

## **Клинические рекомендации – Лимфома маргинальной зоны – 2023-2024-2025 (20.12.2023) – Утверждены Минздравом РФ**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С83.0

Год утверждения (частота пересмотра): 2023

Возрастная категория: Взрослые

Пересмотр не позднее: 2025

ID: 137

По состоянию на 20.12.2023 на сайте Минздрава РФ

Официально применяется с 01.01.2024 в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 17.11.2021 N 1968

### **Разработчик клинической рекомендации**

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

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

### **Список сокращений**

ЛМЗ – лимфомы маргинальной зоны

MALT – мукозассоциированная лимфома

НХЛ – неходжкинские лимфомы

ДВКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

ИФТ – иммунофенотипирование методом проточной цитометрии

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магниторезонансная томография

ПР – полная ремиссия

РОД – разовая доза облучения

СОД – суммарная доза облучения

СЭ – спленэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЛ – фолликулярная лимфома

ЦВК – центральный венозный катетер

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

IPSID – иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки

\*\* – 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**

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

**В-симптомы** – неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.

**Доказательная медицина** – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)**

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

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют собой группу злокачественных В-клеточных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов, которые в норме встречаются в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов лимфатических узлов (л/у), селезенки и лимфатических тканей [1-3].

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

Согласно современным представлениям, основным этиологическим фактором ЛМЗ является хроническая иммунная стимуляция (инфекция, аутоиммунные заболевания). Существует доказанная связь между инфицированностью *Helicobacter pylori* и MALT-лимфомой желудка, *Borrelia burgdorferi* и ЛМЗ кожи, *Chlamydia psittaci* и ЛМЗ орбиты, *Campylobacter jejuni* и иммунопролиферативным заболеванием тонкой кишки, вирусом гепатита С и ЛМЗ селезенки, а также MALT-лимфомами других локализаций.

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

Частота лимфом маргинальной зоны составляет 6,7%. Однако она неодинакова в различных регионах земного шара: например, в Японии – 11,5%, а в Великобритании – 6%. Наиболее распространены ЛМЗ слизистых (MALT-лимфомы) – составляют до 50-70% всех ЛМЗ.

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

C83.0 – лимфома маргинальной зоны

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

Выделяют три типа ЛМЗ:

- Нодальная – 2% от неходжкинских лимфом (НХЛ)
- Экстранодальная мукозо-ассоциированная (MALT) – 8% НХЛ
- Селезенки – 1% НХЛ

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

Клиническая картина ЛМЗ зависит от локализации поражения. Наиболее часто при экстранодальных MALT-лимфомах поражается желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – около 50%. Среди органов ЖКТ на долю MALT-лимфомы желудка приходится до 80%. Кроме того, часто встречается поражение орбиты, легкого, кожи. При нодальных ЛМЗ отмечается увеличение периферических лимфоузлов. При лимфоме маргинальной зоны селезенки основным симптомом является спленомегалия. Других клинических симптомов может долго не быть. Со временем могут присоединяться симптомы интоксикации – слабость, потливость, снижение веса, зуд кожных покровов. Заболевание в основном характеризуется длительным индолентным течением, однако в некоторых случаях возможно агрессивное течение лимфомы (особенно в случае трансформации ЛМЗ в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВКЛ).

## **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 с шкалами оценки УДД и УРР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая 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.

Критерии установления диагноза/состояния: диагноз ЛМЗ устанавливается на основе патолого-анатомического исследования биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. [1, 4].

Также необходимо обследовать все отделы пищеварительной трубки у пациентов с поражением желудка.

### **2.1. Жалобы и анамнез**

- Пациентам с подозрением на ЛМЗ, а также пациентам с верифицированной ЛМЗ на каждом врачебном приеме рекомендуется сбор анамнеза для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики пациента [3-5].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: сбор жалоб и анамнеза позволит определить характер течения заболевания (индолентный или агрессивный), а также дифференцировать симптомы, связанные с ЛМЗ от проявлений прочих сопутствующих заболеваний и состояний.

### **2.2. Физикальное обследование**

- Пациентам с подозрением на ЛМЗ, или с выявленной ЛМЗ, при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания рекомендуется выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [3-5].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG

(см. приложение Г1), а также осмотреть кожные покровы, миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя пальпацию всех доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

- При обследовании пациентов с нодальными ЛМЗ рекомендовано тщательное исследование областей, прилежащих к зоне нодального поражения, для исключения инфильтрации прилегающих тканей и л/у [5]:

- л/у шеи – глаза, околоушные и другие слюнные железы, щитовидная железа;
- подмышечные л/у – легкие, молочная железа, кожа;
- медиастинальные л/у – легкие, плевра;
- л/у брюшной полости – селезенка и ЖКТ;
- паховые и подвздошные л/у – ЖКТ и кожа

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Пациентам с подозрением на ЛМЗ или выявленной ЛМЗ при первичном или повторном приеме и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, перед спленэктомией и в раннем послеоперационном периоде в случае развития лихорадки, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания рекомендуется для уточнения состояния пациента, планирования терапевтической тактики и определения необходимости ее модификации, а также для определения потребности в сопутствующей и сопроводительной терапии выполнить следующие диагностические исследования [3-5]:

-- общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровней общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), с исследованием уровня ретикулоцитов в крови, а также с исследованием скорости оседания эритроцитов;

-- общий (клинический) анализ мочи;

-- анализ крови биохимический общетерапевтический с определениями активностей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в крови, исследованиями уровней мочевины, креатинина, глюкозы, альбумина, общего белка, общего билирубина, (калий, натрий, общий кальций, хлориды, бета-2-микроглобулин и другие параметры биохимического анализа крови по показаниям);

-- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: протромбин, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, тромбиновое время, D-димер, а также, при возможности, международное нормализованное отношение (МНО), антитромбин III, плазминоген [6, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: объем исследования включает в себя дифференциальный подсчет клеток крови с использованием автоматического анализатора; просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, при необходимости – оптический подсчет количества тромбоцитов (по Фонио).

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ЛМЗ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии либо перед выполнением спленэктомии для оценки возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний, до, во время или после терапии рекомендуется [3, 4]:

- определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора);

- определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell,

Duffy;

- определение содержания аллоиммунных антител к антигенам гранулоцитов с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов.

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: при совпадении результатов определения антигенов эритроцитов Cc, E, Kell, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов Cc, E, Kell считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

Применение компонентов донорской крови – см. приложение А3.5.

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ЛМЗ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии либо перед выполнением спленэктомии рекомендуется для уточнения наличия сопутствующих инфекционных заболеваний и планирования необходимой сопутствующей терапии выполнение следующих исследований [3-5]:

- молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus);

- молекулярно-биологического исследования крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1).

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: значения маркеров вирусного гепатита В представлены в [приложении А3.4](#)

- Всем пациентам с ЛМЗ, перед началом противоопухолевой терапии рекомендуется при возможности проведение иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи для исключения моноклональной патологической секреции [8].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

- В случае развития эпизода тяжелой инфекции при возможности рекомендуется определение уровня иммуноглобулинов G, A и M в крови для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [9].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: если IgG < 4 г/л, клиническая ситуация расценивается как симптоматическая гипогаммаглобулинемия. В этих случаях показана заместительная терапия иммуноглобулинами (см. раздел "Сопутствующая и сопроводительная терапия")

- При обнаружении анемии и тромбоцитопении в клинической анализе крови, а также повышенного уровня ретикулоцитов перед началом специфической терапии рекомендуется определение антиэритроцитарных антител, прямой и непрямой пробы Кумбса для исключения иммунного компонента (гемолиза) [10].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: при подтверждении иммунного компонента необходим динамический контроль после окончания терапии.

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛМЗ, перед выполнением спленэктомии и в раннем послеоперационном периоде в случае развития лихорадки, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания рекомендуется выполнить компьютерную томографию (КТ) шеи, грудной полости, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [4, 5, 11].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с противопоказаниями к КТ, либо при невозможности выполнения КТ, при установлении диагноза ЛМЗ, перед выполнением спленэктомии и в раннем послеоперационном периоде в случае развития лихорадки, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания рекомендуется для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов выполнить следующие диагностические исследования [4]:

- рентгенографию легких в двух проекциях;
  - ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов.
- Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам при установлении диагноза MALT-лимфомы желудка, при оценке ответа на лечение и при подозрении на рецидив заболевания, а также пациентам с ЛМЗ перед выполнением спленэктомии рекомендуется выполнить эзофагогастроскопию и, при возможности, эндосонографию желудка со множественной биопсией пораженных участков слизистой [3, 12, 13].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4)

- Пациентам с MALT-лимфомой желудка рекомендуется выполнить фиброларингоскопию [3, 12, 13]

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4)

- Пациентам с ЛМЗ, при наличии неврологической симптоматики перед началом лечения рекомендуется выполнить МРТ головного мозга, люмбальную пункцию для исключения ЛМЗ твердой мозговой оболочки [14]

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4)

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛМЗ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания рекомендуется при наличии возможности выполнить позитронную эмиссионную томографию всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами (РФП) (флуорезоксиглюкозой [18F]) для более точного стадирования заболевания и лучшей оценки эффекта на терапию [15].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), высокоинформативным методом диагностики. ПЭТ/КТ, выполненная до начала лечения, позволяет не только уточнить стадию, но и более точно определить локализацию очагов поражения, особенно экстранодальные вовлечения, которые могут плохо диагностироваться при КТ, что имеет существенное значение для последующей оценки эффекта терапии индукции и качественного планирования последующей лучевой терапии и минимизации облучения здоровых тканей. При наличии возможности выполнения ПЭТ/КТ она может быть применена в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа, в первую очередь у пациентов с минимальным объемом опухоли, а также с учетом возможной коррекции лечения.

При наличии технической возможности ПЭТ/КТ должна оцениваться по шкале Deauville (см. приложение Г2).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ЛМЗ при наличии неврологической симптоматики перед началом лечения рекомендуется выполнить КТ или МРТ головного мозга для исключения ЛМЗ твердой мозговой оболочки и планирования противоопухолевой терапии [4].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ЛМЗ, которым планируется лечение по поводу впервые установленного заболевания, либо по поводу рецидива, рекомендуется для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем и для определения необходимости их профилактики или

лечения рекомендуется выполнить следующие исследования [4]:

- регистрацию электрокардиограммы, расшифровку, описание и интерпретацию электрокардиографических данных;
- эхокардиографию;
- ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (с целью выявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей) [16]

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

## 2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ЛМЗ или с подозрением на рецидив ЛМЗ рекомендуется выполнить биопсию (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [4, 17].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: выбор ткани и объем биопсии должны быть адекватны поставленной диагностической задаче. В случае доступного для биопсии лимфатического узла целесообразно полное его удаление.

Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани могут быть диагностически значимыми, но не всегда

Краевые биопсии лимфоидной ткани мало информативны.

Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.

