансторакальная или при бронхоскопии), биопсия средостения, биопсия печени, биопсия желудка, биопсия толстой кишки, биопсия органов малого таза и т. д. Для проведения биопсии могут понадобиться уточняющие инструментальные методы исследования – УЗИ, рентгенография, КТ, МРТ соответствующих областей (при необходимости – с контрастированием), бронхоальвеолярный лаваж, трахеобронхоскопия, торакоскопия, спинномозговая пункция, пункция плевральной полости, пункция сустава, колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия, гистероскопия и т.д. При выявлении инфекционного характера поражения материал должен быть исследован микробиологическими, бактериологическими, молекулярными методами для идентификации возбудителя и подбора адекватного лечения.

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ, а также с установленным ВКЛ, при наличии внекостномозгового (экстрамедуллярного) очага любой локализации, подозрительного на специфическое поражение или второе заболевание, **рекомендуется** по возможности выполнить молекулярно-генетическое исследование мутации BRAFV600E биоптата (пунктата, аспираата) ткани/очага поражения [3,5,11,12,16,17].

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

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ, а также с установленным ВКЛ, при наличии внекостномозгового (экстрамедуллярного) очага любой локализации, подозрительного на специфическое поражение или второе заболевание,

рекомендуется выполнить исследование иммунофенотипирование биологического материала (методом проточной цитофлуориметрии) для выявления маркеров гемобластозов биоптата (пунктата, аспирата) очага поражения в качестве основного диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [5,11,12,15].

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

Всем пациентам с подозрением на ВКЛ, а также с установленным ВКЛ, при наличии внекостномозгового (экстрамедуллярного) очага, подозрительного на специфическое поражение или второе заболевание, **рекомендуется** выполнить цитологическое исследование микропрепарата биопсии или пунктата для уточнения характера поражения [19].

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

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

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендаций, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощи, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

Следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание данной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

3.1.Показания к началу терапии и определение стратегии лечения

- Пациентам с верифицированным ВКЛ без цитопении или значимой спленомегалии (<+2 см из подреберья) или с не нарастающей цитопенией легкой степени (уровни гемоглобина >110 г/л, тромбоцитов >150 × 10⁹/л, нейтрофилов >2,0 × 10⁹/л,) и без симптомов заболевания при условии возможности регулярного контроля за пациентом специфическая терапия **не рекомендуется** [5,11,12].

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

- Пациентам с верифицированным ВКЛ с наличием значимой или усугубляющейся цитопенией (уровни гемоглобина <110 г/л, тромбоцитов <100 × 10⁹/л, нейтрофилов < 2,0 × 10⁹/л), инфекционных осложнений, симптомной или нарастающей спленомегалией **рекомендуется** начало специфической терапии [5,11,12].

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

3.2.Лечение пациентов с впервые диагностированным волосатоклеточным лейкозом

*Основными препаратами в лечении ВКЛ, приводящими к многолетним полным ремиссиям при ВКЛ, являются аналоги туринов, в частности, кладрибин. Несмотря на высокую эффективность и нетоксичность, применение кладрибина в первой линии обычно приводит к длительному миелотокическому агранулоцитозу [20], что опасно у иммунокомпрометированных пациентов с ВКЛ, в связи с чем предпочтительно применение кладрибина после купирования нейтропении применением интерфероном а или ингибитора BRAF-киназы #вемурафениба**. Лечение ВКЛ с экстрамедуллярным поражением также должно быть, в первую очередь, системным, с применением интерфероном а и/или кладрибина, возможно с добавлением к терапии #ритуксимаба**. Рекомендации по применению данных лекарственных препаратов представлены ниже.*

- Пациентам с впервые диагностированным ВКЛ с показаниями к специфической терапии при наличии нейтропении в качестве первого этапа лечения рекомендуется терапия интерфероном а [21,22].

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

Комментарий: интерферон а обычно применяется в течение 12–16 нед. до назначения аналога турина (для коррекции нейтропении и профилактики длительного миелотокического агранулоцитоза в результате применения кладрибина) в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно. В зависимости от показателей гемограммы и индивидуальной переносимости доза интерферона а может варьировать от 1 до 5 млн МЕ и от 2 раз в неделю до ежедневного применения. В связи с частым развитием гриппоподобного синдрома на начальных этапах применения интерферона а терапию следует начинать с дозы 1 млн МЕ на фоне антипиретиков, постепенно увеличивая дозу до стандартной (3 млн МЕ 3 раза в неделю). При глубокой лейкопении интерферон а необходимо применять с осторожностью, не форсируя дозу (из-за риска временного усугубления лейкопении). Целью применения интерферона а является прирост нейтрофилов за счет снижения числа лимфоцитов в гемограмме до уровня <50 %, что позволяет избежать агранулоцитоза и инфекционных осложнений после курса аналога туринов. Параллельно, как правило, происходит уменьшение размера селезенки.

Интерферон а можно не применять перед основным курсом кладрибина при незначительном лимфоцитозе и минимальной инфильтрации костного мозга.

- Пациентам с впервые диагностированным ВКЛ при выраженной нейтропении (агранулоцитоз) или в период активной инфекции перед терапией аналогами пуринов может быть рекомендовано назначение #вемурафениба** в дозе 240–960 мг/сут до купирования нейтропении (нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$) [23,24].

Комментарий: #вемурафениб обладает патогенетическим действием на аномальную BRAF-киназу опухолевых клеток. Обычно применяется доза 240-480 мг/сут. срок лечения в среднем 3 месяца.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –)

- Пациентам с впервые диагностированным ВКЛ с показаниями к специфической терапии после завершения терапии интерфероном а, а также пациентам с незначительным лимфоцитозом и минимальной инфильтрацией костного мозга, которым не показано предварительное назначение интерферона а, в качестве основного этапа лечения рекомендуется терапия кладрибином [25].

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

Комментарий: при ВКЛ применяют 1 короткий курс кладрибина в дозе 0,1 мг/кг/сут \times 7 дней или 0,14 мг/кг/сут \times 5 дней [26] (в данной дозировке применение препарата не зарегистрировано). В рандомизированных исследованиях не было выявлено различий в эффективности и переносимости препарата при разных режимах введения. Однаковая биодоступность кладрибина при подкожном и болюсном введении была подтверждена данными фармакологических исследований. С учетом удобства ежедневного подкожного введения препарата данный режим является предпочтительным в терапии ВКЛ. Если терапия кладрибином назначается по какой-либо причине без предварительного курса интерферона а и в условиях глубокой нейтропении у ослабленного пациента, возможно проведение лечения в дробном режиме: 1 введение в неделю до суммарной курсовой дозы [27].

*Лечение кладрибином не требует специальной сопутствующей терапии (т. е. не назначаются противорвотные препараты, водная нагрузка), за исключением применения ко-тритомоксазола** и ацикловира в соответствии с инструкцией для*

профилактики инфекций (по показаниям; обязательно в случае нейтропении – до восстановления уровня нейтрофилов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$).

- Пациентам с впервые диагностированным ВКЛ при симптомной тромбоцитопении, неэффективности или непереносимости лекарственной терапии, осложнениях спленомегалии (инфаркты, разрыв), а также при выраженной спленомегалии (более 10 см ниже реберной дуги), сочетающейся с незначительным поражением костного мозга, **рекомендуется** выполнение спленэктомии лапароскопической или с использованием видеоэндохирургических технологий с последующим проведением патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала селезенки [5].

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

Комментарий: при ВКЛ удаление селезенки быстро ликвидирует цитопению, но лишь у 20 % пациентов на длительный срок; у большинства же эффект спленэктомии сохраняется менее 1 года с неизбежными в дальнейшем прогрессированием заболевания и потребностью в проведении лекарственной терапии. При спленэктомии, в случае выявления увеличенного ЛУ в брюшной полости или забрюшинно, а также в случае увеличения или признаков поражения печени, выполняется биопсия ЛУ интраоперационная, биопсия печени открытая или при помощи лапароскопии, с последующим проведением патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала лимфоузла, печени, в том числе, с применением имmunогистохимических методов.

3.3. Лечение рецидивов и рефрактерных форм волосатоклеточного лейкоза

- Пациентам с рецидивом ВКЛ, у которых продолжительность ремиссии была более 5 лет, **рекомендуется** повторное лечение, аналогичное первичному [28–30].

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

Комментарий: показано, что при достаточной продолжительности ремиссии после первичного лечения ВКЛ аналогом турина (кладрибин) повторное применение этих препаратов также эффективно.

- Пациентам с ВКЛ, не достигшим полной ремиссии через 6–12 мес. после терапии кладрибином, **рекомендуется** повторная терапия кладрибином в том же режиме,

как для первичных пациентов, с добавлением #ритуксимаба** в дозе 375 мг/м² 6 введений с интервалом 28 дней [31,32].

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

Комментарий: период восстановления миелопоэза может быть длительным, поэтому, если у пациента после проведенного курса лечения аналогом пуринов отмечается положительная динамика – исчезновение «ворсинчатых» лимфоцитов и тенденция к восстановлению показателей крови, уменьшение размера селезенки, то полному достигнутой ремиссии оценивают не ранее чем через 6–12 мес. после лечения.

- Пациентам с рецидивом ВКЛ, проявляющимся преимущественно увеличением селезенки, **рекомендуется** выполнение спленэктомии [5].

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

Комментарий: как правило, только спленэктомия не приводит к ремиссии и вслед за ней требуется проведение системной терапии.

- Пациентам с рефрактерным течением ВКЛ с выявленной мутацией BRAFV600E в качестве одного из вариантов терапии **рекомендуется** #вемурафениб** в дозе 480 мг/сут в течение 2 мес. и более (до достижения ремиссии) [33].

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

*Комментарий: #вемурафениб** может применяться **только** при доказанной мутации BRAFV600E. Имеется опыт успешного применения #вемурафениба** в разных дозировках – от 240 мг/сут до 960 мг 2 раза в сутки [34]. С учетом достаточной эффективности и хорошей переносимости мы чаще применяем дозу 240 мг 2 раза в сутки.*

- Пациентам с рефрактерным течением ВКЛ в качестве одного из вариантов терапии **рекомендуется** интерферон α в дозе 3 млн МЕ/сут до достижения максимального ответа с последующим переходом на введение этой дозы 3 раза в неделю [5].

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

- Пациентам с рефрактерным течением ВКЛ в качестве одного из вариантов терапии может быть **рекомендована** комбинация #бендамустина** в дозе 70 мг/м² в 1–2-й дни с #ритуксимабом** в/в в дозе 375 мг/м² в 1-й и 15 дни, 6 курсов с интервалом 28 дней [35].

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

3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия пациентов с волосатоклеточным лейкозом

- Пациентам с ВКЛ с подозрением на развитие инфекционно-воспалительного процесса **рекомендуется** неотложное назначение антибактериальной терапии, противогрибковой терапии, противовирусной терапии по показаниям (см. разделы 7.4-7.6) [7,36,37].

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

Комментарий: при лечении пациентов ВКЛ необходима крайняя настороженность в отношении инфекций – гипертермия при ВКЛ, в отличие от лимфом, не является симптомом интоксикации и свидетельствует о наличии инфекционно-воспалительного процесса, часто без четко определяемой локализации. При нейтропении или наличии анамнестических данных о бактериальных и вирусных осложнениях может быть целесообразно профилактическое назначение ко-трамоксазола, ацикловира. У пациентов с ВКЛ часто развиваются пневмонии, синуситы, абсцессы в подкожной клетчатке, межмышечные абсцессы (особенно в мышцах ног), при этом в связи с нейтропенией очаги инфекции при ВКЛ склонны к быстрой генерализации и требуют неотложного назначения антибактериальной терапии.