Материал для гистологического исследования должен быть помещен в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.

Соотношение объема фиксирующей среды к объему фиксируемого объекта не менее чем 10:1

Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 часов.

Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефициальным результатам ИГХ.

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии [18].

Гистологические и иммуногистохимические характеристики ЛМЗ, а также обязательные требования к патолого-анатомическому заключению представлены в [разделе 7.1](#) данных рекомендаций. Описание патолого-анатомической и иммуногистохимической картины ЛМЗ представлено в [разделе 7.2](#) данных рекомендаций.

- Пациентам с MALT лимфомой желудка при наличии возможности рекомендуется выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) для исключения t(11; 18) [3, 5, 11].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: t(11;18) является неблагоприятным фактором прогноза ответа на антибактериальную терапию и требует выбора иного метода лечения

- Всем пациентам при подозрении или наличии подтвержденного диагноза ЛМЗ первично (для стадирования заболевания), после завершения терапии (для оценки противоопухолевого ответа), при подозрении на рецидив заболевания рекомендуется [4]:

- получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а при повышении количества лимфоидных клеток, наличия атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в костном мозге – исследование биологического материала (аспирата костного мозга) методом проточной

цитофлуориметрии;

- получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: исследование костного мозга (аспират и трепанат) также рекомендуется при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки (вне зависимости от наличия исходного поражения).

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛМЗ желудка рекомендуется выполнить микробиологическое (культуральное) исследование биоптата стенки желудка на хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам [3, 19].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛМЗ желудка в случае отрицательных результатов микробиологического (культурального) исследования биоптата стенки желудка на хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*) рекомендуется выполнить определение антител к хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*) в крови, определение антигена хеликобактера пилори в фекалиях и 13С-уреазный дыхательный тест на *Helicobacter pylori* [3, 19].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем пациентам с ЛМЗ кожи при возможности рекомендуется молекулярно-биологическое исследование крови и биоптата кожи на возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferisensulato* для выявления ассоциированного с данным заболеванием инфекционного агента [3, 12].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ЛМЗ в сложных диагностических случаях, при неоднозначных результатах морфоиммуногистохимического и иммунофенотипического исследования, рекомендовано дополнительное определение В-клеточной клональности методом ПЦР на биопсийном материале [20].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с верифицированной ЛМЗ при первичном обследовании и планировании терапии рекомендуется в зависимости от сопутствующей патологии прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога, врача-инфекциониста и других врачей-специалистов для определения необходимости терапии сопутствующих заболеваний [4].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с верифицированной ЛМЗ при первичном обследовании и планировании терапии рекомендуется оценить риск развития венозных тромбозных осложнений (шкала оценки риска ВТЭО по Khorana – см. приложение Г2 данных рекомендаций) для выявления пациентов, требующих назначения и определения способов профилактики тромботических осложнений при проведении цитостатической терапии [6, 7, 21-23].

Уровень убедительности рекомендаций **B** (уровень достоверности доказательств 3).

- Всем женщинам детородного возраста с впервые выявленной ЛМЗ, а также с рецидивом ЛМЗ перед началом терапии рекомендуется выполнение комплекса исследований по определению беременности для коррекции терапевтической тактики и консультации врача-акушера-гинеколога в случае наличия беременности и желания женщины ее сохранить [4, 24].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Женщинам детородного возраста с индолентным течением ЛМЗ и при желании пациентки сохранить детородную функцию рекомендуется консультация врача-акушера-гинеколога для решения вопроса о возможности заготовки яйцеклеток перед началом химиотерапии и в последующем – проведении овариопротекции [4, 24].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ЛМЗ, которым показана постановка центрального венозного катетера, перед выполнением катетеризации рекомендуется рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), с болюсным контрастным усилением, а также ультразвуковая доплерография артерий верхних конечностей [25-30].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

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

При выборе тактики и проведении терапии 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.

Пациент прекращает лечение по протоколу в случаях прогрессии заболевания или токсических эффектов, не позволяющих продолжать химиотерапию в необходимом объеме.

#### **3.1. Лечение пациентов с ранними (IE1, IE2, IE) стадиями MALT-лимфомы желудка**

Выбор тактики лечения пациентов с ранними стадиями MALT-лимфомы желудка зависит от инфицированности *H. Pylori*.

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным *H. Pylori*, рекомендовано проведение эрадикационной терапии *H. pylori* в соответствии с клиническими рекомендациями по язвенной болезни у взрослых пациентов [31].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: необходимо эндоскопическое подтверждение эрадикации *H. pylori* через 3 месяца или раньше, если симптомы лимфомы сохраняются на фоне антибиотикотерапии.

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка с выявленной *t(11; 18)*, инфицированным *H. Pylori*, после завершения эрадикационной терапии *H. pylori*, независимо от ее эффективности, рекомендовано назначение лучевой терапии (ЛТ), или монотерапии #ритуксимабом\*\*, или иммунохимиотерапии [5, 11, 12, 32-34].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: ЛТ проводится в СОД 24-30 Гр (см приложение А.3.2). Монотерапия #ритуксимабом\*\* проводится в соответствии с режимами лекарственного лечения (см. приложение А3.1). Иммунохимиотерапия проводится по схемам для распространенных стадий фолликулярной лимфомы (ФЛ) I-II цитологического типа (режимы лекарственного лечения BR, R-CVP, R-CHOP, комбинация #ритуксимаба\*\* с #хлорамбуцилом\*\* (см. приложение А3.1).

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным *H. Pylori*, при морфологически доказанной регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 месяца эрадикационной терапии рекомендовано динамическое наблюдение [31].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным *H. pylori*, при сохранении инфицированности *H. pylori* через 3 месяца эрадикационной терапии рекомендована антихеликобактерная терапия 2 линии до полной эрадикации инфекции (в соответствии с профильными рекомендациями по лечению язвенной болезни желудка) [5, 11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным *H. pylori*, при эрадикации *H. pylori*, но сохранении лимфомы без клинических симптомов, рекомендована выжидательная тактика с регулярным выполнением эзофагогастроскопии (каждые 3 месяца) [5, 11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: если у пациента на фоне эрадикационной терапии получена клиническая и эндоскопическая положительная динамика при сохраняющейся персистенции гистологических признаков лимфомы, целесообразно продолжить динамическое наблюдение до 12 мес. перед началом другого лечения. При этом рекомендовано выполнять эндоскопические исследования каждые 3 месяца.

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, у которых *H. pylori* и антитела к нему не обнаружены, также рекомендовано проведение эрадикационной терапии *H. pylori* в соответствии с клиническими рекомендациями по язвенной болезни у взрослых пациентов [5, 31].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: В случаях НР-негативной MALT-лимфомы желудка достижение ремиссии менее вероятно. Однако начинать лечение все равно рекомендуется с эрадикационной терапии, потому что возможны ложнотрицательные результаты тестов на НР или инфицирование менее распространенными видами НР.

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, у которых *H. pylori* и антитела к нему не обнаружены, при отсутствии положительной динамики при повторном эндоскопическом исследовании через 3-6 мес. после начала проведения эрадикационной терапии *H. pylori*, рекомендовано проведение специфического противоопухолевого лечения: лучевой терапии (ЛТ), или монотерапии #ритуксимабом\*\*, или иммунохимиотерапии. [5, 11, 12, 32-34].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: ЛТ проводится в СОД 24-30 Гр (см приложение А.3.2). Монотерапия #ритуксимабом\*\* проводится в соответствии с режимами лекарственного лечения (см. приложение А3.1). Иммунохимиотерапия проводится по схемам для распространенных стадий фолликулярной лимфомы (ФЛ) I-II цитологического типа (режимы лекарственного лечения BR, R-CVP, R-CHOP, комбинация #ритуксимаба\*\* с #хлорамбуцилом\*\* (см. приложение А3.1).

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка при изъязвленной кровоточащей опухоли рекомендовано хирургическое лечение [5, 35].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: хирургическое лечение рекомендовано проводить в минимальном объеме и только при неэффективности консервативной терапии [5].

### **3.2. Лечение пациентов с ранними стадиями MALT-лимфомы других локализаций**

- Пациентам с MALT-лимфомами других локализаций рекомендовано начало специфической терапии при наличии одного из следующих симптомов [5, 11, 12]:

- болевой синдром,
- нарушение функции органа,
- кровотечение,
- массивное поражение

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: при отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение (при возможности его полноценного осуществления) с приемом врача-специалиста (лечащего врача) не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года после установки диагноза, далее – не реже 1 раза в 6 месяцев.

- Пациентам с ранними стадиями MALT-лимфомы других локализаций при наличии показаний к началу терапии рекомендована ЛТ на вовлеченные области СОД 30-36 Гр [5, 11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: при проведении ЛТ больным с MALT-лимфомой орбиты в объем облучения включается вся орбита и явные или предполагаемые экстраорбитальные проявления. При поражении конъюнктивы клинический лечебный объем включает в себя весь конъюнктивальный мешок. При этом следует экранировать передние отделы глаза для снижения лучевой нагрузки на хрусталик, но без ущерба для подведения адекватной дозы к опухоли [36, 37].

Рекомендуемые дозы ЛТ – 24-30 Гр, разовые дозы 1,5-2 Гр

Осложнения ЛТ встречаются 8-12% случаев и являются дозозависимыми [38]. При выборе ЛТ необходимо учитывать вероятность развития постлучевых реакций и осложнений, а также вовлечение в зону облучения соседних органов с нарушением их функций. Чаще всего осложнения (в т.ч. необратимые) встречаются при облучении придаточного аппарата глаза, например, катаракта, ксерофтальмия, постлучевая ретинопатия.

Облучение легких может сопровождаться возникновением лучевого пульмонита, головного мозга (при ЛМЗ мозговых оболочек) – отеком и лучевым некрозом ткани мозга, органов малого таза (при ЛМЗ кишечника, репродуктивных органов) – постлучевыми циститами, проктитами, формированием мочеточниково-влагалищных и мочеточниково-абдоминальных свищей и др. В то же время при ЛМЗ кожи или мягких тканей возникающие в процессе облучения реакции не приводят к формированию серьезных осложнений, и локальное облучение очага в этих случаях может рассматриваться в качестве терапии выбора.

- Пациентам с ранними стадиями MALT-лимфомы других локализаций при наличии показаний к началу терапии и при наличии противопоказаний или невозможности проведения ЛТ рекомендована монотерапия #ритуксимабом\*\* или иммунохимиотерапия [5, 11, 12, 32-34].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: монотерапия #ритуксимабом\*\* проводится в соответствии с режимами лекарственного лечения (см. приложение А3.1). Иммунохимиотерапия проводится по схемам для распространенных стадий фолликулярной лимфомы (ФЛ) I-II цитологического типа (режимы лекарственного лечения BR, R-CVP, R-CHOP, комбинация #ритуксимаба\*\* с #хлорамбуцилом\*\* (см. приложение А3.1)

- Полностью обследованным пациентам с солитарным очагом MALT-лимфомы в одном из таких органов, как легкое, молочная железа, щитовидная железа, толстая кишка рекомендована консультация врача-хирурга и, при наличии возможности, хирургическое удаление опухоли [12].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: обнаружение клеток лимфомы по краю разреза диктует необходимость проведения локорегионарной ЛТ.