- Пациентам с ВКЛ в сочетании с туберкулезом **рекомендуется** лечение обоих заболеваний одновременно [38].

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

- Пациентам с ВКЛ, за исключением пациентов с длительной и глубокой нейтропенией (агранулоцитоза) с наличием тяжелых инфекционных осложнений, **не рекомендуется** терапия колониестимулирующими факторами [39].

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

- Пациентам с ВКЛ с глубокой анемией при исключении других причин анемии (дефицит железа или витамина В₁₂, и т. д.) **рекомендуется** кратковременная терапия эритропоэтинами [40].

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

Комментарий: для уточнения причины анемии проводится обследование согласно алгоритму диагностики анемии; при выявлении у пациентов с ВКЛ с анемией дефицита железа или витамина В₁₂, фолиевой кислоты проводится терапия для компенсирования соответствующего дефицита. Диагностика и лечение дефицитных анемий проводится в соответствии с клиническими рекомендациями.

- Пациентам с ВКЛ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или симптоматическую терапию болевого синдрома [5,41,42].

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

Комментарий: наиболее частая причина боли при ВКЛ – локальный воспалительный процесс (абсцесс, воспаление тканей). В этом случае необходимо проводить активное лечение очага воспаления (включая, при необходимости, хирургическое лечение). При исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома пациенту проводится обезболивающая терапия согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе по показаниям – с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями.

3.5.Определение эффективности лечения

- Пациентам, завершившим запланированное лечение по поводу ВКЛ, **рекомендуется** оценка эффективности лечения через 6–12 мес. после завершения

терапии согласно международным критериям (предложены в 2006 г. и модифицированы в 2011 г. (см. раздел .1) [5,12].

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

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

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 ВКЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация [43].

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

Комментарий: специальных методов реабилитации при ВКЛ не существует. Реабилитация пациентов с ВКЛ должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Объем медицинской реабилитации разрабатывается индивидуально для каждого пациента врачом-реабилитологом при участии врача-гематолога. Кроме этого, программа реабилитации должна учитывать социальные и психологические проблемы пациента и включать (по показаниям) социальных работников и психологов. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

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

Методов профилактики ВКЛ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический фактор(ы), ведущий(е) к развитию заболевания.

- Всем пациентам с ВКЛ после завершения терапии **рекомендуется** пожизненное динамическое наблюдение у врача-гематолога [5].

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

Комментарий: для своевременного обнаружения рецидива ВКЛ необходим контроль клинического анализа крови не реже 2 раз в год и размера селезенки не реже 1 раза в год. Рецидивы ВКЛ с течением времени развиваются в подавляющем большинстве случаев с частотой выявления до 35 % при медиане наблюдения 5 лет и до 50 % при медиане 10 лет. Рецидивы могут возникать чаще и в более ранние сроки у молодых пациентов (дебют заболевания в возрасте моложе 45 лет) и при достижении лишь частичной ремиссии. При подозрении на рецидив ВКЛ проводится обследование, аналогичное первичному при установлении диагноза, для точной верификации рецидива заболевания и исключения других заболеваний (состояний), приводящих к цитопении, спленомегалии и могущих имитировать рецидив.

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, установленных 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 ВКЛ 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 ВКЛ 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 ВКЛ, 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 ВКЛ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается врачами-гематологами с привлечением при необходимости других врачей-специалистов, при необходимости – с проведением консилиума. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

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

Показания для плановой госпитализации:

- 1) проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по тяжести состояния, обусловленного лейкозом или осложнениями заболевания, или по причине рисков осложнений, сопряженных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями;
- 2) обследование пациента, в том числе включающее биопсии и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

Показания для экстренной госпитализации:

- 1) развитие тяжелой инфекции (в связи с нейтропенией при ВКЛ затруднено формирование отчетливого очага инфекции, поэтому тяжесть инфекции определяется гипертермией, не купируемой антибактериальной терапией, симптомами интоксикации, признаками септического состояния, дыхательной недостаточности);
- 2) тяжелое состояние в связи с наличием декомпенсированных, угрожающих жизни цитопений (симптомная глубокая анемия, значительный геморрагический синдром, нейтропения с инфекционными проявлениями);
- 3) развитие осложнений ВКЛ, включая разрыв (или угрозу разрыва) селезенки, нейролейкемию, плеврит с признаками дыхательной недостаточности, паранеопластические и аутоиммунные синдромы, другие осложнения, угрожающие жизни;
- 4) развитие осложнений терапии, включая миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой, тяжелые инфузационные реакции и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к выписке пациента из стационара:

- 1) завершение обследования;
- 2) завершение курса лечения;
- 3) переход на амбулаторный этап лечения;
- 4) достижение ожидаемого эффекта от лечения;
- 5) в случаях, когда по решению врачебной комиссии пребывание пациента в стационаре не показано 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 Оценка эффективности лечения волосатоклеточного лейкоза

Эффект от лечения проявляется постепенно, по мере уменьшения лимфоидной инфильтрации в костном мозге и селезенке и параллельного восстановления элементов нормального кроветворения, поэтому судить об эффективности терапии необходимо по динамике лабораторных показателей и размера селезенки в течение длительного периода времени.

Так, оценка эффективности применения интерферона α проводится не ранее чем через 8 нед. после начала его использования. При этом на фоне применения интерферона α еще до уменьшения лимфоцитоза увеличиваются число тромбоцитов и уровень гемоглобина, уменьшается размер селезенки за счет снижения степени инфильтрации костного мозга и селезенки опухолевыми лимфоцитами. Терапия считается эффективной при наличии положительной динамики по всем или нескольким параметрам (уменьшение цитопении, лимфоцитоза и моноцитопении, уменьшение размера селезенки и висцеральной лимфаденопатии). При снижении лимфоцитоза в крови примерно до 50 % применение интерферона α завершают и проводят курс химиотерапии кладрибином.

На фоне курса лечения кладрибином отмечаются закономерная лимфопения и одновременно прирост тромбоцитов и уровня гемоглобина. В течение первого месяца отмечается увеличение форменных элементов крови, однако полное восстановление гемограммы может потребовать нескольких месяцев, поэтому при наличии положительной динамики показателей крови полнота костномозговой ремиссии оценивается не ранее чем через 6–12 мес. после окончания химиотерапии.

Для оценки полноты ремиссии выполняются следующие исследования:

Обязательные:

- клинический анализ крови
- цитологическое исследование костного мозга (миелограмма)
- УЗИ брюшной полости

Дополнительные (по показаниям):

- КТ грудной и брюшной полости – для оценки лимфаденопатии, сравнения в динамике с предыдущим КТ-исследованием, контроля динамики воспалительных изменений и т.п.)
- Иммунофенотипирование биологического материала (методом проточной цитофлуориметрии) – костного мозга в случае проведения оценки минимальной остаточной болезни; крови – в случае лиммоцитоза для исключения резистентного течения ВКЛ
- Молекулярно-генетическое исследование мутации V600 BRAF в клетках костного мозга – в случае проведения оценки минимальной остаточной болезни
- Исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и в моче методом иммунофиксации – для оценки динамики моноклональной секреции в случае ее выявления в дебюте или при подозрении на ее появление.

Большинством исследователей приняты следующие критерии ремиссии и минимальной остаточной болезни [5,12]:

Критерии полной ремиссии:

- отсутствие цитопении: уровни гемоглобина >120 г/л, нейтрофилов $>1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$;
- отсутствие органомегалии: нормализация размера селезенки, висцеральных ЛУ;
- отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови и $<1\%$ в костном мозге.

Некоторые исследователи выделяют полную ремиссию с резидуальной болезнью при наличии 1–5 % «ворсинчатых» лимфоцитов в костном мозге.

Критерии частичной ремиссии:

- отсутствие цитопении: уровни гемоглобина >120 г/л, нейтрофилов $>1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$;
- уменьшение органомегалии и инфильтрации костного мозга более чем на 50 %;
- отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови, но $>5\%$ в костном мозге.

Улучшением считается нормализация одного из параметров без ухудшения других.

Длительной считается ремиссия ВКЛ более 5 лет.

Резистентность (рефрактерность)

Поскольку при ВКЛ эффективность терапии оценивается в динамике на протяжении нескольких недель лечения, судить о резистентности к интерферону- α^{**} можно не ранее чем через 2 мес. непрерывной терапии, а о резистентности к терапии кладрибином – не ранее чем через 1 мес. после проведения курса (при условии исчезновения «ворсинчатых лимфоцитов из крови на фоне лечения»).

Критерии резистентности к терапии (рефрактерного течения):

- уровень гемоглобина <120 г/л, количество нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$;
- в крови $>5\%$ «волосатых клеток»;
- уменьшение числа «волосатых клеток» в костном мозге менее чем на 50 %;
- уменьшение размера селезенки менее чем на 50 % или нарастание размера селезенки, появление висцеральной лимфаденопатии, несмотря на лечение.

Критерии рецидива:

- наличие клона популяции лимфоцитов с маркерами ВКЛ в крови или костном мозге;
- нарастание размера селезенки, обусловленное лейкозным поражением.

Рецидив ВКЛ считается ранним при продолжительности ремиссии < 5 лет, при продолжительности ремиссии ВКЛ > 5 лет рецидив считается поздним.

7.2 Лечение ВКЛ в период беременности

При установлении диагноза ВКЛ у беременной, тактика лечения определяется сроком беременности и выраженностью симптомов заболевания.

В случае беременности у пациентки с ВКЛ без показаний к неотложному лечению (при неглубокой цитопении и незначительной спленомегалии, без инфекционных проявлений) возможно наблюдение. В то же время крайне опасно пассивное ведение пациенток с углубляющейся цитопенией — напротив, необходим быстрый выбор адекватной тактики лечения для сведения к минимуму осложнений и рисков течения беременности и родов для матери и ребенка [44].

При наличии клинических показаний к лечению ВКЛ безопасным в период беременности является применение #интерферона а (в том же режиме дозирования, что и у небеременных пациентов), поскольку этот препарат не оказывает отрицательного влияния на течение беременности, роды, развитие плода [45]. При выявлении ВКЛ на ранних сроках беременности вариантом терапии может быть спленэктомия с последующим наблюдением и либо отсрочкой лечения до родоразрешения, либо, при необходимости, применением #интерферона а. Использование аналогов пуринов, #ритуксимаба**, #вемурафениба** в период беременности не рекомендуется, но может быть выполнено по жизненным показаниям (препараты применяются в тех же режимах дозирования, что и у небеременных пациентов с ВКЛ) [44].

Диагноз ВКЛ и его лечение в анамнезе, в том числе аналогами пуринов и #ритуксимабом**, не являются препятствием для беременности и родов в период ремиссии. Рекомендуемый период предохранения от зачатия составляет 6—12 мес.

7.3 Сопроводительная терапия и лечение осложнений ВКЛ

1. Осложнения, связанные с введением интерферона альфа, кладрибина, ритуксимаба

Интерферон а

Всем препаратам интерферона а свойственна пиогенная реакция (гриппоподобный синдром), степень выраженности которой индивидуальна и варьирует от бессимптомного субфебрилитета до гектической лихорадки с ознобом, болями в

суставах и мышцах. Чаще встречается умеренная пирогенная реакция, выраженность которой в течение 2 недель постепенно снижается до минимума по мере «привыкания». Для профилактики данного осложнения терапию ИФ α проводят с премедикацией парацетамолом** в дозе 500 мг внутрь, или индометацином, 25 мг внутрь, за 30 мин до введения препарата, и начинают лечение с дозы ИФ α , составляющей 1—1,5 млн МЕ, постепенно за 1—2 недели повышая ее до «рабочей» дозы 3 млн МЕ.

Крайне редко при терапии интерфероном альфа развиваются иммунокомплексный васкулит, индуративный миозит, требующие отмены препарата и терапии глюкокортикоидами и плазмафереза.

При повышении на фоне лечения интерфероном альфа активности аминотрансфераз требуется исключение гепатитов В и С, контроль активности аминотрансфераз в динамике с временной отменой интерферона альфа при превышении АЛТ и АСТ верхней границы нормы более чем в 5 раз и проведением гепатотропной и дезинтоксикационной терапии.

Кладрибин

Препарат не токсичен (в применяемых при ВКЛ дозах не обладает кардио-, гепато-, нефро- и нейротоксичностью), не вызывает тошноту и рвоту. Редкое осложнение (2% случаев) — неинфекционная гипертерmia после введения, которая чаще наблюдается при синдроме лизиса опухоли. Препарат вызывает миелотоксический агранулоцитоз, однако при его применении после курса терапии интерфероном альфа это осложнение наблюдается лишь в 5% случаев и длится 2—5 дней. В этом случае проводится стандартная профилактика инфекционных осложнений, колониестимулирующие ростовые факторы обычно не применяют.

#Ритуксимаб**

Препарат вызывает стандартные осложнения, связанные со скоростью введения. Применяют антигистаминную терапию, назначают глюкокортикоиды, уменьшают скорость введения #ритуксимаба** (см. Приложение А3.1).

2. Нейтропения и инфекционные осложнения

Колониестимулирующие препараты при ВКЛ, как правило, не применяют.

Инфекционные осложнения свойственны самому ВКЛ и связаны с нейтропенией, моноцитопенией. Гипертерmia при этом заболевании не является симптомом опухолевой интоксикации. Инфекции служат основной причиной летальности при ВКЛ, поэтому любая гипертерmia, не связанная с пирогенной реакцией на ИФ α , должна расцениваться как инфекционное осложнение и требует немедленной адекватной антибактериальной (по

показаниям — противовирусной, противогрибковой) терапии. Наиболее часто возникают затяжные бронхиты, пневмонии, инфекции мягких тканей (абсцесс, флегмона, парапроктит), синуситы, тонзиллиты, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. Течение инфекционного процесса при ВКЛ отличается склонностью к генерализации (сепсис) и абсцедированию. Нередко встречается сочетание с туберкулезом.

Антибактериальная терапия и профилактика грибковой инфекции проводятся для лечения инфекционных осложнений в период агранулоцитоза (см. разделы 7.4-7.6).

3. Геморрагические осложнения

Несмотря на тромбоцитопению, выраженные геморрагические проявления для ВКЛ нехарактерны. Обычно встречается умеренный кожный геморрагический синдром, купируемый симптоматической терапией, не требующий заместительных трансфузий тромбоцитарной массы. При глубокой тромбоцитопении ($< 20 \times 10^9 /л$) с выраженным геморрагическим синдромом или на фоне инфекционного процесса необходимы трансфузии тромбоцитарной массы (см. приложение А3.3).

4. Анемический синдром

Клинически компенсированная анемия с уровнем гемоглобина > 70 г/л обычно не требует заместительной трансфузионной терапии. Гемотрансфузии проводятся при декомпенсации, связанной с анемией, при любом уровне гемоглобина (см. приложение А3.3). Необходимо уточнить вид анемии, так как причина данного осложнения может быть не связана с ВКЛ (часто — дефицит железа, витамина B12), и назначить соответствующую терапию. При исключении иных причин анемии, стойком снижении уровня гемоглобина до < 50 г/л требуется назначение эритропоэтина** в стандартных дозах: 10 000 МЕ 3 раза в неделю или 30 000—40 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 4—8 недель.

5. Инфаркт и разрыв селезенки

Инфаркт и разрыв селезенки — редкие осложнения ВКЛ, несмотря на зачастую значительно выраженную спленомегалию. Разрыв селезенки (обычно после травмы) — показание к экстренной спленэктомии. При развитии инфаркта селезенки возможна консервативная тактика лечения с применением антибактериальной терапии. Повторные инфаркты селезенки также являются показанием к спленэктомии (см. Приложение А3.2).

7.4 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении заболеваний системы крови. Наиболее высокая частота определяется у пациентов с острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного трансплантата стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК), варьирует от 30 до 90%. Так, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами инфекционные осложнения составляют 80-90% на этапах индукции и консолидации ремиссии; у пациентов острыми лимфоидными лейкозами инфекции развиваются преимущественно на этапе индукции ремиссии (55%), реже – в период консолидации ремиссии (10%), у реципиентов аллогенных ТГСК – в период гранулоцитопении на этапе приживления гемопоэтических клеток (40-70%) и при развитии реакции “трансплантат против хозяина” (10-70%) [46,47]. У других категорий пациентов с лейкозами и лимфомами 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.

Инфекционные осложнения у пациентов с лимфомами 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.

Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений у гематологических пациентов, является нейтропения (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1\,000 \times 10^9/\text{л}$), а также длительность нейтропении – частота инфекций существенно возрастает при длительности нейтропении более 10 дней. 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.

Этиология инфекционных осложнений

Этиологическая структура возбудителей у гематологических пациентов, в том числе, пациентов с лимфомами, 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 [46]. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов – 7,4% [48]. 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% [49]. Среди грамположительных бактерий отмечена устойчивость *Enterococcus faecium* к ванкомицину (15%). Для грибов рода *Candida* характерно снижение доли *C. albicans* до 30% и широкое видовое разнообразие *Candida non-albicans* [48].

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. 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.

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 перионта. 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 глюкокортикоидами 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 псевдомемброзного 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 38°С 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. (глюкорексиломаннан), 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 *Clostridoides 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.*, *Yersenia spp.*, вирусы (ротавирусы, адено вирусы). 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 carbapenem inactivation method (mCIM) или carbapenem 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 ротовоглотки проводят только идентификацию до вида.

Микробиологическое исследование соскаба 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 калькофлюором 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, флуударабина) 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: $\geq 1,0$ [50].

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 Cryptosporidium (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 криптокоза. 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 (auscultatивные признаки);
- персистирующая фебрильная нейтропения от 3 дней и более, независимо от физикальной 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 мукорикоза (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. 1 суммированы диагностические исследования у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

Таблица 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 кишки	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки
Образования (инфильтраты) на коже	Биопсия Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата

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 лимфомами (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 1й линии на анти псевдомонадный карбапенем (имипенем, меропенем или дорипенем). В 1й линии терапии фебрильной нейтропении не назначают цефтриаксон, цефоперазон, фторхинолоны.

Показаниями к назначению анти псевдомонадных 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.

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.

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, aplастическая 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.

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 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
Тигеццилин	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 [51]. Препараты для лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3. Лечение инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

Препаратор	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 – триметопrim/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 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 интрабдоминальной 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 [52]. 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 х 3 раза. Меропенем отменяют при восстановлении гранулоцитов и продолжают лечение сочетанием ампициллина с гентамицином. Альтернативный препарат - триметопrim/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 [53]. 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 [51]. 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.

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/циластатин 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).

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.

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/claveуланата (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).

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 параректальной 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 признаком 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, соскоба 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 antimикробных препаратов,

проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, введение antimикробных 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 Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями

Герпесвирусные инфекции диагностируют чаще всего у гематологических пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Для диагностики герпесвирусных инфекций проводят комплекс необходимых инструментальных исследований для получения материала – исследование полости рта, промежности, влагалища, прямой кишки, эзофагогастродуоденоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, лумбальная 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.

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

HSV вызывают у пациентов гематологическими заболеваниями прежде всего повреждение слизистых оболочек (мукозиты), чаще HSV 1 тип. До 80% взрослых

пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) являются серопозитивными по HSV. Мукозиты, вызванные HSV, являются, как правило, проявлением реактивации латентной вирусной инфекции во время курсов полихимиотерапии (ПХТ) и у реципиентов ТГСК. Частота мукозитов, вызванных HSV, среди серопозитивных пациентов ОМЛ во время ПХТ составляет 61%- 66%, среди реципиентов аллогенных ТГСК достигает 80%, из них основная доля в первые 4 недели после 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 [54].

Диагностика

Серологические тесты (выявление антител в крови, биологических жидкостях) проводят до индукционного курса ПХТ и перед ТГСК с целью выявления серопозитивных пациентов [54].

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 [54].

Лечение

Назначают ацикловир в дозе 250 мг/м² или 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 7-10 дней. 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 х 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 [54].

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 [54].

Герпес зостер вирус (*Herpes zoster virus, HZV*)

У реципиентов ТГСК инфекция чаще возникает в течение первых 24 месяцев. Группу риска составляют больные с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Другие факторы включают наличие острого лейкоза или лимфопролиферативного заболевания в качестве диагноза до ТГСК, возраст старше 50 лет, проведение миелоаблативного режима, CD34+ селектированная аллогенная или аутологичная ТГСК, наличие дефицита одновременно CD4(+) и CD8(+) лимфоцитов на 30-й день после ТГСК. Гематологические пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями составляют группу повышенного риска, независимо от этапа лечения / наблюдения.

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 2 недель.

Цитомегаловирус (*Cytomegalovirus, CMV*)

CMV остается частым осложнением у гематологических пациентов, в частности, у реципиентов аллогенных ТГСК, может быть причиной заболевания как на раннем, так и позднем этапе после ТГСК, приводит к угнетению костно-мозгового кровообращения. Виремия при лимфоидных гематологических заболеваниях (ХЛЛ, лимфомы, острый лимфобластный лейкоз) и множественной миеломе достигает 13,6% в то время при миелоидных гемобластозах составляет 3,9%. 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, особенно у пациентов с РТПХ [55].

Диагностика

У реципиентов до ТГСК исследуют наличие антител CMV.

Для диагностики инфекции или заболевания используют молекулярно-биологическое исследование на цитомегаловирус, включая количественное исследование методом ПЦР [55]. Всем реципиентам аллогенной ТГСК следует 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

Препаратом 1 линии является ганцикловир (внутривенно, 10 мг/кг/сутки, дозу разделяют на два приема) [55]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не менее 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [55].

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 [54].

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 [54]. Антивирусные препараты и иммуноглобулин не рекомендованы для лечения.

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 [55].

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 [55]. Профилактика в отношении HHV-6 не проводится.

7.6 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами

Высокотехнологичные методы лечения и особенности иммунодефицита у пациентов с гематологическими заболеваниями 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.

Диагностика и лечение кандидоза [49,50,56,57]

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 ротовой полости, 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 ротовой полости.

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 (супспензия, 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 (суспензия) по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натощак); позаконазол (суспензия) 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, аспираты). Наиболее частым проявлением является кандидемия. При кандидемии у больных с нейтропенией может развиться острый диссеминированный кандидоз в результате диссеминации кандид, септический шок, полиорганная 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, Н₂-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%) [58]. 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 (каспофунгины, микафунгины, анидулафунгины). 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 амфотерицина 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.