- Пациентам с верифицированными распространенными стадиями MALT-лимфомы других локализаций рекомендовано проведение иммунохимиотерапии в соответствии с рекомендациями

для распространенных стадий ФЛ I-II цитологического типа [5, 11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: в качестве паллиативной или симптоматической терапии возможно проведение локальной ЛТ только на пораженную опухолью часть органа, доза определяется в зависимости от локализации и переносимости лечения пациентом.

### **3.3. Лечение пациентов с распространенными (III-IV) стадиями MALT-лимфомы**

- Пациентам с верифицированными распространенными стадиями MALT-лимфомы рекомендовано начало специфической терапии при наличии одного из следующих симптомов [5, 11, 12]:

- болевой синдром,
- конституциональные В-симптомы
- нарушение функции органа,
- кровотечение,
- массивное поражение

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: при отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение.

- Пациентам с верифицированными распространенными стадиями MALT-лимфомы с показаниями к началу терапии рекомендовано проведение иммунохимиотерапии, или монотерапии #ритуксимабом\*\* [5, 11, 12, 32-34]

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: монотерапия #ритуксимабом\*\* проводится в соответствии с режимами лекарственного лечения (см. приложение А3.1). Иммунохимиотерапия проводится по схемам для распространенных стадий фолликулярной лимфомы (ФЛ) I-II цитологического типа (режимы лекарственного лечения BR, R-CVP, R-CHOP, комбинация #ритуксимаба\*\* с #хлорамбуцилом\*\* (см. приложение А3.1).

- Пациентам с MALT-лимфомой, у которых иммуногистохимически выявляется крупноклеточный компонент, независимо от стадии заболевания рекомендовано проведение иммунохимиотерапии в соответствии с рекомендациями для ДВКЛ (см. клинические рекомендации по лечению агрессивных В-клеточных лимфом) [12].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

### **3.4. Лечение пациентов с нодальной лимфомой маргинальной зоны**

- Пациентам с верифицированной нодальной ЛМЗ рекомендовано проведение монотерапии #ритуксимабом\*\*, или иммунохимиотерапии [5, 11, 12, 32-34].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: монотерапия #ритуксимабом\*\* проводится в соответствии с режимами лекарственного лечения (см. приложение А3.1). Иммунохимиотерапия проводится по схемам для распространенных стадий фолликулярной лимфомы (ФЛ) I-II цитологического типа (режимы лекарственного лечения BR, R-CVP, R-CHOP, комбинация #ритуксимаба\*\* с #хлорамбуцилом\*\* (см. приложение А3.1).

### **3.5. Лечение пациентов с лимфомой маргинальной зоны селезенки**

- Пациентам с верифицированной лимфомой маргинальной зоны селезенки рекомендовано начало специфической терапии при наличии показаний [5, 11, 12]:

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: показаниями к началу терапии при лимфомой маргинальной зоны селезенки являются:

- симптоматическая и прогрессирующая спленомегалия
- прогрессирующая цитопения (гемоглобин 100 г/л, тромбоциты  $80 \diamond 109/л$ , нейтрофилы  $1,0 \diamond 109/л$ )
- аутоиммунные осложнения (АИГА, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура).

При отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение.

- Пациентам с верифицированной лимфомой маргинальной зоны селезенки и с гепатитом С рекомендовано проведение терапии вирусного гепатита С в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гепатита С [5, 11, 12]

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с верифицированной лимфомой маргинальной зоны селезенки с показаниями к лечению, при негативных результатах обследования на гепатит С или при противопоказаниях к противовирусному лечению рекомендована монотерапия #ритуксимабом\*\* или иммунохимиотерапия, или спленэктомия [5, 11, 12, 32-34, 39].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: монотерапия #ритуксимабом\*\* проводится в соответствии с режимами лекарственного лечения (см. приложение А3.1) [32, 33, 40, 41]. Иммунохимиотерапия проводится по схемам для распространенных стадий фолликулярной лимфомы (ФЛ) I-II цитологического типа (режимы лекарственного лечения BR, R-CVP, R-CHOP, комбинация #ритуксимаба\*\* с #хлорамбуцилом\*\* (см. приложение А3.1) [42-46].

Спленэктомия проводится в соответствии с показаниями (см приложение А3.3) [39].

Стандартным показанием к проведению спленэктомии (СЭ) у пациентов с верифицированной лимфомой маргинальной зоны селезенки являются:

- значительная или быстро нарастающая спленомегалия (в т.ч. с угрозой разрыва или инфарктом селезенки);
- глубокая цитопения (не является абсолютным показанием);
- противопоказания к проведению иммунотерапии или иммунохимиотерапии.

Не менее чем за 14 дней до (предпочтительно) или после проведения СЭ рекомендована вакцинация от инкапсулированных бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*) [47].

У большинства больных после СЭ отмечается быстрое восстановление показателей гемограммы, разрешение симптомов, связанных с увеличением органа (боли, тяжесть, одышка и т.д.), исчезновение В-симптомов. С другой стороны, СЭ является большой операцией, сопряженной с развитием тяжелых и потенциально фатальных ранних и поздних осложнений. Кроме того, в результате СЭ нельзя получить полную ремиссию опухоли, лимфома остается в костном мозге, в лимфоузлах и т.д.

### 3.6. Консолидация ремиссии ЛМЗ у пациентов старше 18 лет

- Пациентам с ЛМЗ, достигшим полной или частичной ремиссии после первой линии терапии с применением монотерапии #ритуксимабом\*\* или полихимиотерапии с включением #ритуксимаба\*\*, опционально может быть рекомендовано поддерживающее лечение #ритуксимабом\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 месяца в течение 2 лет, всего 12 введений для поддержания ремиссии [40, 41, 48].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: при появлении признаков прогрессирования поддерживающую терапию

следует прекратить. Для пациентов, которые получали режим BR, поддерживающая терапия #ритуксимабом\*\* увеличивает риск инфекционных осложнений, поэтому в случае достижения полной ремиссии, поддерживающая терапия после BR не показана [49].

### 3.7. Лечение рецидивов и рефрактерных форм ЛМЗ

- Пациентам с рецидивами и рефрактерными формами ЛМЗ при наличии показаний к лечению рекомендовано проведение терапии в соответствии с рекомендациями для рецидивов и рефрактерных форм ФЛ I-II цитологического типа (режимы лекарственного лечения – см. приложение А3.1) и ЛТ, если она не проводилась ранее [5, 11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с рецидивом ЛМЗ, развившимся менее чем через 6 месяцев после иммунохимиотерапии с включением #ритуксимаба\*\*, при наличии показаний к началу лечения может быть рекомендовано применение альтернативных вариантов химиотерапии (например, #бендамустин\*\* после СНОР) в комбинации с другим анти-CD20 МКА (например, #обинутузумаб\*\* после #ритуксимаба\*\*). Обинутузумаб вводится в дозе 1000 мг (дни 1, 8, и 15, цикл 1; день 1, циклы 2-6), бендамустин – в дозе 90 мг/м<sup>2</sup> в сутки (дни 1 and 2, циклы 1-6). [50].

Уровень убедительности рекомендаций **A** (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам с рецидивами и рефрактерными формами ЛМЗ, уже получившим как минимум один курс #ритуксимаба\*\*, при наличии показаний к лечению в качестве одной из опций лечения может быть рекомендовано проведение терапии ибрутинибом\*\* (режимы лекарственного лечения – см. приложение А3.1) [5, 11, 51].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с рецидивами и рефрактерными формами ЛМЗ, уже получившим не менее одного курса лекарственного лечения с включением #ритуксимаба\*\*, при наличии показаний к лечению в качестве одной из опций лечения может быть рекомендовано назначение #занубрутиниба 160 мг 2 раза в сутки до прогрессирования или неприемлемой токсичности [52].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с рецидивом ЛМЗ, развившемся в любые сроки, при наличии показаний к началу лечения в качестве одной из терапевтических опций может быть рекомендовано применение комбинации #ритуксимаба\*\* и леналидомида\*\* (режимы лекарственного лечения – см. приложение А3.1) [53].

Уровень убедительности рекомендаций **A** (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: по данным крупного международного рандомизированного исследования III фазы AUGMENT (N = 358) по сравнению эффективности комбинации леналидомид\*\* + #ритуксимаб\*\* (R2) и #ритуксимаб\*\* + плацебо (группа контроля) у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ и лимфомой из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ), терапия леналидомидом\*\* оказывала положительное влияние на такие показатели, как выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая частота ответа (ОЧО) и время до следующей противолимфомной терапии.

Леналидомид\*\* применяли в дозе 20 мг/день с 1 по 21 день 28-дневного цикла (12 циклов), если клиренс креатинина составлял от 30 до < 60 мл/мин, то доза леналидомида\*\* составляла 10 мг/день. #Ритуксимаб\*\* назначали в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 8, 15, 22 первого цикла и в день 1 циклов 2-5.

В ходе исследования было продемонстрировано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) в группе пациентов, получавших схему R2. Продолжительность ВБП при лечении комбинацией R2 по сравнению с группой контроля

составила 39,4 мес. и 14,1 мес., соответственно ( $p \leq 0,0001$ ). ОЧО в группе R2 составила 78% против 53% в группе контроля ( $p = 0,001$ ). Длительность ответа в группе R2 составила 36,6 мес., а в группе контроля – 21,7 мес. ( $p \leq 0,0015$ ). Время до следующей противолимфомной терапии в группе R2 не было достигнуто. В группе контроля этот показатель достиг 32,3 мес. ( $p \leq 0,0007$ ).

- Пациентам с ЛМЗ, кандидатам на трансплантацию, с рецидивом, развившемся менее чем через 24 месяца после начала индукционной терапии (POD24), или при рефрактерном течении рекомендована терапия по протоколам для лечения рецидивов ДВКЛ (R-GEMOX, R-ICE, R-DHAP, R-GDP и др.) (см. клинические рекомендации по лечению агрессивных неходжкинских лимфом) и, в случае достижения ответа на терапию рецидива, проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с целью консолидации ремиссии (аутоТГСК, см. [приложение А3.11](#)) [11, 17, 54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам с ЛМЗ, кандидатам на трансплантацию, с ранним агрессивным рецидивом ЛМЗ, развившимся после трансплантации аутологичных стволовых клеток, при возможности рекомендована аллогенная трансплантация костного мозга (аутоТГСК, см. [приложение А3.11](#)) [56-58].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с рецидивом ЛМЗ, ответившим на терапию рецидива с включением #ритуксимаба\*\*, опционально может быть рекомендована поддерживающая терапия #ритуксимабом\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 месяца в течение 2 лет [11, 17, 41].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: для пациентов, которые получали режим BR, поддерживающая терапия #ритуксимабом\*\* увеличивает риск инфекционных осложнений, поэтому в случае достижения полной ремиссии, поддерживающая терапия после BR не показана [49].

### 3.8. Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ЛМЗ, получающим противоопухолевое лечение, после завершения всей программы лечения, рекомендуется оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом (см. [раздел 7.4](#) данных рекомендаций) [4, 59].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

### 3.9. Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Пациентам с ЛМЗ с массивным опухолевым поражением, получающим противоопухолевую терапию, рекомендуется профилактика и лечение синдрома массивного лизиса опухоли: #аллопуринол\*\* 10 мг/кг/сут и инфузионная терапия 3 л/м<sup>2</sup>/сут с защелачиванием раствором #натрия гидрокарбоната\*\* 40-80 ммоль/л под контролем диуреза и лабораторным контролем кислотно-основного состояния, при необходимости – плановым назначением #фуросемида\*\* в дозе от 1 до 10 мг/кг до достижения диуреза 200-250 мл/час, [60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ЛМЗ, получающим противоопухолевую химио- или лучевую терапию, для профилактики тошноты и рвоты рекомендуется применение соответствующих препаратов (см. [приложение А3.8](#) данных рекомендаций) [62-65].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ЛМЗ на фоне приема глюкокортикоидов рекомендуется проведение профилактики язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (см. [приложение А3.9](#) данных

рекомендаций) [66].

Уровень убедительности рекомендаций **B** (уровень достоверности доказательств 3)

- Пациентам с ЛМЗ при проведении курсов иммунохимиотерапии (R-СНОР, G-СНОР) с высоким риском фебрильной нейтропении (ФН), превышающем 20%, или с промежуточным риском ФН 10-20% с наличием факторов риска, рекомендована первичная профилактика фебрильной нейтропении колониестимулирующими факторами [67-70].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: к факторам риска относятся, в частности, возраст 65 лет; тяжелые сопутствующие заболевания; почечная, печеночная недостаточность; гемоглобин менее 12 г/дл; недостаточное питание; длительная нейтропения или ФН в анамнезе; отсутствие антимикробной профилактики; ECOG  $\geq$  2; открытые раны или раневая инфекция; недавние обширные хирургические вмешательства; женский пол; химиолучевая терапия; цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга; ВИЧ инфекция.

Колониестимулирующие факторы (Г-КСФ, L03AA по АТХ классификации) назначаются профилактически в режиме: филграстим\*\* 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24-72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим\*\* в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей.

- Пациентам с ЛМЗ после зафиксированного ранее эпизода ФН, дозолимитирующей афебрильной нейтропении (после единственного эпизода удлинения интервалов между курсами и/или редукции дозы) рекомендована вторичная профилактика фебрильной нейтропении Г-КСФ [67-69].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ЛМЗ с симптоматической гипогаммаглобулинемией, а также пациентам, страдающим тяжелыми или рецидивирующими инфекциями при неэффективности антибактериальных препаратов, рекомендовано проведение заместительной терапии #иммуноглобулином человека нормальным\*\* 0,2-0,4 г/кг в/в каждые 3-4 нед. либо 0,05-0,1 г/кг п/к еженедельно в течение 12 мес. для лечения вторичного иммунодефицита [9, 71-74]

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: терапия проводится под контролем уровня IgG каждые 6 мес., пересмотр дозы каждые 6 мес. После завершения терапии проводится пожизненное мониторинг уровня IgG 1 раз в год, в случае повторного снижения IgG < 4 г/л выполняются повторные курсы заместительной терапии аналогичным препаратом в аналогичном режиме в течение 12 мес.

Подкожное введение Ig вызывает меньше системных нежелательных явлений, обеспечивает стабильные уровни Ig, а самостоятельное введение Ig в домашних условиях является преимуществом для ряда пациентов [75].

- Пациентам с ЛМЗ, получающим лечение леналидомидом\*\*, рекомендована профилактика тромбозов низкими дозами #ацетилсалициловой кислоты\*\* (75-325 мг в сутки для пациентов стандартного риска венозной тромбоземболии (ВТЭ) или низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (из группы V01AB группа гепарина по АТХ классификации) для пациентов высокого риска ВТЭ на протяжении всего периода терапии (см. приложение А3.10 данных рекомендаций) [76, 77].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: если у пациента появились симптомы ВТЭ, необходимо прекратить лечение леналидомидом\*\* и назначить стандартную антикоагулянтную терапию. После того, как состояние пациента стабилизируется на антикоагулянтной терапии, и симптомы ТЭ будут

устранены, можно вновь начать лечение леналидомидом\*\* в той же дозе при благоприятной оценке соотношения польза/риск. Пациенту следует продолжить антикоагулянтную терапию в течение всего дальнейшего лечения леналидомидом\*\*.

- Пациентам с ЛМЗ при наличии симптомной анемии или тромбоцитопении рекомендуется проведение трансфузий компонентов крови (см. приложение А.5) [24]

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: трансфузии проводятся в соответствии с клиническими показаниями, мониторингом возможных осложнений (в частности, объемной перегрузки, одышки, посттрансфузионной гипотензии, отсроченной серологической трансфузионной реакции, инфицирования гемотрансмиссивными инфекциями).

- Пациентам с ЛМЗ, которым проводится трансфузия тромбоцитов, в случаях, когда с помощью индивидуального подбора донорских тромбоцитов не удастся получить достаточный прирост тромбоцитов и клинический эффект от трансфузий концентрата тромбоцитов, рекомендован плазмаферез для улучшения эффективности индивидуального подбора пары "донор-реципиент" (см. приложение А3.6) [78-81].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с ЛМЗ с повышенным риском развития периоперационных тромботических осложнений, которым планируется проведение спленэктомии, рекомендовано назначение НМГ (из группы В01АВ группа гепарина по АТХ классификации) в профилактических дозах (см. приложение А3.10) [82].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 4).

#### **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 ЛМЗ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [83].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

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

Реабилитация при возникновении осложнений 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 ЛМЗ в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ЛМЗ с достижением ПР, рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-онколога или врача-гематолога с соблюдением следующей частоты обследований пациента – в течение первого года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно, после 5 лет – каждые 2 года [4].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов; при наличии экстранодальных очагов в дебюте – соответствующие КТ/МРТ/УЗИ-исследования для контроля экстранодальных локализаций.

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

### **Показания для плановой госпитализации:**

- Проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по причине тяжести состояния, обусловленного опухолью, или по причине риска осложнений, связанных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями.

- Обследование пациента, включающее биопсию и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

### **Показания для экстренной госпитализации:**

- Развитие инфекции (необязательна госпитализация в гематологический стационар).

- Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).

- Развитие осложнений ЛМЗ, угрожающих жизни.

- Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

### **Показания к выписке пациента из стационара:**

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

- Отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.

- Необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

- Решение врачебной комиссии об отсутствии показаний к пребыванию пациента в стационаре в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую

организацию составляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

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

### **7.1. Общие требования к морфологической диагностике лимфом**

До биопсии лимфатического узла необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, чтобы исключить выполнение биопсии у пациентов хроническим лимфолейкозом, моноклональным В-клеточным лимфоцитозом, острыми лейкозами, при лимфоцитозе инфекционной (HIV, EBV, CMV-инфекции, коклюш, вирусные гепатиты, токсоплазмоз и др.) или другой этиологии (поствакцинальный, лекарственная реакция, курение, тимома, "стрессорный" лимфоцитоз).

Диагноз лимфомы маргинальной зоны устанавливается на основании патологоанатомического исследования биопсийного или операционного материала с применением иммуногистохимических методов. В части случаев необходимо проведение молекулярно-биологических и генетических тестов. Цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов является дополнительным методом исследования и не может служить достаточным основанием для диагноза лимфомы и ее нозологической верификации.

При первичном обследовании пациента во всех случаях проводится гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала инцизионной или эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала при обязательном предоставлении врачу-патологоанатому выписки из амбулаторной карты/истории болезни пациента. Пунктировать лимфатические узлы для аспирации клеточной взвеси не следует. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах, тяжесть состояния пациента) при обосновании невозможности выполнения эксцизионной биопсии (отраженном в медицинской документации), объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью пистолетной ("кор"-) биопсии. Пригодным для исследования является биоптат диаметром не менее 16 G, при длине опухолевого инфильтрата в ткани не менее 1,5 см. Объем иммуногистохимического исследования определяет врач-патологоанатом при гистологическом изучении материала. Разделение материала между различными лабораториями категорически недопустимо. Протокол патологоанатомического исследования должен содержать:

- Макроскопическое описание материала, присланного для исследования; при исследовании готовых блоков и микропрепаратов в протоколе должны быть указаны количество и идентификационные номера всех присланных объектов.

- Гистологическое описание лимфомы с указанием типа роста (диффузный, нодулярный и т.п.), характеристики клеточного состава (мелкие, крупные клетки, полиморфный состав, анапластическая, бластная/бластоидная морфология, наличие многоядерных форм, характеристика ядер), наличия реактивных и резидуальных компонентов.

- Результаты иммуногистохимического исследования с указанием использованных антител и подробностей окрашивания, указывающих на специфический характер реакции (например, окрашивание ядер в реакциях с антителами к TdT, BCL-6, Cyclin D1; цитоплазмы – в реакциях на CD79a; гранулярная цитоплазматическая реакция – цитотоксические молекулы; окрашивание цитоплазмы или мембраны – в реакциях с антителами к CD3, тяжелым или легким цепям иммуноглобулинов; мембраны – в реакциях на CD20, CD10), интенсивность, особенности иммуногистоархитектоники. Представление результатов иммуногистохимических тестов только в виде "крестов" ("плюсов") и перечня антител недопустимо.

- Патологоанатомическое заключение, сформулированное в соответствии с действующей редакцией классификации опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2017 г.).

Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально.

Патологоанатомическое исследование пунктата костного мозга (стерильного или др.) не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата.

При наличии в общем анализе крови или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях необходимо выполнить иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для анализа методом проточной цитометрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т.д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигльной пункции лимфатических узлов.

При определении стадии опухолевого процесса может потребоваться биопсия других очагов поражения, если нельзя исключить их опухолевую природу другими способами.

При рецидиве или прогрессировании заболевания обязательно выполнение повторной биопсии и патологоанатомического исследования пораженных лимфатических узлов или экстранодальных очагов. Повторная биопсия также показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии. Проведение повторной биопсии патологического очага является обязательным при первично-резистентном течении или рецидиве заболевания в целях подтверждения диагноза или верификации опухолевой трансформации, а также исключения второй опухоли, инфекционного процесса.

Повторная аспирация и трепанобиопсия костного мозга выполняются для плановой оценки результатов лечения и при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки. Аспират костного мозга может быть информативен для оценки регенерации и диспластических изменений миелопоэза. У пациентов с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не всегда информативно.