Диагностика и лечение криптококкоза [49,50,56]

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 флуадарбин 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 амфотерцина 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).

Микозы, вызванные редкими дрожжеподобными грибами [49,50,56]

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 массспектрометрии, 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 х 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. производят 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.

Инвазивный аспергиллез [49,50,56,57,59]

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 септированного 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 час 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 носоротоглотки) 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, интракальконоидально 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.

Диагностика и лечение мукормикоза [49,50,56,57,60]

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 $0,5 \times 10^9/\text{л}$), транспланацию аллогенных СГК, отсутствие ремиссии гемобластоза, лечение глюкокортикоидами и другими иммуносупрессивными 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 мукоцикоза легких включает присутствие факторов риска, радиологические изменения в легких и наличие микологического подтверждения инфекции.

Радиологические особенности мукоцикоза легких

Основа радиологической диагностики – это КТ/СКТ. Радиологические проявления мукоцикоза неспецифичны и часто схожи с инвазивным аспергиллезом. Выделяют ряд радиологических признаков, которые в большей степени характерны для мукоцикоза, 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 мукоцикоза

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 мукоцикоза легких

Мукоцикоз 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 больных, имевших мукормикоз в анамнезе, во время очередных курсов ПХТ проводят профилактику позаконазолом по 200 мг 3 раза в сутки в суспензии 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 мукормикозного 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 (аспирата).

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

Мукормикоз 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, контактированного 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.

Диагностика и лечение инвазивных микозов, вызванных редкими плесневыми грибами [49,50,56,61]

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.

Препаратором 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 х 2 раза в сутки). Возможно применение сочетания антимикотиков.

Инфекции, вызванные *Acremonium* spp.

Эти грибы широко распространены в окружающей среде. Описаны случаи перитонита, инфицирования диализной 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 – ломбальная пункция, плевральная пункция, пункция брюшной полости, пункция/биопсия очага поражения. Лечение проводится вориконазолом или амфотерицином В или позаконазолом (стандартные дозы).

Диагностика и лечение пневмоцистной пневмонии [49,50,56,62]

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, винクリстина, циклофосфамида), моноклональных антител (ритуксимаба, обинутузумаба), трансплантация СГК, РТПХ.

Симптомы

Начальные признаки инфекции включают лихорадку (90%), сухой кашель, одышку, затем быстро возникает острая дыхательная недостаточность. У части пациентов, получающих кортикоиды, клиническая картина может быть стертой 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 смывов 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 цитамегаловирусной 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 триметопrima/сульфаметоксазола в сыворотке крови является эквивалентной при использовании его внутривенно или перорально (в случае нормальной функции желудочно-кишечного тракта). Внутривенная форма триметопrima/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 кортикоステроидов 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.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Выполнено
1	Пациенту с подозрением на ВКЛ или выявленным ВКЛ при первичном или повторном приеме выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с определением уровней гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы	да/нет
2	Пациенту с подозрением на ВКЛ, а также при исключении рецидива ВКЛ выполнено цитологическое исследование (пункция) или патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга	да/нет
3	Пациенту с подозрением на ВКЛ, а также при исключении рецидива ВКЛ выполнено исследование биологического материала крови или костного мозга методом проточной цитофлуориметрии	да/нет
4	Пациенту при установке диагноза ВКЛ, а также при оценке эффективности терапии или исключении рецидива ВКЛ выполнена КТ или ультразвуковое исследование органов брюшной полости	да/нет
5	Пациенту с верифицированным ВКЛ с наличием показаний к лечению начато специфическое лечение	да/нет

Список литературы

1. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer, 2008. 439 p.
2. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
3. Falini B., Martelli M.P., Tiacci E. BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: From bench to bedside // Blood. American Society of Hematology, 2016. Vol. 128, № 15. P. 1918–1927.
4. Tadmor T., Polliack A. Epidemiology and environmental risk in hairy cell leukemia // Best Practice and Research: Clinical Haematology. Bailliere Tindall Ltd, 2015. Vol. 28, № 4. P. 175–179.
5. Аль-Ради Л.С. Волосатоклеточный лейкоз // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 200–213.
6. Cawley J.C., Burns G.F., Hayhoe F.G. A chronic lymphoproliferative disorder with distinctive features: a distinct variant of hairy-cell leukaemia. // Leuk. Res. 1980. Vol. 4, № 6. P. 547–559.
7. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В. Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза. // Клиническая онкогематология. 2009. Vol. 2, № 1. P. 111–120.
8. Matutes E. et al. The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. // Leuk. Lymphoma. 1994. Vol. 14 Suppl 1. P. 57–61.
9. Matutes E., Wotherspoon A., Catovsky D. The variant form of hairy-cell leukaemia. // Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2003. Vol. 16, № 1. P. 41–56.
10. Аль-Ради Л.С. et al. Опыт изучения лимфомы красной пульпы селезенки // Терапевтический архив. 2016. Vol. 88, № 4. P. 53–60.
11. Troussard X., Cornet E. Hairy cell leukemia 2018: Update on diagnosis, risk-stratification,

- and treatment. // Am. J. Hematol. 2017. Vol. 92, № 12. P. 1382–1390.
12. Grever M.R. et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. // Blood. 2017. Vol. 129, № 5. P. 553–560.
 13. Robak T. et al. Hairy Cell Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26, № Suppl. 5. P. v100–v107.
 14. Maitre E., Cornet E., Troussard X. Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment // Am. J. Hematol. 2019. Vol. 94, № 12. P. 1413–1422.
 15. Del Giudice I. et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. // Haematologica. 2004. Vol. 89, № 3. P. 303–308.
 16. Tacci E. et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2011. Vol. 364, № 24. P. 2305–2315.
 17. Arcaini L. et al. The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms // Blood. 2012. Vol. 119, № 1. P. 188–191.
 18. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 9–27.
 19. Аль-Ради Л.С. et al. Изолированное поражение крестца при волосатоклеточном лейкозе: описание случая и анализ литературы. // Терапевтический архив. 2015. Vol. 87, № 7. P. 94–96.
 20. Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia // Leuk. Lymphoma. 2011. Vol. 52, № SUPPL. 2. P. 50–52.
 21. Rai K.R. et al. Recombinant alpha-2b-interferon in therapy of previously untreated hairy cell leukemia: long-term follow-up results of study by Cancer and Leukemia Group B. // Leukemia. 1995. Vol. 9, № 7. P. 1116–1120.
 22. Federico M. et al. Long-term results of alpha interferon as initial therapy and splenectomy as consolidation therapy in patients with hairy cell leukemia. Final report from the Italian Cooperative Group for HCL // Ann. Oncol. 1994. Vol. 5, № 8. P. 725–731.
 23. Falini B., Tacci E. New treatment options in hairy cell leukemia with focus on BRAF inhibitors // Hematol. Oncol. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 37, № S1. P. 30–37.

24. Dietrich S. et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib // Blood. American Society of Hematology, 2016. Vol. 127, № 23. P. 2847–2855.
25. Andrasiak I., Rybka J., Wrobel T. Response to the Therapy in Hairy Cell Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. // Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk. 2018. Vol. 18, № 6. P. 392-399.e3.
26. Lauria F., Cencini E., Forconi F. Alternative methods of cladribine administration. // Leuk. Lymphoma. 2011. Vol. 52 Suppl 2. P. 34–37.
27. Robak T. et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: Final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial // Blood. 2007. Vol. 109, № 9. P. 3672–3675.
28. Else M. et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. // Br. J. Haematol. 2009. Vol. 145, № 6. P. 733–740.
29. Zinzani P.L. et al. Hairy cell leukemia: evaluation of the long-term outcome in 121 patients. // Cancer. 2010. Vol. 116, № 20. P. 4788–4792.
30. Аль-Ради Л.С. et al. Лечение рецидивов волосатоклеточного лейкоза // Терапевтический архив. 2012. Vol. 7. P. 4–9.
31. Chihara D. et al. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial. // Br. J. Haematol. 2016. Vol. 174, № 5. P. 760–766.
32. Else M. et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. // Cancer. 2007. Vol. 110, № 10. P. 2240–2247.
33. Dietrich S. et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib. // Blood. 2016. Vol. 127, № 23. P. 2847–2855.
34. Tiacci E. et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2015. Vol. 373, № 18. P. 1733–1747.
35. Burotto M. et al. Bendamustine and rituximab in relapsed and refractory hairy cell leukemia // Clin. Cancer Res. 2013. Vol. 19, № 22. P. 6313–6321.
36. Golomb H.M., Hadad L.J. Infectious complications in 127 patients with hairy cell

- leukemia. // Am. J. Hematol. 1984. Vol. 16, № 4. P. 393–401.
37. Siegal F.P. et al. Impaired interferon alpha response in hairy cell leukemia is corrected by therapy with 2-chloro-2'-deoxyadenosine: implications for susceptibility to opportunistic infections. // Leukemia. 1994. Vol. 8, № 9. P. 1474–1479.
38. Адь-Ради Л.С. et al. Туберкулез у больных лимфопролиферативными заболеваниями. // Терапевтический архив. 2014. Vol. 11. P. 42–49.
39. Saven A. et al. Filgrastim for cladribine-induced neutropenic fever in patients with hairy cell leukemia. // Blood. 1999. Vol. 93, № 8. P. 2471–2477.
40. Aapro M. et al. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
41. 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.
42. 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.
43. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
44. Аль-Ради Л.С. et al. Волосатоклеточный лейкоз и беременность // Терапевтический архив. 2017. Vol. 89, № 7. P. 99–104.
45. Al Bahar S., Pandita R., Nath S. V. Pregnancy in chronic myeloid leukemia patients treated with alpha interferon. // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2004. Vol. 85, № 3. P. 281–282.
46. 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.
47. 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.
48. Клясова Г.А. et al. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных:

- структурой и проблемами антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) // Гематология и трансфузиология. 2007. Vol. 52, № 1. Р. 11–18.
49. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под редакцией Савченко В.Г. Москва: Практика, 2018. Р. 1067–1114.
 50. 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. Р. 709–718.
 51. 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. Р. 1299–1311.
 52. 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. Р. 1836–1847.
 53. 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. Р. 1–26.
 54. 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. Р. 757–770.
 55. 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. Р. 227–240.
 56. 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. Р. 76–98.
 57. 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.
58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Haanen J.B.A.G. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29, № Supp. 4. P. iv264–iv266.
 64. Hua Q., Zhu Y., Liu H. Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to b-cell non-hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: A meta-analysis // J. Chemother. 2015.
 65. Карагюлян С.Р. et al. Технические сложности выполнения спленэктомии при заболеваниях системы крови // Клиническая онкогематология. 2017. Vol. 10, № 1. P. 101–107.
 66. Habermalz B. et al. Laparoscopic splenectomy: The clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) // Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. Surg Endosc, 2008. Vol. 22, № 4. P. 821–848.

67. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.