## **7.2. Патологоанатомическая и иммуногистохимическая диагностика ЛМЗ**

Группа лимфом из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ) включает в себя следующие типы: нодальная ЛМЗ, экстранодальная ЛМЗ из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (МАЛТ-лимфома), ЛМЗ селезенки.

ЛМЗ представляют собой В-клеточные лимфомы с нодулярным, интрафолликулярным, маргинальным, диффузным, внутрисинусным типами роста. Клеточный состав полиморфный: встречаются клетки типа малых лимфоцитов, центроцитоподобные, лимфоидные клетки с признаками плазмочитарной дифференцировки, зрелые плазматические клетки, разрозненно расположенные крупные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов; при экстранодальной локализации нередко присутствуют скопления опухолевых клеток с морфологией моноцитоподобных В-клеток.

Иммуногистохимически диагноз ЛМЗ устанавливается путем исключения других вариантов мелкоклеточных В-клеточных лимфом и требует использования широкой панели антител. Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, в частности CD20 (интенсивная мембранная экспрессия). В целом иммунофенотип нодальных и экстранодальных В-клеточных ЛМЗ идентичен: CD20+, CD19+, CD22+, CD5-, CD10-, CD23-, BCL-2+/-, BCL-6-, MUM.1 +/- (слабая ядерная экспрессия в лимфоидных клетках опухолевого

инфильтрата). В сложных случаях при преобладании диффузного роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD38 (как правило, отсутствует) и CD44 (часто присутствует). Резидуальные зародышевые центры фолликулов с признаками колонизации визуализируются с помощью антител к CD10, BCL-6, CD23 (сеть фолликулярных дендритических клеток). При ЛМЗ селезенки может наблюдаться коэкспрессия CD5 (до 20% случаев). "Уникальный" диагностический маркер для ЛМЗ отсутствует. В классификации ВОЗ 2017 в иммуногистохимическую панель включены антитела к MNDA, однако экспрессия этого маркера может наблюдаться и при некоторых нодальных В-клеточных мелкоклеточных лимфомах.

Трансформация в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому устанавливается при наличии крупноочаговых скоплений крупных клеток с морфологией центробластов/иммунобластов.

### 7.3. Стадирование ЛМЗ

MALT-лимфомы желудка стадируют согласно системе стадирования лимфом ЖКТ Лугано (табл. 7.3.1). Другие ЛМЗ стадируют согласно классификации Ann Arbor (табл. 7.3.2).

Таблица 7.3.1. Стадирование лимфом желудка: сравнение классификаций

Схема стадирования лимфом ЖКТ (Лугано, 1993 г.)		Стадия по Ann Arbor	Стадия по TNM	Распространение опухоли
Поражение ограничено ЖКТ				
IE1	Слизистая, подслизистая	IE	T1 N0 M0	Слизистая, подслизистая
IE2	Мышечный слой, сероза	IE	T2 N0 M0	Мышечный слой
		IE	T3 N0 M0	Серозная оболочка
Распространение на брюшную полость				
IEE1	Вовлечение ближайших локальных л/у	IEE	T1-3 N1 M0	Перигастральные л/у
IEE2	Вовлечение отдаленных регионарных узлов	IEE	T1-3 N2 M0	Отдаленные л/у
	Пенетрация серозы и переход на соседние органы и ткани	IEE	T4 N0 M0	Инвазия прилежащих структур
IV	Диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных л/у	IIIIE	T1-4 N3 M0	Поражение л/у по обе стороны диафрагмы, отдаленные метастазы (КМ, дополнительные экстранодальные очаги)
		IV	T1-4 N0-3 M1	

Таблица 7.3.2. Стадирование лимфом по Ann Arbor (модификация Лугано, 2014) [32]:

Стадия	Поражение лимфоузлов	Экстранодальное поражение
Стадия I	Вовлечение одного ЛУ или одной группы ЛУ	Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани без поражения ЛУ
Стадия II	Вовлечение $\geq 2$ групп ЛУ по	Локализованное поражение экстралимфатического

	одну сторону диафрагмы Стадия II bulky-стадия II с массивным поражением ЛУ	органа или ткани + поражение регионарных ЛУ по одну сторону диафрагмы
Стадия III	Вовлечение ЛУ по обе стороны диафрагмы или вовлечение ЛУ выше диафрагмы с поражением селезенки	
Стадия IV	Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатического органа или ткани с/без вовлечения ЛУ либо поражение экстранодального органа или ткани + поражение нерегионарных ЛУ	

Комментарии: миндалины, кольцо Вальдейера, селезенка относятся к нодальным образованиям

#### 7.4. Оценка ответа на лечение при лимфомах

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 году [59].

##### Полная ремиссия (ПР):

- Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.

- Размеры лимфатических узлов:

--  $\leq 1,5$  см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см

--  $\leq 1,0$  см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5-1,1 см

- Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.

- Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

**Неуверенная полная ремиссия (ПРн) констатируется только у пациентов, которым не выполнялась ПЭТ-КТ для оценки эффекта:**

- Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших ее диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.

- По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.

##### Частичная ремиссия (ЧР):

- Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна

оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.

- Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.

- В случае исходного поражения костного мозга статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Пациенты с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

### Стабилизация

Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.

### Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или стабилизации)

- Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.

- Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

N	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови (при установлении диагноза, при контрольных обследованиях, или при установленном диагнозе)	Да/Нет
2	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (лактатдегидрогеназа, креатинин, общий белок, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза). (при установлении диагноза, при контрольных обследованиях, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при подозрении на рецидив заболевания или при установленном диагнозе)	Да/Нет
3	Выполнена компьютерная томография грудной полости или прицельная рентгенография органов грудной клетки (при установлении диагноза, после завершения терапии, при подозрении на рецидив заболевания)	Да/Нет
4	Выполнено ультразвуковое исследование лимфатических узлов (при установлении диагноза, при контрольных обследованиях, после завершения терапии, при подозрении на рецидив заболевания)	Да/Нет
5	Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости или ультразвуковое исследование лимфатических узлов или ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (при установлении диагноза, после завершения терапии, при подозрении на	Да/Нет

	рецидив заболевания)	
6	Выполнена биопсия (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов при установлении диагноза (если не выполнено в амбулаторных условиях)	Да/Нет
7	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование биоптата стенки желудка на хеликобактер пилори ( <i>Helicobacter pylori</i> ), или антител к хеликобактер пилори ( <i>Helicobacter pylori</i> ) в крови, определение антигена хеликобактера пилори в фекалиях и 13С-уреазный дыхательный тест на <i>Helicobacter Pylori</i> , при установлении диагноза лимфомы маргинальной зоны желудка	Да/Нет
8	Проведена противоопухолевая терапия (при показаниях)	Да/Нет

### Список литературы

1. 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.
2. Armitage J.O. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma // Blood. 1997. Vol. 89, N 11. P. 3909-3918.
3. Поддубная И.В., Птушкин В.В. Лимфома маргинальной зоны // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 52-58.
4. 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. P. 9-27.
5. Zucca E. et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 31, N 1. P. 17-29.
6. Kuderer N.M. et al. A Validated Risk Score for Venous Thromboembolism Is Predictive of Cancer Progression and Mortality // Oncologist. Alphamed Press, 2016. Vol. 21, N 7. P. 861-867.
7. Santi R.M. et al. PO-03 – Khorana score and histotype predict the incidence of early venous thromboembolism (VTE) in Non Hodgkin Lymphoma (NHL). A pooled data analysis of twelve clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL) // Thromb. Res. Elsevier BV, 2016. Vol. 140. P. S177.
8. Witzig T.E. et al. Elevated Monoclonal and Polyclonal Serum Immunoglobulin Free Light Chain (FLC) as Prognostic Factors in B- and T-cell Non-Hodgkin Lymphoma // Am. J. Hematol. NIH Public Access, 2014. Vol. 89, N 12. P. 1116.
9. Srivastava S., Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis // Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London. 2016.
10. Xing L. et al. Characteristics of patients with autoimmune haemolytic anaemia secondary to lymphoproliferative disorder: A single-centre retrospective analysis // Sci. Rep. 2019. Vol. 9, N 1.
11. Zelenetz A.D. et al. B-cell lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5.2022. 2022.
12. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны // Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах. Под редакцией Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. 2012. P. 176-187.
13. Levy M. et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome // Am. J. Gastroenterol. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2002. Vol. 97, N 2. P. 292-297.

14. Bhagavathi S. et al. Extranodal marginal zone lymphoma of the dura mater with IgH/MALT1 translocation and review of literature // *J. Hematop. Springer*, 2008. Vol. 1, N 2. P. 131.
15. Мухортова О.В. Использование ПЭТ/КТ при лимфопролиферативных заболеваниях // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 168-179.
16. Fekri M.S., Zade M.K., Fatehi S. The association of deep vein thrombosis with cancer treatment modality: Chemotherapy or surgery? // *Iran. Red Crescent Med. J. Kowsar Medical Publishing Company*, 2014. Vol. 16, N 9.
17. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Кравченко С.К. Фолликулярная лимфома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 43-52.
18. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006.
19. Маев И.В. et al. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт, Флоренция, 2010) // *Вестник практического врача*. 2012. Vol. Спецвыпуск.
20. Ruskoné-Fourmestreaux A. et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT // *Gut. Gut*, 2011. Vol. 60, N 6. P. 747-758.
21. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО). // *Флебология*. 2015. Vol. 4, N 2. P. 3-52.
22. Кириенко А.И., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Профилактика венозных тромбоемболических осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 268-278.
23. Santi R.M. et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in Non-Hodgkin lymphomas: A Pooled-Data analysis of 12 clinical trials of *fondazione italiana linfomi (FIL)* // *Thromb. Haemost. Schattauer GmbH*, 2017. Vol. 117, N 8. P. 1615-1621.
24. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Лимфомы и беременность // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 143-150.
25. Spirin M., Galstyan G., Drovkov M. Central venous access in lymphoma patients (pts) with superior vena cava syndrome (SVCS) // *Intensive Care Med. Experimental*. 2019. Vol. 7, N Suppl. 3:001341. P. 388-389.
26. Pluschnig U. et al. Extravasation emergencies: state-of-the-art management and progress in clinical research. // *Memo. Springer*, 2016. Vol. 9, N 4. P. 226-230.
27. Hamilton H. *Central Venous Catheters* / ed. Bodenham A.R. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
28. Biffi R. Introduction and Overview of PICC History // *Peripherally Inserted Central Venous Catheters*. Milano: Springer Milan, 2014. P. 1-6.
29. Цепенщиков Л., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литературы. // *Клиническая онкогематология*. 2014. Vol. 7, N 2. P. 220-228.
30. Milling T.J. et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: The Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial\* // *Crit. Care Med*. 2005. Vol. 33, N 8. P. 1764-1769.
31. Stathis A. et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. // *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol*. 2009. Vol. 20, N 6. P. 1086-1093.
32. Lossos I.S. et al. Rituximab for treatment of chemoimmunotherapy naive marginal zone

lymphoma // *Leuk. Lymphoma. Leuk Lymphoma*, 2007. Vol. 48, N 8. P. 1630-1632.