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

1. **Аль-Ради Любовь Саттаровна**, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
2. **Байков Вадим Валентинович**, д.м.н., врач-гематолог, профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», член президиума Российского общества патологоанатомов, член Российского профессионального общества онкогематологов
3. **Ковригина Алла Михайловна**, д.м.н., врач-патоморфолог, профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского профессионального общества онкогематологов, член Национального гематологического общества
4. **Криволапов Юрий Александрович**, д.м.н., профессор, врач-патологоанатом, заведующий отделением клинической молекулярной морфологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов
5. **Моисеева Татьяна Николаевна**, к.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением химиотерапии гематологических заболеваний с дневным стационаром ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член Национального гематологического общества
6. **Никитин Евгений Александрович**, д.м.н., профессор, врач-гематолог, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», член правления Российского профессионального общества онкогематологов, член Национального гематологического общества

7. **Пивник Александр Васильевич**, д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», член Европейской ассоциации гематологов
8. **Стадник Елена Александровна**, к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», старший научный сотрудник НИЛ онкогематологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, член Российского профессионального общества онкогематологов
9. **Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
10. **Иванов Сергей Анатольевич**, профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
11. **Хайлова Жанна Владимировна**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
12. **Геворкян Тигран Гагикович**, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Конфликт интересов – отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-гематологи;
- врачи-онкологи.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях.

Поиск в электронных базах данных

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в 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–А4).

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 метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических

	исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

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

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

Таблица 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)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным Клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

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 Требования к введению ритуксимаба**

Внутривенное применение:

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 [63,64].

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

Подкожное применение

Ритуксимаб в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» в дозировке 1400 мг может применяться после внутривенного ведения полной первой дозы препараты, 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/антипириетик, 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.

Приложение А3.2 Сplenэктомия у пациентов с гематологическими заболеваниями

Сplenэктомия – наиболее частое оперативное вмешательство в гематологической хирургии [65].

Основные показания к спленэктомии [65]:

- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпурा (иммунная тромбоцитопения);
- гемолитическая анемия (врожденная и приобретенная формы);
- лимфопролиферативные заболевания (лейкозы и лимфомы) с преимущественным поражением селезенки;
- резидуальная спленомегалия (остаточная спленомегалия или остаточное очаговое поражение селезенки при достижении ремиссии лимфом);
- обширный инфаркт селезенки, угроза разрыва селезенки;
- абсцессы селезенки;
- вторичные цитопении (нейтропения, тромбоцитопения);
- диагностическая спленэктомия при спленомегалии и/или очаговом поражении селезенки неуточненного генеза;
- этап иммуносупрессивной терапии при апластической анемии, миелодиспластическом синдроме (МДС) и апластических синдромах.

Выбор доступа (лапароскопический или лапаротомный) определяется размерами селезенки, топографо-анатомическими соотношениями с другими органами, наличием выраженных сращений с окружающими органами и тканями (прорастание опухоли селезенки).

Лапароскопический доступ к селезенке позволяет снизить количество интра- и послеоперационных осложнений, уменьшить выраженность послеоперационной боли, сократить сроки госпитализации, улучшить косметический результат и повысить качество жизни пациентов [65].

Факторы, осложняющие выполнение спленэктомии лапароскопическим доступом: портальная гипертензия, периспленит, большие размеры селезенки, наличие предшествующих операций [65].

Предоперационное обследование:

Лабораторные исследования [65]:

- клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов, в том числе и в окрашенном мазке крови по Фонио;

- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, глобулин, мочевая кислота, мочевина, креатинин, билирубин непрямой, билирубин прямой, калий, натрий, кальций, хлор, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, железо, глюкоза;
- коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, протеин C (по показаниям), протеин S (по показаниям), агрегация тромбоцитов (по показаниям и при приеме антиагрегантных препаратов), волчаночный антикоагулянт (по показаниям);
- определение группы крови, резус-фактора с фенотипом;
- подбор трансфузионных сред (индивидуальный подбор трансфузионных сред при наличии показаний);
- исследования крови на наличие гепатитов, сифилиса, ВИЧ (HBsAg, анти-HCV, ВИЧ, определение антигена/антител комбинированным тестом, сифилис (метод РМП, ИФА), ПЦР ДНК ВГВ (при положительном HBsAg), ПЦР РНК ВГС (при положительном анти-HCV).

Инструментальные исследования[65]:

- ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и малого таза: при выявлении сопутствующей патологии, требующей хирургического лечения (желочно-каменная болезнь, гинекологическая патология, грыжи передней брюшной стенки) целесообразно проведение сочетанного оперативного вмешательства;
- эзофагодуоденоскопия (ЭГДС) (при наличии показаний - выполнение биопсии и комплексного исследования биоптата (цитологическое, гистологическое, имmunогистохимическое, молекулярное, бактериологическое, цитогенетическое и т.д.), а так же уреазного теста на Helicobacter Pylori);
- колоноскопия (при наличии показаний - выполнение биопсии и комплексного исследования биоптата (цитологическое, гистологическое, имmunогистохимическое, молекулярное, бактериологическое, цитогенетическое и т.д.);
- компьютерная томография (КТ) грудной клетки;
- КТ брюшной полости с пероральным и болясным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости для исключения

сопутствующей, в том числе онкологической патологии и выявления добавочных селезенок.

Консультации специалистов:

- гинеколог (у женщин);
- анестезиолог-реаниматолог;
- эндокринолог (при наличии сопутствующей патологии);
- кардиолог (при наличии сопутствующей патологии);
- невролог (при наличии сопутствующей патологии);
- проктолог (при наличии сопутствующей патологии);
- уролог (при наличии сопутствующей патологии).

Сplenэктомия

Планирование спленэктомии [65]

Гематолог определяет показания к спленэктомии.

Возможность и сроки выполнения оперативного вмешательства, необходимые мероприятия по подготовке к операции, а также тактика ведения больного до и после оперативного вмешательства должны определяться совместно гематологом, хирургом, анестезиологом-реаниматологом и трансфузиологом.

Целесообразна вакцинация против *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* при отсутствии противопоказаний как минимум за 2 недели до оперативного вмешательства.

Подготовка к спленэктомии [65]

Трансфузионная тактика:

При глубокой анемии показана трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭСК) с целевым уровнем Нв более 80 г/л. При невозможности компенсации анемии (острый гемолиз, трудности подбора ЭСК) выполнение спленэктомии возможно при более низких показателях гемоглобина.

Глубокая тромбоцитопения менее $20 \times 10^9/\text{л}$ не является противопоказанием для выполнения спленэктомии.

При первичной иммунной тромбоцитопении до спленэктомии с целью повышения количества тромбоцитов возможно проведение пульс-терапии глюкокортикоидами (ГКС), внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ), агонистами тромбопоэтина (ромиплостим).

При тромбоцитопении вследствие костно-мозговой недостаточности (апластическая анемия, МДС, первичный миелофиброз и т.д.) – трансфузии концентрата тромбоцитов целесообразно проводить в день оперативного вмешательства до интубации, интраоперационно и при необходимости – в послеоперационном периоде. Количество переливаемых доз тромбоцитов зависит от показателей гемограммы, наличия геморрагического синдрома и инфекционного процесса, а так же от основного гематологического заболевания.

Для обеспечения гемостаза достаточным является количество тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$. При таких показателях гемограммы трансфузии концентрата тромбоцитов обычно не проводятся, за исключением массивного интраоперационного кровотечения.

При дефиците плазменных факторов (протромбин, фибриноген, антитромбин III) рекомендуется проведение трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата.

При дефиците витамина K-зависимых факторов (протромбин, факторы VII, IX, X, протеины C и S) рекомендуется предоперационная терапия препаратом витамина K с выполнением повторного коагулологического исследования.

Профилактика тромботических осложнений:

Эластичная компрессия нижних конечностей (эластичные бинты или чулки) проводится утром в день выполнения оперативного вмешательства.

Рекомендуется назначение НМГ в профилактических дозах у пациентов с повышенным риском развития периоперационных тромботических осложнений.

Накануне в вечернее время проводится очистительная клизма.

Премедикация накануне вечером по назначению анестезиолога.

Интраоперационное ведение [65]:

Оперативное вмешательство выполняется в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. На протяжении всей операции требуется глубокий уровень нейромышечного блока, что предусматривает проведение мониторинга нейромышечного проведения врачом-анестезиологом.

Более 80% оперируемых пациентов имеют исходные нарушения в системе гемостаза. Наиболее тяжелые отклонения требуют предоперационной подготовки компонентами крови, у остальных коррекция гемостаза выполняется непосредственно во время оперативного вмешательства.

Часто во время выполнения спленэктомии проводятся трансфузии компонентов крови (ЭСК, концентрат тромбоцитов, СЗП, криопреципитат). Объем трансфузионной терапии зависит от особенностей заболевания и течения интраоперационного периода. При глубокой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$) целесообразна трансфузия концентрата тромбоцитов до начала операции и интраоперационно в зависимости от выраженности геморрагического синдрома. При иммунной тромбоцитопении трансфузия концентрата тромбоцитов рутинно не применяется, ее проведение возможно только при выраженным интраоперационном геморрагическом синдроме (целесообразно сочетание с эптакогом альфа активированным).

Для пациентов без глубокой цитопении (гемоглобин более 80 г/л, количество тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелых коагулационных нарушений все вышеперечисленные компоненты крови необходимо иметь в резерве.

При выполнении спленэктомии при любом гематологическом заболевании, вне зависимости от исходных показателей гемограммы и коагулограммы, целесообразно также иметь в арсенале концентраты факторов свертывания крови: эптаког альфа активированный (rFVIIa) и концентрат протромбинового комплекса (факторы II, VII, IX, X или II, IX,X).

Для обеспечения интраоперационного гемостаза необходим мониторинг основных параметров коагулограммы, по возможности с одновременным использованием интегральных методов исследования системы гемостаза (тромбоэластография, ротационная тромбоэластометрия).

За час до начала оперативного вмешательства вводится антибактериальный препарат широкого спектра действия. Возможные варианты: цефазолин 2 г ± метронидазол 0,5 г, цефуроксим 1,5 г ± метронидазол 0,5 г амоксициллин/claveulanat 1,2

г, амоксициллин/сульбактам 3 г, эртапенем 1 г при коллонизации резистентными микроорганизмами. При аллергии к бета-лактамам: клиндамицин 0,9 г.

При кровопотере более 1500 мл рекомендовано повторное введение антибактериального препарата. Далее антибактериальная терапия проводится только при выявлении инфекционных осложнений.

Лапароскопическая спленэктомия

Техника выполнения вмешательства [66]

- Создание карбоксиперитонеума, установка первого троакара, осмотр брюшной полости.
- Позиционирование стола (положение пациента лежа на спине, позиция операционного стола: головной конец поднят на 30°, поворот направо на 20°).
- Установка троакаров в зависимости от размера селезенки (расположение: 1 – выше пупка, 2 – под мечевидным отростком грудины, 3, 4 – по окружности с центром ориентировочно в области ножки селезенки. «Угол атаки» по отношению к сосудам селезенки должен быть близок к 90°, что оптимально для их выделения).
- Мобилизация нижнего полюса селезенки
- Пересечение желудочно-селезеночной связки
- Пересечение сосудистой ножки селезенки
- Мобилизация верхнего полюса селезенки
- Извлечение селезенки из брюшной полости
- Гемостаз и дренирование.

Для безопасного выполнения лапароскопической спленэктомии целесообразно применение электролигирующего устройства LigaSure, позволяющего пересекать сосуды без применения клипатора.

Извлечение удаленной селезенки производят в контейнере. Возможно измельчение органа и извлечение из пупочного доступа. При необходимости извлечения целого органа для гистологического исследования применяют доступ по Пфенненштилю.