33. Conconi A. et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type // *Blood. Blood*, 2003. Vol. 102, N 8. P. 2741-2745.

34. Rolf D. et al. Development of Organ-Preserving Radiation Therapy in Gastric Marginal Zone Lymphoma // *Cancers* 2022, Vol. 14, Page 873. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2022. Vol. 14, N 4. P. 873.

35. Fischbach W. MALT lymphoma: Forget surgery? // *Dig. Dis.* 2013. Vol. 31, N 1. P. 38-42.

36. Yahalom J. et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: Field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Elsevier Inc.*, 2015. Vol. 92, N 1. P. 11-31.

37. Quéro L. et al. [Radiotherapy for localized gastric and orbital MALT lymphomas] // *Cancer Radiother. Cancer Radiother*, 2016. Vol. 20, N 6-7. P. 543-546.

38. Liang Y. et al. Long-term survival outcomes of patients with primary ocular adnexal MALT lymphoma: A large single-center cohort study // *Cancer Med. Cancer Med*, 2023. Vol. 12, N 3. P. 2514-2523.

39. Thieblemont C. et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients // *Clin. Lymphoma. Clin Lymphoma*, 2002. Vol. 3, N 1. P. 41-47.

40. Ardesna K.M. et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: An open-label randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol. Lancet Publishing Group*, 2014. Vol. 15, N 4. P. 424-435.

41. Kalpadakis C. et al. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance // *Blood. Blood*, 2018. Vol. 132, N 6. P. 666-670.

42. Hiddemann W. et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. // *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*, 2018. Vol. 36, N 23. P. 2395-2404.

43. Wang Y. et al. Rituximab plus cladribine versus R-CHOP in frontline management of marginal zone lymphoma in China: a propensity-score matched multicenter study // *Ann. Hematol. Ann Hematol*, 2022. Vol. 101, N 10. P. 2139-2148.

44. Kang H.J. et al. Phase II trial of rituximab plus CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study // *Ann. Hematol. Ann Hematol*, 2012. Vol. 91, N 4. P. 543-551.

45. Flinn I.W. et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study // *Blood. American Society of Hematology*, 2014. Vol. 123, N 19. P. 2944-2952.

46. Laribi K. et al. The bendamustine plus rituximab regimen is active against primary nodal marginal zone B-cell lymphoma // *Hematol. Oncol. Hematol Oncol*, 2017. Vol. 35, N 4. P. 536-541.

47. Bonanni P. et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients // *Hum. Vaccin. Immunother. Hum Vaccin Immunother*, 2017. Vol. 13, N 2. P. 359-368.

48. D hrsen U. et al. Rituximab maintenance therapy of follicular lymphoma in clinical practice // *Cancer Med. Blackwell Publishing Ltd*, 2018. Vol. 7, N 7. P. 2903-2912.

49. Bastos Oreiro M. et al. Maintenance therapy after R bendamistine vs R CHOP in first-line treatment of low-grade follicular lymphoma: a multicentre, retrospective GELTAMO study // *Hematol. Oncol. Wiley*, 2021. Vol. 39, N S2.

50. Sehn L.H. et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial // *Lancet Oncol. Lancet Publishing Group*, 2016. Vol. 17, N 8. P. 1081-1093.

51. Noy A. et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma // *Blood*. 2017. Vol. 129, N 16. P. 2224-2232.

52. Opat S. et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase

Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma // Clin. Cancer Res. Clin Cancer Res, 2021. Vol. 27, N 23. P. 6323-6332.

53. Leonard J.P. et al. AUGMENT: A Phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2019. Vol. 37, N 14. P. 1188-1199.

54. Procházka V. et al. Frontline intensive chemotherapy improves outcome in young, high-risk patients with follicular lymphoma: pair-matched analysis from the Czech Lymphoma Study Group Database // Leuk. Lymphoma. Leuk Lymphoma, 2017. Vol. 58, N 3. P. 601-613.

55. Metzner B. et al. Long-term outcome in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation // Eur. J. Haematol. Eur J Haematol, 2021. Vol. 107, N 5. P. 543-552.

56. Duarte R.F. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 // Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group, 2019. Vol. 54, N 10. P. 1525-1552.

57. Montoto S. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2013. Vol. 98, N 7. P. 1014.

58. Robinson S.P. et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long-term disease control: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. Ann Oncol, 2016. Vol. 27, N 6. P. 1088-1094.

59. Cheson B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // Journal of Clinical Oncology. 2007. Vol. 25, N 5. P. 579-586.

60. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251-253.

61. Барях Е.А. et al. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2010. Vol. 3, N 2. P. 138-143.

62. Владимирова Л.Ю. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022. Vol. 12, N 3S2. P. 26-39.

63. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial // J. Support. Oncol. J Support Oncol, 2011. Vol. 9, N 5. P. 188-195.

64. Navari R.M., Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2016. Vol. 374, N 14. P. 1356-1367.

65. Ettinger D.S. et al. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021. 2020.

66. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2014. Vol. 4, N 5. P. e004587.

67. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 4-е издание, переработанное и дополненное. Под редакцией академика РАН М.И. Давыдова. 2020.

68. Cooper K.L. et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: Systematic review and meta-analysis // BMC Cancer. BioMed Central, 2011. Vol. 11, N 1. P. 1-11.

69. Aapro M.S. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours // Eur. J. Cancer. Elsevier, 2011. Vol. 47, N 1. P. 8-

32.

70. Yokoyama M. et al. Incidence and risk factors of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma receiving R-CHOP in a single center in Japan // Support. Care Cancer. Support Care Cancer, 2017. Vol. 25, N 11. P. 3313-3320.

71. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 289-311.

72. Reiser M. et al. Management of patients with malignancies and secondary immunodeficiencies treated with immunoglobulins in clinical practice: Long-term data of the SIGNS study // Eur. J. Haematol. Eur J Haematol, 2017. Vol. 99, N 2. P. 169-177.

73. Benbrahim O. et al. A French observational study describing the use of human polyvalent immunoglobulins in hematological malignancy-associated secondary immunodeficiency // Eur. J. Haematol. Eur J Haematol, 2018. Vol. 101, N 1. P. 48-56.

74. Windegger T.M. et al. Subcutaneous Immunoglobulin Therapy for Hypogammaglobulinemia Secondary to Malignancy or Related Drug Therapy // Transfus. Med. Rev. Transfus Med Rev, 2017. Vol. 31, N 1. P. 45-50.

75. Jolles S. et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus // Eur. J. Haematol. Eur J Haematol, 2021. Vol. 106, N 4. P. 439-449.

76. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ревлимид(R) (Revlimid(R)), регистрационный номер ЛП-003739. 2020.

77. Cheson B.D., Morschhauser F., Martin P. Management of Adverse Events From the Combination of Rituximab and Lenalidomide in the Treatment of Patients With Follicular and Low-Grade Non-Hodgkin Lymphoma // Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020. Vol. 20, N 9. P. 563-571.

78. Рахмани А.Ф. et al. Посттрансфузионные реакции на концентраты тромбоцитов у гематологических больных // Трансфузиология. 2017. Vol. 18, N 51. P. 68-71.

79. Рахмани А.Ф. et al. Плазмаферез в качестве второй линии терапии рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов // Гематология и трансфузиология. 2018. Vol. 63, N 1-5. P. 97.

80. Рахмани А.Ф. et al. Индивидуальный подбор и плазмаферез в преодолении рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов у гематологических больных // Лабораторная служба. 2018. Vol. 3, N 7. P. 147.

81. Rakhmani A.F. et al. Immunological refractoriness to platelet transfusions and principles of their correction sessions of plasmapheresis // Vox Sang. 2015. Vol. 109, N Suppl. 1. P. 377-378.

82. Буланов А.Ю. Стратегия контроля и коррекции нарушений гемостаза в периоперационном периоде у пациентов гематологической клиники: дис. док. мед. наук: 14.01.21. Москва: ФГБУ "Гематологический научный центр", 2014.

83. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, N 5 Suppl 1. P. S88-94.

84. Zucca E. et al. Interim Analysis of the IELSG-19 Randomised Study of Chlorambucil Alone Versus Chlorambucil Plus Rituximab Versus Rituximab Alone in Extranodal Marginal Zone Lymphomas of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT lymphoma). // Blood. American Society of Hematology, 2009. Vol. 114, N 22. P. 3939-3939.

85. Zucca E. et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 2017. Vol. 35, N 17. P. 1905-1912.

86. Stathis A. et al. IELSG-38: A Phase II Study of Chlorambucil in Combination with Rituximab Followed By Maintenance Therapy with Subcutaneous Rituximab in Patients with Extranodal Marginal

Zone B-Cell Lymphoma of Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT) // *Blood*. American Society of Hematology, 2017. Vol. 130, N Supplement 1. P. 1506-1506.

87. Yelvington B.J. Subcutaneous Rituximab in Follicular Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. // *J. Adv. Pract. Oncol.* Harborside Press, 2018. Vol. 9, N 5. P. 530-534.

88. Davies A. et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development // *Advances in Therapy*. Springer Healthcare, 2017. Vol. 34, N 10. P. 2210-2231.

89. Garcia Muñoz R. et al. Safety of switching from intravenous to subcutaneous rituximab during first line treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma: the Spanish population of the MabRella study // *Br. J. Haematol.* Blackwell Publishing Ltd, 2020. Vol. 188, N 5. P. 661-673.

90. Macdonald D. et al. A Canadian perspective on the subcutaneous administration of rituximab in non-Hodgkin lymphoma // *Current Oncology*. Multimed Inc., 2017. Vol. 24, N 1. P. 33-39.

91. Witlox W.J.A. et al. Lenalidomide with Rituximab for Previously Treated Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal // *Pharmacoeconomics*. Pharmacoeconomics, 2021. Vol. 39, N 2. P. 171-180.

92. Hodapp N. [The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)] // *Strahlenther. Onkol.* Strahlenther Onkol, 2012. Vol. 188, N 1. P. 97-99.

93. Marks L.B. et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. Vol. 76, N 3 Suppl.

94. Данишян К.И. Малоинвазивные хирургические вмешательства в гематологии: дис. док. мед. наук: 14.01.21, 14.01.17. Москва: НМИЦ гематологии Минздрава России, 2017.

95. Habermalz B. et al. Laparoscopic splenectomy: The clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) // *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2008. Vol. 22, N 4. P. 821-848.

96. Гржимоловский А.В. Лапароскопическая спленэктомия у гематологических больных: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва: Гематологический научный центр Российской академии медицинских наук, 2004.

97. Силаев М.А. et al. Особенности спленэктомии при массивной и гигантской спленоmegалии у гематологических больных // *Вопросы трансфузиологии и клинической медицины (Епифановские чтения)*. Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием. ФГБУН "Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства," 2012. P. 98-100.

98. Силаев М.А. et al. Абдоминальная спленэктомия при массивной и гигантской спленоmegалии у гематологических больных // *Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Сборник научных трудов к 80-летию гематологической и трансфузиологической служб Республики Беларусь*. Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Государственное учреждение "Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий", 2012. P. 347-352.

99. Силаев М.А. Спленэктомия при массивной и гигантской спленэктомии у гематологических больных: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва: Гематологический научный центр Российской академии медицинских наук, 2012.

100. Di Mauro D. et al. Elective splenectomy in patients with non-Hodgkin lymphoma: Does the size of the spleen affect surgical outcomes? // *Ann. Hepato-Biliary-Pancreatic Surg.* Korean Association of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, 2022. Vol. 26, N 2. P. 144.

101. Fallah J., Olszewski A.J. Diagnostic and therapeutic splenectomy for splenic lymphomas: analysis of the National Cancer Data Base // *Hematology*. NIH Public Access, 2019. Vol. 24, N 1. P. 378.

102. Alcaina P.S. Platelet Transfusion: And Update on Challenges and Outcomes // J. Blood Med. Dove Press, 2020. Vol. 11. P. 19.
103. Crader M.F., Varacallo M. Preoperative Antibiotic Prophylaxis // StatPearls. StatPearls Publishing, 2023.
104. Davies J.M. et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force // Br. J. Haematol. Br J Haematol, 2011. Vol. 155, N 3. P. 308-317.
105. Huang Y.H. et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31, N 22. P. 2765-2772.
106. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мабтера(R), регистрационный номер ЛП-002575. 2021.
107. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Газива(R), регистрационный номер ЛП-N(001150)-(ПГ-RU). 2022.
108. Zeidler K. et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. // Transfusion. 2011. Vol. 51, N 11. P. 2269-2276.
109. Zerati A.E. et al. Totally implantable venous catheters: history, implantation technique and complications. // J Vasc Bras. 2017. Vol. 16, N 2. P. 128-139.
110. Gow K.W., Tapper D., Hickman R.O. Between the lines: The 50th anniversary of long-term central venous catheters // Am. J. Surg. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 213, N 5. P. 837-848.
111. Yeral M. et al. Tunnelled central venous catheter-related problems in the early phase of haematopoietic stem cell transplantation and effects on transplant outcome. // Turkish J. Haematol. Off. J. Turkish Soc. Haematol. Galenos Yayınevi, 2015. Vol. 32, N 1. P. 51-57.
112. Maki D.G., Kluger D.M., Crnich C.J. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies // Mayo Clin. Proc. Elsevier, 2006. Vol. 81, N 9. P. 1159-1171.
113. Linenberger M.L. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2006. Vol. 4, N 9. P. 889-901.
114. Lee A.Y.Y., Kamphuisen P.W. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer // J. Thromb. Haemost. 2012. N 10. P. 1491-1499.
115. Linder L.E. et al. Material thrombogenicity in central venous catheterization: a comparison between soft, antebrachial catheters of silicone elastomer and polyurethane. // JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr. 1984. Vol. 8, N 4. P. 399-406.
116. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // Ann. Surg. Vol. 225, N 2. P. 165-171.
117. Taal M.W., Chesterton L.J., McIntyre C.W. Venography at insertion of tunnelled internal jugular vein dialysis catheters reveals significant occult stenosis // Nephrol. Dial. Transplant. Oxford University Press, 2004. Vol. 19, N 6. P. 1542-1545.
118. Lobato E.B. et al. Cross-sectional area of the right and left internal jugular veins. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1999. Vol. 13, N 2. P. 136-138.
119. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. 2008.
120. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // Злокачественные опухоли. 2014. N 3. P. 164-171.
121. Bannon M.P., Heller S.F., Rivera M. Anatomic considerations for central venous cannulation. // Risk Manag. Healthc. Policy. Dove Press, 2011. Vol. 4. P. 27-39.
122. Roila F. et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference // Annals of Oncology. Ann Oncol, 2006. Vol. 17, N 1. P. 20-28.

123. Basch E. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol. J Clin Oncol*, 2011. Vol. 29, N 31. P. 4189-4198.
124. Hesketh P.J. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology*, 2017. Vol. 35, N 28. P. 3240-3261.
125. Razvi Y. et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients // *Supportive Care in Cancer. Springer Verlag*, 2019. Vol. 27, N 1. P. 87-95.
126. Conn H.O., Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. // *J. Intern. Med. J Intern Med*, 1994. Vol. 236, N 6. P. 619-632.
127. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology. Gastroenterology*, 1990. Vol. 99, N 2. P. 345-351.
128. Ивашкин В.Т. et al. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. Vol. 30, N 1. P. 49-70.
129. Scally B. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet Gastroenterol. Hepatol. Elsevier Ltd*, 2018. Vol. 3, N 4. P. 231-241.
130. Hu Z.-H. et al. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Saudi J. Gastroenterol. Medknow Publications*, 2017. Vol. 23, N 1. P. 11.
131. Sanfilippo K.M. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 143. P. 86-90.
132. Park L.C. et al. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: Results from a prospective cohort study with Asian population // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2012. Vol. 130, N 3. P. e6.
133. Соимова О.В. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбэмболических осложнений у онкологических больных // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2021. Vol. 11, N 3S2. P. 47.
134. Welte K. et al. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985. Vol. 82, N 5. P. 1526-1530.
135. Krause D.S. et al. CD34: Structure, biology, and clinical utility // *Blood. American Society of Hematology*, 1996. Vol. 87, N 1. P. 1-13.
136. Giralt S. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations // *Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier*, 2014. Vol. 20, N 3. P. 295-308.
137. Stiff P.J. et al. Transplanted CD34 + Cell Dose Is Associated with Long-Term Platelet Count Recovery following Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma // *Biol. Blood Marrow Transplant. Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. Vol. 17, N 8. P. 1146-1153.
138. Passos-Coelho J.L. et al. Predictive factors for peripheral-blood progenitor-cell collections using a single large-volume leukapheresis after cyclophosphamide and granulocyte- macrophage colony-stimulating factor mobilization // *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*, 1995. Vol. 13, N 3. P. 705-714.
139. Hohaus S. et al. Successful autografting following myeloablative conditioning therapy with blood stem cells mobilized by chemotherapy plus rhG-CSF. // *Exp. Hematol*. 1993. Vol. 21, N 4. P. 508-514.

140. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Варламова Е.Ю., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Грецов Е.М., Калинин Н.Н., Варламова С.В., Клясова Г.А., Тихонова Л.Ю. С.В.Г. Мобилизация гемопоэтических клеток крови у больных миеломной болезнью // Проблемы гематологии и переливания. 2003. P. 55-56.
141. Olivieri A. et al. Proposed definition of "poor mobilizer" in lymphoma and multiple myeloma: An analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2012. Vol. 47, N 3. P. 342-351.
142. Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet, 2011. Vol. 50, N 5. P. 295-306.
143. Costa L.J. et al. Pegfilgrastim-versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: Efficacy and cost analysis // Transfusion. Transfusion, 2012. Vol. 52, N 11. P. 2375-2381.
144. Dale D.C. et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim // Supportive Care in Cancer. Springer Verlag, 2018. Vol. 26, N 1. P. 7-20.
145. Smith T.J. et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, N 28. P. 3199-3212.
146. Bilgin Y.M., De Greef G.E. Plerixafor for stem cell mobilization: The current status // Current Opinion in Hematology. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 23, N 1. P. 67-71.
147. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.
148. Афанасьева О.И., Воинов В.А. Г.Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. P. 7-15.
149. Ikeda K. et al. Adverse Events Associated With Infusion of Hematopoietic Stem Cell Products: A Prospective and Multicenter Surveillance Study // Transfusion Medicine Reviews. W.B. Saunders, 2018. Vol. 32, N 3. P. 186-194.
150. Аксельрод Б.А. et al. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови // Гематология и трансфузиология. 2018. Vol. 63, N 4. P. 372-435.
151. Sutherland D.R. et al. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry // Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research. J Hematother, 1996. Vol. 5, N 3. P. 213-226.
152. Enric Carreras D.C., Mohty Mohamad K.N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019. 702 p.
153. Frankiewicz A. et al. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. // Contemp. Oncol. (Poznan, Poland). Termedia Publishing, 2018. Vol. 22, N 2. P. 113-117.
154. Caballero M.D. et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 1997. Vol. 20, N 6.
155. Mills W. et al. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 1995. Vol. 13, N 3. P. 588-595.
156. Colita A. et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation // Front. Oncol. Front Oncol, 2019. Vol. 9. P. 892.
157. Sharma A. et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. // Springerplus. Springerplus, 2013. Vol. 2. P. 489.
158. Perz J.B. et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or

refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2007. Vol. 39, N 1. P. 41-47.

159. Ramzi M. et al. Autologous noncryopreserved hematopoietic stem cell transplant with CEAM as a modified conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma: a single-center experience with a new protocol. // Exp. Clin. Transplant. Exp Clin Transplant, 2012. Vol. 10, N 2. P. 163-167.

160. Visani G. et al. XRCC1 399GG genotype predicts significantly longer overall survival in resistant lymphoma patients treated with Benda-EAM and ASCT // Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group, 2020. Vol. 55, N 4. P. 818-820.

161. Visani G. et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. // Blood. 2011. Vol. 118, N 12. P. 3419-3425.

162. Auner H.W. et al. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: Comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma // Ann. Hematol. Ann Hematol, 2002. Vol. 81, N 7. P. 374-377.

163. Gil L., Styczynski J., Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors analysis and outcome // Infection. Infection, 2007. Vol. 35, N 6. P. 421-427.

164. Eleutherakis-Papaiakovou E. et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: Results of a single institution, randomized phase 2 trial // Am. J. Hematol. Am J Hematol, 2010. Vol. 85, N 11. P. 863-867.

165. Neumann S. et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DG // Annals of Hematology. Ann Hematol, 2013. Vol. 92, N 4. P. 433-442.

166. Moghnieh R. et al. Bacteraemia post-autologous haematopoietic stem cell transplantation in the absence of antibacterial prophylaxis: a decade's experience from Lebanon // Infection. Urban und Vogel GmbH, 2018. Vol. 46, N 6.

167. Клясова Г.А. et al. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования // Терапевтический архив. 1998. Vol. 70, N 7. P. 15-21.

168. Hahn L. et al. BeEAM conditioning regimen is a safe, efficacious and economical alternative to BEAM chemotherapy // Sci. Rep. Sci Rep, 2021. Vol. 11, N 1.

169. Maertens J. et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Oxford University Press, 2016. Vol. 71, N 9. P. 1-8.

170. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В. Х.А.Ж.. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // RUSSCO. 2017. P. 524-532.

171. Virizuela J.A. et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report // Clin. Transl. Oncol. Springer-Verlag Italia s.r.l., 2018. Vol. 20, N 5. P. 619-629.