Спленэктомия лапаротомным доступом

Техника выполнения вмешательства [65]

- Срединный разрез от мечевидного отростка до пупка либо косой – в левом подреберье.
- Пересечение желудочно-селезеночной связки с лигированием сосудов.
- Рассечение селезено-диафрагмальной связки и мобилизация верхнего полюса селезенки
- Пересечение селезено-толстокишечной связки у нижнего полюса.
- Рассечение брюшины над сосудистой ножкой и перевязка сосудов селезенки *in situ*. Диссектором выделяют, раздельно лигируют и пересекают либо основной ствол артерии и вены, либо 2–3 ветви сосудов. Следует избегать контакта с хвостом поджелудочной железы.
- Разделение сращения наружной и задней поверхностей селезенки с париетальной брюшиной диафрагмы и боковой стенкой живота и удаление органа.
- Гемостаз, дренирование брюшной полости.

При больших размерах селезенки, перисплените и порталной гипертензии оперативное вмешательство может быть травматичным, возможна одномоментная массивная кровопотеря. Это необходимо предусмотреть при планировании и проведении анестезиологического пособия, используя трансфузиологические среды, аутогемотрансфузию с помощью аппарата Cell Saver. Чрезмерная тракция при выведении селезенки в лапаротомную рану может привести к надрыву хвоста поджелудочной железы, развитию кровотечения, послеоперационного панкреатита. При интраоперационной травме поджелудочной железы возможно применение аналогов соматостатина.

Дренаж в левое поддиафрагмальное пространство устанавливают при травме хвоста поджелудочной железы, так как возможно формирование панкреатической фистулы.

Необходим контроль активности амилазы в отделяемом по дренажу. При повышении активности амилазы дренирование продолжают до ее нормализации или прекращения поступления отделяемого.

Исследование удаленной селезенки, печени и лимфатического узла

При выполнении спленэктомии для всех гематологических больных необходимо выполнять краевую биопсию печени для гистологической верификации патологического

процесса, а так же при выявлении увеличенных лимфатических узлов и биопсию лимфатического узла.

Во всех случаях проводят исследования селезенки, биоптата печени и лимфатического узла:

- гистологическое исследование;
- цитологическое исследование (отпечатки)

при показаниях в зависимости от гематологического диагноза исследования биоптатов селезенки, печени, лимфоузла дополнительно выполняются:

- иммуногистохимическое исследование;
- иммунофенотипическое исследование;
- цитогенетическое исследование;
- молекулярно-генетические / молекулярно-биологические исследования: Т и В-клеточная клональность и другие (по показаниям);
- вирусологические исследования – ПЦР ДНК вируса гепатита В, ПЦР РНК вируса гепатита С, ПЦР ДНК вирусов группы герпеса (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ и т.д.) (по показаниям).

Послеоперационный период [65]

Ежедневное наблюдение должно осуществляться совместно хирургом и гематологом. Обязательно наблюдение в условиях реанимационного отделения (палаты интенсивной терапии) в течение 2 часов после операции. Дальнейшее пребывание в реанимационном отделении зависит от возраста и соматического статуса пациента, объема кровопотери и наличия инфекционных осложнений.

Проводятся мероприятия, направленные на раннюю активизацию пациента. Через 2-4 часа разрешается сидеть и стоять у постели, при отсутствии диспептических явлений разрешен прием жидкостей reg os, возобновление питания через 12-24 часа после операции.

В раннем послеоперационном периоде необходим контроль клинического анализа крови, коагулограммы и при необходимости проведение профилактической антикоагулянтной /антиагрегантной терапии.

При наличии рисков тромботических осложнений (ожирение, гемобластозы, аутоиммунный гемолиз) – возможно назначение антикоагулянтной терапии в первые сутки после операции. Решение о назначении антикоагулянтной терапии принимается индивидуально в каждом конкретном случае. При назначении антикоагулянтной терапии следует учитывать количество тромбоцитов, темп прироста тромбоцитов, показатели гемограммы, выраженность геморрагического синдрома. Доза НМГ рассчитывается в зависимости от массы тела.

Алгоритм действий при повышении температуры тела в раннем послеоперационном периоде после спленэктомии [65]

Наиболее вероятные причины гипертермии в послеоперационном периоде: послеоперационная пневмония, тромбоз вен портальной системы, поддиафрагмальный абсцесс.

Лабораторные исследования [65]:

- клинический анализ крови,
- коагулограмма (АЧТВ, ПВ, фибриноген),
- биохимический анализ крови: калий, натрий, кальций, хлор, СРБ, прокальцитонин (по показаниям);
- бактериологические исследования: посев крови на стерильность, посевы из нестерильных локусов (зев, прямая кишка);
- при подозрении на вирусную инфекцию – определение наличия антител к вирусам группы герпеса и репликации методом ПЦР ДНК/РНК вирусов в крови, бронхоальвеолярном лаваже, слюне, мочи, других средах.

Инструментальные исследования [65]:

- КТ грудной клетки,
- КТ брюшной полости
- УЗИ брюшной полости с допплерографией портальной системы

Вне зависимости от причины повышения температуры целесообразно проведение эмпирической противомикробной терапии, при выявлении инфекционного агента и неэффективности антибактериальной терапии проводится коррекция антибактериальной терапии с учетом чувствительности к антибактериальным препаратам. При отсутствии эффекта от эмпирической антибактериальной терапии, через 3 дня рекомендуется провести дополнительные бактериологические исследования: бактериологическое исследование мазка из зева, из прямой кишки, посев крови, посев мочи, бронхоальвеолярный лаваж (по показаниям), назначение антибактериальной терапии с учетом чувствительности выделенной микрофлоры (см. Приложения по диагностике и лечению инфекционных осложнений, вызванных бактериями, грибами, вирусами у пациентов с гематологическими заболеваниями).

Для всех пациентов после спленэктомии при проведении антибактериальной терапии необходимо выбирать препараты, обладающие активностью против пневмококковой инфекции, вне зависимости от сроков развития инфекции.

При выявлении тромбоза воротной вены - проведение эффективной антикоагулянтной терапии, направленной на достижение реканализации тромба. Наиболее часто применяют: нефракционированный гепарин: непрерывная инфузия, начальная скорость 1000 ЕД/ч, дальнейшее титрование дозы с мониторингом АЧТВ (1,5-2 нормы) или терапия НМГ в лечебных дозах с контролем анти-Ха активности или тромбоэластографии для оценки эффекта по достижению требуемой гипокоагуляции. Необходимы контрольные исследования коагулограммы и УЗ-допплерография portalной системы в динамике.

При формировании жидкостных скоплений панкреатического характера целесообразно наружное дренирование под УЗ-наведением.

Критерии выписки из стационара [65]

Выписка из стационара производится при стабилизации состояния, отсутствия необходимости в круглосуточном хирургическом наблюдении и пособии, что определяется характером патологии, наличием или отсутствием осложнений и эффектом операции.

Необходим амбулаторный контроль гемограммы и продолжение профилактики тромботических осложнений при наличии показаний.

Показания к началу специфическая терапия гематологического заболевания определяется гематологом и начинается в сроки, установленные в соответствии с клиническими рекомендациями в зависимости от клинических показаний.

Ревакцинацию против *Streptococcus pneumoniae* рекомендуется проводить каждые 5 лет.

Приложение А3.3 Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у гематологических пациентов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов гематологическим пациентам проводят с целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежезамороженная плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, очищенные или генноинженерные препараты факторов свертывания или их комплексов, ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза, десмопрессин. Трансфузии СЗП показаны также для возмещения объема при проведении процедур плазмафереза при гиперлейкоцитозе, Выбор конкретного вида компонента крови для гемотрансфузии (тип эритроцитосодержащего компонента крови, тип концентрата тромбоцитов, тип препарата плазмы) осуществляется лечащим врачом или врачом-трансфузиологом в соответствии с клинической ситуаций и на основании Приказа Минздрава России от 28.10.2020 N 1170н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфзиология", Приказа Минздрава России от 20.10.2020 N 1134н «О порядке медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов», рекомендациями «Клиническое использование эритроцитсодержащих

компонентов крови» (2018 г.), Постановления от 22.06.2019 г. N 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», другими нормативными актами.

Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)

Необходимые исследования до трансфузии

Всем гематологическим пациентам при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе АВ0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию. После первичного определения группы крови образец крови больного направляется в клинико-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, где проводят следующие подтверждающие исследования, с внесением в медицинскую документацию:

1. определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности;
2. определение антигена K;
3. скрининг аллоиммунных антител с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов;
4. определение антигенов эритроцитов C, c, E, e. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов C, c, E, e, K, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов C, c, E, e, K считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

Не допускается внесение в медицинскую документацию результатов указанных выше исследований на основании данных медицинской документации, оформленной иными медицинскими организациями, в которых больному ранее была оказана медицинская помощь или проводилось медицинское обследование.

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе АВ0, резус-принадлежности и K. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов C, c, E, e, C^W.

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентом, имеющим:

1. посттрансфузионные осложнения в анамнезе
2. беременность
3. рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе
4. аллоиммунные антитела.

Индивидуальный подбор не отменяет постановку пробы на совместимость на плоскости при комнатной температуре и биологическую пробу врачом, проводящим трансфузию.

При определении показаний к трансфузиям компонентов донорской крови обязательно проводятся следующие лабораторные исследования:

1. Перед трансфузией клеточных компонентов донорской крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов) - общий (клинический) анализ крови
2. Перед трансфузией СЗП, криопреципитата и криосупернатантной плазмы - коагулограмма.
3. После трансфузии компонентов крови

Показания к переливанию ЭСК

- Пациентам с хронической анемией переливание показано при уровне гемоглобина < 60 г/л. В данном случае переливание донорских эритроцитов проводится только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии.
- Пациентам с сепсисом, ишемической болезнью сердца (в том числе, инфарктом миокарда, стенокардией напряжения), миокардитом и другими кардиопатиями трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина < 100 г/л.
- Пациентам старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л.
- Беременным пациенткам с заболеваниями системы крови рекомендовано обеспечивать уровень гемоглобина в крови не менее 80 г/л.

Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери

- Кровопотеря, составляющая 15—30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях.
- Уровень гемоглобина ниже 70—90 г/л при активном кровотечении.
- Уровень гемоглобина < 100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов
- Рекомендуется соблюдение формулы 1:1:1, обозначающей должное соотношение эритроцитов, СЗП и тромбоцитов.

Трансфузии концентрата тромбоцитов

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет $10 \times 10^9/\text{л}$ при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например, установка центрального венозного катетера (ЦВК), являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ и ниже, а перед лумбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до $50 \times 10^9/\text{л}$.

При некоторых гематологических заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском геморрагических осложнений, пороговый уровень тромбоцитов должен быть увеличен. Так, у всех пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) пороговый уровень тромбоцитов повышен до $50 \times 10^9/\text{л}$, поскольку ОПЛ характеризуется тяжелым геморрагическим синдромом и избыточным активированным фибринолизом; у беременных пациенток с другими опухолевыми гематологическими заболеваниями пороговый уровень тромбоцитов составляет $30 \times 10^9/\text{л}$.

Переливание тромбоцитов не показано при тромбоцитопении иммунного генеза, за исключением случаев, когда оно необходимо по жизненным показаниям при развившемся кровотечении. При тромбоцитопатиях трансфузия тромбоцитов также рутинно не показана, и осуществляется только в неотложных ситуациях: при массивных кровотечениях, операциях, родах.

Показания к переливанию концентратов тромбоцитов с профилактической целью
приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показания к переливанию концентратов тромбоцитов

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза	Менее $10 \times 10^9/\text{л}$	При синдроме повышенного потребления тромбоцитов* данный порог необходимо повысить
Установка ЦВК	Менее $30 \times 10^9/\text{л}$	-
Люмбальная пункция	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	-
Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется массой тела пациента, а количество трансфузий — объемом операции
Беременные	Менее $30 \times 10^9/\text{л}$	-
Пациенты с ОПЛ	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	-
ДВС-синдром	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Как часть основной терапии ДВС-синдрома

* Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

Показания к переливанию концентратов тромбоцитов с лечебной целью.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентратов тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. 2).

Таблица 2. Шкала кровотечений по ВОЗ

1 степень (не требует трансфузии)
Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта

Петехии менее 2 мм
Пурпуре менее 2,54 см в диаметре
Экхимозы (очаги менее 10 см в диаметре)
Ротоглоточные кровотечения
Кровоизлияния в конъюнктиву
Носовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательства
Аномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки)
2 степень (в основном не требуют трансфузии)
Экхимозы (более 10 см в диаметре)
Гематомы
Носовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампонады
Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения
Аномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки)
Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровью
Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния
3 степень (требуют трансфузии)
Мелена
Рвота с кровью
Кровохарканье
Гематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания
Аномальные маточные кровотечения
Стул с кровью
Носовое кровотечение
Ротоглоточное кровотечение
Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани
4 степень (требуют трансфузии)
Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зрения
Нефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикой
Фатальные кровотечения вне зависимости от источника

Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета $50-70 \times 10^9$ тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или $200-250 \times 10^9$ тромбоцитов на $1m^2$ поверхности тела реципиента.

Оптимальная доза для лечебных трансфузий — спорный вопрос; на основании общего консенсуса, терапевтические трансфузии должны увеличить количество тромбоцитов до уровня, обеспечивающего адекватный гемостаз.

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов

Клиническими критериями эффективности трансфузии концентрата тромбоцитов являются прекращение или уменьшение выраженности спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых.

Лабораторными критериями эффективности переливания тромбоцитов являются увеличение количества циркулирующих тромбоцитов — абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ) или скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ) через 1 час и 18—24 ч после окончания трансфузии, а также показатели максимальной амплитуды на тромбоэластограмме.

Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил $10 \times 10^9/\text{л}$ от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ):

$$\text{СПТ} = (\text{АПТ} \times \text{площадь поверхности тела, м}^2) / \text{количество перелитых тромбоцитов} \\ \times 10^{11}$$

Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 час составил $> 7,5$ РЕ, а СПТ через 24 ч $> 4,5$ РЕ. В случае неэффективности трансфузий необходимо определить возможные причины. При возникновении рефрактерности к трансфузиям или наличия в анамнезе посттрансфузионных реакций и осложнений показан индивидуальный подбор тромбоцитов донора, применение плазмафереза (см. Приложение «Лечебный цитоферез и плазмаферез при гематологических заболеваниях»).

Трансфузии СЗП

Показания к переливанию СЗП:

- Экстренная реверсия действия непрямых антикоагулянтов (варфарин); переливают СЗП из расчета 5—8 мл/кг.

- Коррекция дефицита известного фактора свертывания, для которого нет в наличии специфического концентрата. Для достижения 30% концентрации факторов в плазме необходимо переливать СЗП в количестве 10—15 мл/кг.
- Коррекция геморрагического синдрома при увеличении (> 1,5 раз по сравнению с нормой) ПВ или АЧТВ.
- Возмещение объема при проведении плазмафереза.
- Дефицит антитромбина III в ходе терапии аспарагиназой. СЗП вводят в дозе 3—3,5 мл/кг/сут.
- Ингибиторная форма гемофилии А и массивные кровопотери. Показано переливание криосупернатантной плазмы (плазма со сниженной концентрацией фактора VIII).

Показания к переливанию криопреципитата

- Операции или роды у пациентов с болезнью Виллебранда (при отсутствии эффекта десмопрессина).
- Гипофибриногенемия (< 1 г/л).
- Болезнь Виллебранда с геморрагическими осложнениями.
- Периоперационный период или массивные кровотечения при уровне фибриногена < 1,5 г/л.

Расчетная доза криопреципитата составляет 1 ед на 5 кг массы тела пациента или 15—20 ед при массе тела 70 кг. В 1 единице содержится: фибриногена не менее 140 мг, FVIII — не менее 70 МЕ.

Качество компонентов крови, применяемых при сопроводительной терапии гематологических пациентов

При гематологических заболеваниях с известными показаниями к неоднократным трансфузиям компонентов крови (лейкозы, лимфомы, миелодиспластические синдромы, апластическая анемия и др), с целью профилактики нежелательных реакций и осложнений, связанных с трансфузиями, рекомендуется использование компонентов крови со следующими характеристиками:

- Лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до 1×10^6 клеток.

- Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25—50 Гр).
- Ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов.
- После исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.
- С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:
 - Инактивация патогенов в концентрате тромбоцитов.
 - Применение добавочных растворов для замещения донорской плазмы в концентрате тромбоцитов.
 - Расширение спектра тестируемых маркеров вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус гепатита В, Т-лимфотропный вирус человека и другие).

Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией приведены в табл. 3.

Таблица 3. Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией (переливанием) компонентов донорской крови

Реакция (оссложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких (синдром TACO, от transfusion associated circulatory overload)	Перегрузка объемом	Симптоматическая терапия отека легких	
Острое обусловленное	Наличие донорских антилейкоцитарных	Глюокортикоиды (преднизолон, 30—	Обязательные: рентгенография

трансфузией повреждение легких (синдром TRALI, от transfusion-related acute lung injury)	антител в крови реципиента	60 мг, или дексаметазон, по 4— 8 мг) Симптоматическая терапия отека легких	органов грудной клетки Дополнительные: тесты на антилейкоцитарные антитела и антитела к нейтрофилам в сыворотке
Одышка, связанная с трансфузией (синдром TAD, от transfusion- associated dyspnea)	Острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся в течение 24 часов после трансфузии	Симптоматическая терапия	
Аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок и др.)	Крапивница: наличие антител к белкам плазмы	Антигистаминные препараты (клемастин, 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием)	
	Анафилактический шок: первичный иммунодефицит IgA у реципиента	Противошоковая терапия	Дополнительные: оценка уровня сывороточного IgA у реципиента
Пострансфузионна я артериальная гипотония (HTR, от post-transfusion hypotension)	Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина	Симптоматическая терапия, в тяжелых случаях — применение вазопрессоров	
Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (FNHTR,	Секреция цитокинов иммунокомпетентны ми клетками, сопровождающаяся	Антигистаминные препараты (клемастин 2%, 2 мг, или другой препарат с	Обязательные: бактериологическое исследование крови Дополнительные:

от febrile non-hemolytic transfusion reaction)	повышением температуры тела реципиента выше 38°C	аналогичным действием) Наркотические анальгетики (промедол 2%, 2 мл) Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг)	определение антилейкоцитарных антител, антитромбоцитарных антител, антител к нейтрофилам в сыворотке
Острый гемолиз (AHTR, от acute hemolytic transfusion reaction)	Иммунная реакция: наличие у реципиента антител к аллоантigenам эритроцитов донора (ABO, резус-фактор и другая несовместимость)	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию Дополнительные: прямая проба Кумбса, оценка химеризма эритроцитов в периферической крови реципиента
	Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к		Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию

	переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами		
Отсроченный гемолиз (DHTR, от delayed hemolytic transfusion reaction)	Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантителам эритроцитов донора Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30— 60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000— 3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвета мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию; прямая проба Кумбса Дополнительные: выявление антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью
Отсроченная серологическая трансфузационная реакция (DSTR, от delayed serologic transfusion reaction)	Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок от 24 ч до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела		Обязательные: прямая проба Кумбса
Посттрансфузионн	Введение	Глюкокортикоиды	Обязательные:

<p>ая реакция «трансплантат против хозяина» (TA-GVHD, от transfusion- associated graft- versus-host-disease)</p>	<p>иммунокомпетентных клеток донора (T- лимфоцитов) иммунокомпрометиро- ванному реципиенту приводит к их пролиферации и дифференцировке в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены I и II классов (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг) Характерны кожная эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии</p>		<p>общий и биохимический (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень билирубина) анализ крови, коагулограмма (уровень фибриногена), биопсия кожи с гистологическим исследованием (при наличии кожной эритемы) Дополнительные: исследование химеризма лейкоцитов; УЗИ брюшной полости</p>
<p>Посттрансфузионна я пурпур (PTP, от post-transfusion purpura)</p>	<p>Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти- HLA, анти-HPA) через 5—12 дней после трансфузии, проявляющееся выраженной</p>	<p>Глюокортикоиды</p>	<p>Обязательные: общий анализ крови, выявление антилейкоцитарных аллоантител (анти- HLA) в сыворотке Дополнительные: выявление</p>

	тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом		антитромбоцитарных антител (анти-НРА) в сыворотке
Другие	Септический шок при переливании инфицированного компонента крови	Антибактериальная терапия широкого спектра действия, противошоковая терапия	Обязательные: бактериологическое исследование крови
	Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов	Комплексообразующие средства (деферазирокс, 15—20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием)	Обязательные: определение уровня ферритина в сыворотке (не должен превышать 1000 мкг/л)

* Контейнер с компонентом крови, при трансфузии которого возникла реакция или осложнение, передается в установленном порядке для оценки параметров качества и безопасности.

Степень тяжести посттрансфузионных реакций и осложнений можно определить по шкале, приведенной в табл. 4.

Таблица 4. Шкала степени тяжести реакции или осложнения

Категория	Определение
0	Реакции и осложнений нет
1	Легкой степени: температура < 38°C, другие незначительные симптомы, без долгосрочных патологических последствий. <u>Не требует терапевтического вмешательства</u>
2	Средней степени: симптомы, требующие терапевтического вмешательства, стабильные гемодинамические и вентиляционные показатели, возможны долгосрочные последствия (например, аллосенсибилизация в качестве причины рефрактерности к трансфузиям)
3	Тяжелой степени (непосредственная угроза жизни реципиента): нестабильные гемодинамические и вентиляционные показатели
4	Смерть от осложнения, выявленного в первые 24 часов после трансфузии

Премедикация перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация. Алгоритм выбора премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови приведен в табл.5.

Таблица 5. Выбор премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
A. Пациент без трансфузий донорской крови и/или её компонентов в анамнезе		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Б. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов без реакций или осложнений в анамнезе*		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
В. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов с реакциями или осложнениями на в анамнезе		

I. Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести			
Аллергические реакции легкой степени	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно	
Аллергические реакции средней тяжести (протекающие без нарушений гемодинамических и вентиляционных показателей)	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно	
	Другие компоненты донорской крови (не вызвавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно	
Тяжелые аллергические реакции (протекающие с нарушением гемодинамических и вентиляционных показателей)	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. Возможно разовое применение глюкокортикоидов** (следует соотнести потенциальные риски и ожидаемую пользу). Уменьшение скорости трансфузии.	
I. Однократная гипертермическая фебрильная негемолитическая реакция (ФНР) в анамнезе			
Однократная ФНР в анамнезе	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно	
II. Многократные (≥2) гипертермические фебрильные негемолитические			

реакции (ФНР) в анамнезе			
Протекающие потрясающего озноба	без	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемстина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. При сохраняющихся ФНР, несмотря на добавление антигистаминных препаратов, дополнительно за 60 минут до трансфузии ввести 250-650 мг парацетамола в 250 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (не рекомендовано у пациентов с нейтропенией, глубокой тромбоцитопенией).
		Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Протекающие потрясающим ознобом	c	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемстина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. В случае сохранения тяжелых реакций возможно дополнительное введение 0,5-1 мл 2% промедола в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (до или параллельно с трансфузией). Возможно разовое применение глюкокортикоидов** (следует соотнести потенциальные риски

		и ожидаемую пользу). Уменьшение скорости трансфузии.
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно

III. Отсроченная серологическая трансфузионная реакция:

установленное наличие антиэритроцитарных антител: положительная непрямая пробы Кумбса при определении индивидуальной совместимости крови донора и реципиента в лаборатории иммуногематологии или если таковая не проводилась, ЛИБО предполагаемое - при эритроцитарном химеризме

Отсроченная серологическая трансфузионная реакция	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно.
---	---------------------------------	---

IV. Острый или отсроченный иммунный гемолиз

Гемолиз в анамнезе (клинических признаков гемолиза в настоящее время нет)	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Активный гемолиз (признаки гемолиза сохраняются)	Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 250-500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. При высоком риске дальнейшего усиления иммунного гемолиза следует индивидуально рассмотреть возможность введения глюкокортикоидов**, ритуксимаба.
	Концентрат	10 мл 10% кальция глюконата в 500 мл

	тромбоцитов, свежезамороженная плазма, криопреципитат, криосупернатант	0,9% раствора NaCl в/в капельно
V. Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»		
Посттрансфузионна я болезнь «трансплантат против хозяина»	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
VI. Посттрансфузионная пурпурा:		
наличие антилейкоцитарных и (или) специфических антитромбоцитарных антител, рефрактерность к трансфузиям тромбоцитсодержащих сред		
Посттрансфузионна я пурпура	Индивидуально подобранный концентрат тромбоцитов методом адгезии на твердой фазе / в лимфоцитотоксическо м teste	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
	Концентрат тромбоцитов невозможностью проведения индивидуального подбора	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. Индивидуально рассмотреть возможность разового введения глюкокортикоидов** с целью снижения дальнейшей аллоиммунизации и уменьшения выраженности возможной

		посттрансфузионной реакции или осложнений на данную трансфузию (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и <i>ожидаемую пользу</i>).
	Другие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно

* Предшествующие реакции и осложнения, связанные с трансфузией донорской крови и (или) ее компонентов, не влияющие на объем последующей премедикации при проведении трансфузионной терапии:

- Иммунные:
 - 1) Обусловленное трансфузией острое повреждение легких
 - 2) Обусловленная трансфузией одышка
- Неиммунные:
 - 1) Обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка
 - 2) Посттрансфузионная гипертензия
 - 3) Острый неиммунный гемолиз
 - 4) Септический шок
 - 5) Хроническая перегрузка железом

** Решение вопроса о введении глюкокортикоидов и выбор дозы зависит от выраженности посттрансфузионной реакции или осложнения в анамнезе, степени тяжести сопутствующей патологии – инфекционные осложнения (особенно в период глубокой нейтропении), сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие. Глюкокортикоидные препараты в эквивалентных дозировках, применяемые в качестве премедикации перед трансфузией: 10-50 мг преднизолона, либо 2-6 мг дексаметазона, либо 25-100 мг гидрокортизона, либо 62,5-250 мг метилпреднизолона.

Лечебный плазмаферез в терапии рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов

Если с помощью индивидуального подбора донорских тромбоцитов не удаётся получить достаточный прирост тромбоцитов и клинический эффект от трансфузий концентрата тромбоцитов, то для улучшения эффективности индивидуального подбора пары «донор-реципиент» к терапии добавляют процедуры плазмафереза. В основе развивающейся рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов лежит аллосенсибилизация реципиента лейкоцитарными и тромбоцитарными антигенами донорских клеток крови. В этом случае целью проведения ПА является уменьшение концентрации циркулирующих аллоантител и иммунных комплексов.

Для преодоления рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов в большинстве случаев достаточно провести 5-6 процедур (от 2 до 15 процедур) ПА в сочетании с индивидуальным подбором тромбоцитов.

- ПА проводятся 2-3 раза в неделю с интервалом 2-3 дня.
- Объём удаляемой плазмы: за одну процедуру удаляется 0,5 ОЦП, в среднем 1500 мл (1000 – 2000 мл).

С целью предупреждения дополнительной аллоиммунизации антигенами донорских клеток крови и белками донорской плазмы замещение объёма удалённой плазмы проводится 5%, 10%, 20% раствором альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.

Соотношение раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка \geq 65г/л:

- Альбумин 5% - (500мл – 1000мл) в среднем 800 мл;
- Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500 – 1000 мл).

Методические аспекты проведения ПА при тромбоцитопении, рефрактерной к трансфузиям концентрата тромбоцитов:

1. При наличии глубокой тромбоцитопении ($\leq 20 \times 10^9/\text{л}$) перед началом проведения процедуры ПА необходимо провести трансфузию 4 – 6 доз тромбоцитов, заказать концентрат тромбоцитов для трансфузии после окончания процедуры ПА.
2. После проведённой процедуры ПА уровень общего белка плазмы должен быть $\geq 50\text{г/л}$; если уровень общего белка плазмы будет меньше, то требуется дополнительное введение альбумина.
3. После каждого 2 – 3 процедур ПА необходим контроль уровня сывороточного белка и коагулограммы для исключения дефицита факторов свёртывания крови и развития геморрагического синдрома. При сохранении дефицита факторов свёртывания крови замещение объёма удалённой плазмы надо проводить СЗП + р-ром 5% альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.
4. Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка $\geq 65\text{г/л}$
 - СЗП – в среднем 500 мл (500 – 1000 мл);

- Альбумин 5% 200 – 300мл (10 - 15г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500 – 1000 мл).

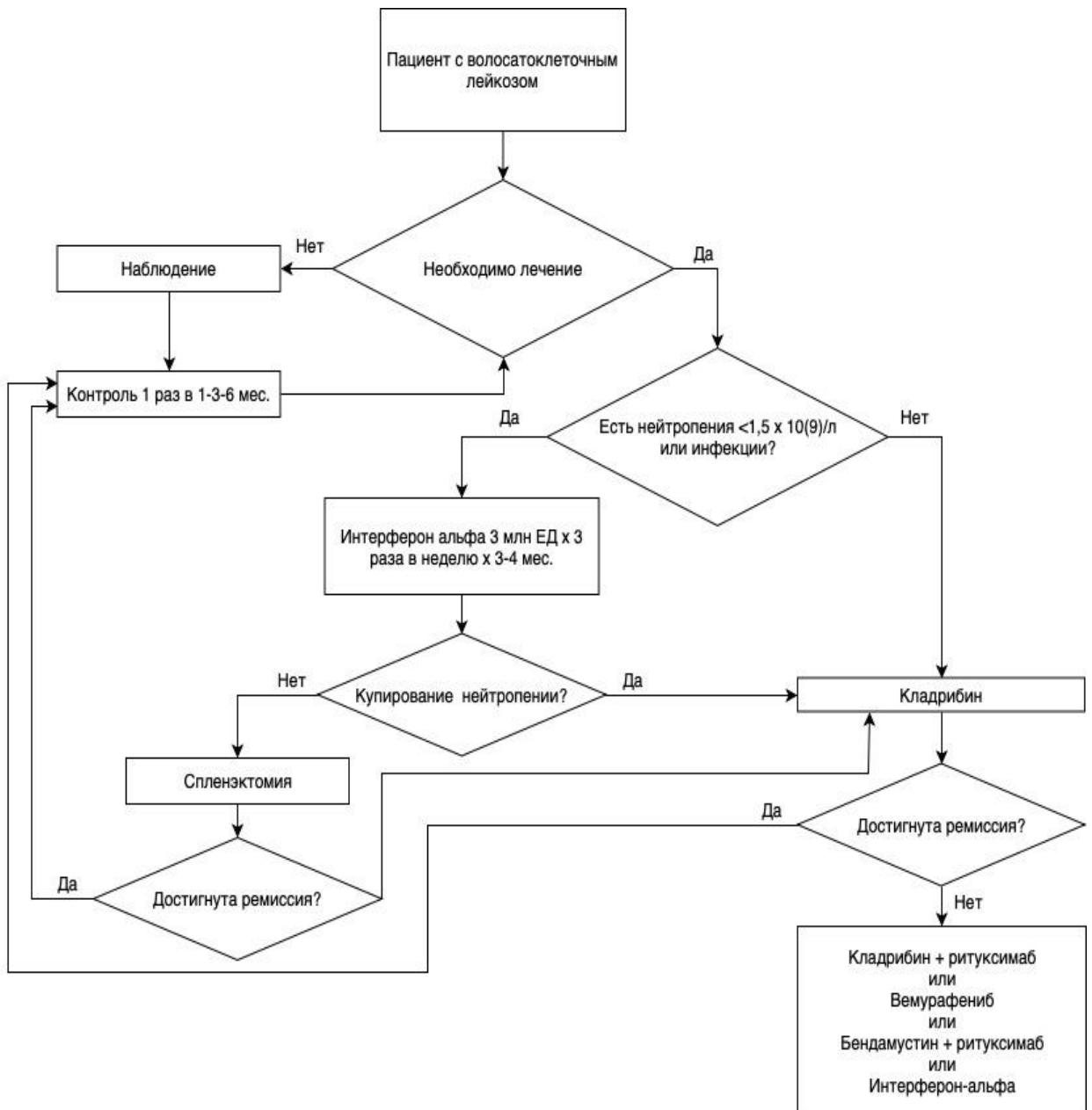
Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% составляет 2:1 при уровне общего белка $\leq 55\text{г/л}$:

- СЗП – в среднем 800 мл (500 – 1000мл);
- Альбумин 5% 200 – 300мл (10-15г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% – в среднем 500мл (500 – 1000мл).

С целью профилактики цитратной реакции на каждый 1л СЗП вводится внутривенно 5мл раствора кальция глюконата 10% или 5мл раствора кальция хлорида 10%.

При наличии негемолитической посттрансфузионной реакции на трансфузии СЗП перед процедурой необходима премедикация (антигистаминные препараты, 10% раствор кальция глюконата 10 мл).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациентов

Волосатоклеточный лейкоз относится к хроническим заболеваниям. Это означает, что на сегодняшний день излечивающих методик для этой болезни не найдено. Однако в лечении ВКЛ достигнут огромный прогресс – подобрана такая комбинация лекарственных препаратов, которая позволяет более чем у 95 % пациентов достичь ремиссии заболевания, чаще длительной, во время которой лечение не требуется и болезнь никак не мешает нормальной жизни.

Опасность для жизни может представлять только инфекция в период сильного снижения уровня лейкоцитов. Вот почему важно в период лечения соблюдать все рекомендации врача и немедленно сообщать об отклонениях в состоянии, особенно о повышении температуры тела. Когда лечение успешно завершено, важно оставаться под наблюдением гематолога, регулярно проводить анализ крови и оценивать размер селезенки. Это дает возможность вовремя увидеть начало рецидива болезни, еще до симптомов, и провести короткий курс лечения, чтобы снова ввести болезнь в состояние ремиссии. При необходимости врач предложит дополнительные средства лечения (например, удаление селезенки).

Пациент в ремиссии ВКЛ может вести обычный образ жизни – заниматься спортом, работать и др.

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

Клиническая оценка общего состояния пациента с ВКЛ проводится по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) [67]

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 [67]

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