172. Бесова Н.С., Борисова Т.Н., Ларионова В.Б., Лейдерман И.Н., Обухова О.А., Попова Т.С., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю., Снеговой А.В., Ткачев С.И., Тюляндин С.А. Ш.А.И. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии. 2014.

173. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, N 1. P. 11-48.

174. Cambor- lvarez M. et al. Soporte nutricional y nutrici n parenteral en el paciente oncol gico: informe de consenso de un grupo de expertos // Nutr. Hosp. ARAN Ediciones, 2018. Vol. 35, N 1.

175. Baiu I., Spain D.A. Parenteral Nutrition // JAMA – Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2019. Vol. 321, N 21. P. 2142.

176. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, N 6. P. 649-655.

177. Khorana A. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // Blood. 2008. Vol. 111, N 10. P. 4902-4907.

## Приложение А1

### Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

- Птушкин Вадим Вадимович – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ "ГКБ им. С.П. Боткина", главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов.

- Поддубная Ирина Владимировна – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.

- Бабичева Лали Галимовна – к.м.н., доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Российского общества онкогематологов

- Нестерова Екатерина Сергеевна – к.м.н., научный сотрудник, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром, ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России, член Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

- Османов Евгений Александрович – д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.

- Кравченко Сергей Кириллович – к.м.н., доцент, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России, член Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

- Смольянинова Анна Константиновна – к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России, член Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

- Аль-Ради Любовь Саттаровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России, член Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

- Фалалеева Наталья Александровна – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.

- Стефанов Дмитрий Николаевич – научный сотрудник, зав. научно-организационным отделом, ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России, член Российского общества онкогематологов

- Байков Вадим Валентинович – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного

медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.

- Ковригина Алла Михайловна – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением "НМИЦ гематологии" Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.

- Криволапов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, зав. патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, член президиума Российского общества патологоанатомов

- Коновалов Дмитрий Михайлович – к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов

- Трофимова Оксана Петровна – д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им.А.И.Савицкого ФГБОУ ДПО РМА НПО МЗ РФ

- Сотников Владимир Михайлович – д.м.н., заведующий отделом "Методический аккредитационно-симуляционный центр по специальности "Радиотерапия" ФГБУ РНЦРР МЗ РФ

- Виноградова Юлия Николаевна – д.м.н., доцент, руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова Минздрава России

- Ильин Николай Васильевич – д.м.н., проф., главный научный сотрудник отдела фундаментальных методов исследования ФГБУ РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова

Конфликт интересов: отсутствует.

Приложение А2

## Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
4. Врачи-радиологи.
5. Студенты медицинских вузов.

**Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или

	нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. 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 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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 один раз в три 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 КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

**Режимы лекарственного лечения ЛМЗ**

При проведении химиотерапии необходимо контролировать вес пациента и производить пересчет доз химиопрепаратов при изменении веса.

**Монотерапия ритуксимабом\*\* [32, 33, 40, 41]**

- #Ритуксимаб\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

**R-хлорамбуцил\*\* [84-86]**

- #Ритуксимаб\*\*

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в дни 1, 8, 15, 22, далее в день 1 соответствующих циклов приема #хлорамбуцила\*\* (недели 9, 13, 17, 21)

или

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в дни 1, 8, 15, 22, далее #ритуксимаб\*\* 1400 мг п/к в день 1 соответствующих циклов приема #хлорамбуцила\*\* (недели 9, 13, 17, 21) [87-90]

- #Хлорамбуцил\*\* 6 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь в течение недели, недели 1-6, 9-10, 13-14, 17-18, 21-22

**R-СНОР [42, 43]**

- #Ритуксимаб\*\*

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

или

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб\*\* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [87-90]

- Доксорубицин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

- Циклофосфамид\*\* 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

- #Винкристин\*\* 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1

- #Преднизолон\*\* 100 мг внутрь, дни 1-5

- Филграстим\*\* 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24-72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим\*\* в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов [67-70]

Лечение возобновляется на 22 день

**R-СVP [42,44]**

- #Ритуксимаб\*\*

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

или

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб\*\* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [87-90]

- Циклофосфамид\*\* 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

- #Винкристин\*\* 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1

- #Преднизолон\*\* 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

#### **RB [45,46]**

- #Ритуксимаб\*\*

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб\*\* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [87-90]

- #Бендамустин\*\* 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

#### **R2 [53,91]**

- #Ритуксимаб\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 первого цикла и в день 1 циклов 2-5

- Леналидомид\*\* 20 мг/день внутрь (при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин – 10 мг/день), дни 1-21

Лечение возобновляется на 29 день. Суммарно проводится 12 циклов.

#### **Монотерапия ибрутинибом\*\* [51]**

- Ибрутиниб\*\* – 560 мг/сут (4 капсулы) внутрь 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Приложение А3.2

### **Лучевая терапия при ЛМЗ**

Параметры лучевой терапии определяются в зависимости от первичной распространенности процесса, локализации и объема опухолевого поражения. Определение исходных очагов поражения должно осуществляться с использованием компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, позитронно-эмиссионной томографии.

Для снижения частоты локорегионарных рецидивов должна проводиться современная 3D-конформная дистанционная ЛТ на линейных ускорителях электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы или на протонном ускорителе с использованием протонного пучка. При отсутствии линейных ускорителей электронов дистанционную ЛТ рекомендуется проводить на дистанционных гамма-терапевтических аппаратах. При проведении ЛТ должны использоваться специальные фиксирующие приспособления для повышения точности и воспроизводимости укладок больных. Необходимо выполнять объемное планирование с оконтуриванием легочной, сердечной тканей, контралатеральной молочной железы для минимизации дозовой нагрузки на них. Дозу в заданной мишени рассчитывают согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям МКРЕ-50, 62 и 83 [92], дозы в нормальных тканях рекомендуется ограничивать согласно данным QUANTEC, но без ущерба для покрытия планируемого лечебного объема [93].

В связи с частым мультифокальным поражением в зону облучения необходимо включать весь желудок от гастроэзофагеального перехода до выхода за пределы луковицы 12-перстной кишки и перигастральные лимфатические узлы (даже без признаков их поражения).

Пораженные или подозрительные лимфатические узлы ворот печени, парааортальные лимфатические узлы также должны быть включены в лечебный объем.

Органами риска являются почки, печень, сердце, легкие, кишечник, спинной мозг. Например, при проведении ЛТ желудка в зону облучения попадает левая почка, что чревато развитием радиационного нефрита или гипертонии почечной этиологии.

Предлучевую подготовку и лечение больных с лимфомой желудка целесообразно проводить

натошак (не менее 4 часов после приема пищи). Перед началом лечения обязательно исследование выделительной функции обеих почек. Желательно оценивать движения легких, проводить ЛТ с задержкой дыхания на вдохе (респираторный гейтинг).

Суммарные дозы – 24-30 Гр с разовой дозой 1,5-2 Гр (для минимизации гастроинтестинальной токсичности) ± "буст" на определяемую опухоль 6 Гр, в отдельных случаях суммарные дозы могут достигать 36 Гр. Использование передовых технологий ЛТ, таких как 3D конформная ЛТ и ее варианты (IMRT, VMAT), позволяет подвести высокую дозу к органу-мишени и снизить ее на органы риска [36].

Через 3-6 месяцев после завершения ЛТ необходимо проведение рестадирования с эндоскопическим исследованием и биопсией зон поражения. При полной ремиссии (ПР) рекомендуется обследование каждые 3-6 месяцев и затем – ежегодно. Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3-6 месяцев после ЛТ является основанием для химиотерапии по схемам для фолликулярной лимфомы (ФЛ) I-II цитологического типа.

### Приложение А.3.3

#### Спленэктомия при ЛМЗ селезенки

Выбор доступа для спленэктомии (лапароскопический или лапаротомный) определяется размерами селезенки, топографо-анатомическими соотношениями с другими органами, наличием выраженных сращений с окружающими органами и тканями (прорастание опухоли селезенки) [94-101].

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 [94-101].

Факторы, осложняющие выполнение спленэктомии лапароскопическим доступом: портальная гипертензия, периспленит, большие размеры селезенки, наличие предшествующих операций [94-101].

#### 1. Планирование спленэктомии

Врач-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 врачом-гематологом, врачом-хирургом, врачом-анестезиологом-реаниматологом и врачом-трансфузиологом.

#### 2. Подготовка к спленэктомии

##### - Трансфузионная тактика [82, 94-96,100]:

Глубокая тромбоцитопения менее 20 10<sup>9</sup>/л не является противопоказанием для выполнения спленэктомии. Количество переливаемых доз тромбоцитов зависит от показателей общего (клинического) анализа крови, наличия геморрагического синдрома и инфекционного процесса (см. приложение А3.6). Для обеспечения гемостаза достаточным является количество тромбоцитов более 50 10<sup>9</sup>/л.

### **- Профилактика тромботических осложнений [82]:**

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

Рекомендуется назначение НМГ (из группы В01АВ по АТХ классификации) в профилактических дозах у пациентов с повышенным риском развития периоперационных тромботических осложнений.

- Накануне в вечернее время проводится постановка очистительной клизмы.
- Премедикация накануне вечером по назначению врача-анестезиолога-реаниматолога.

### **3. Интраоперационное ведение [82, 94, 96, 101, 102]:**

Спленэктомия может проводиться как лапароскопически, так и лапаротомным доступом, решение об оптимальном хирургическом доступе принимается врачом-хирургом в зависимости от размеров селезенки, клинической ситуации, коморбидности.

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

Для пациентов без глубокой цитопении (гемоглобин более 80 г/л, количество тромбоцитов более 50 10<sup>9</sup>/л) и тяжелых коагуляционных нарушений все вышеперечисленные компоненты крови необходимо иметь в резерве.

Для обеспечения интраоперационного гемостаза необходим мониторинг основных параметров коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза), по возможности с одновременным использованием интегральных методов исследования системы гемостаза (тромбоэластография, 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+клавулановая кислота\*\* 1,2 г, амоксициллин+сульбактам 3 г, #эртапенем\*\* 1 г при колонизации резистентными микроорганизмами. При аллергии к бета-лактамам: #клиндамицин\*\* 0,9 г [103].

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

### **4. Послеоперационный период [82, 94, 96, 97, 100]**

Ежедневное наблюдение в послеоперационном периоде должно осуществляться совместно врачом-хирургом и врачом-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 диспепсических явлений разрешен прием жидкостей per os, возобновление питания через 12-24 часа после операции.

В раннем послеоперационном периоде необходим контроль общего (клинического) анализа крови, коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) 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 общего (клинического) анализа крови, выраженность геморрагического синдрома. Доза НМГ (из группы В01АВ по АТХ классификации) рассчитывается в зависимости от массы тела (см. приложение А3.10).

### **5. Алгоритм действий при повышении температуры тела в раннем послеоперационном периоде после спленэктомии [95]**

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

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: исследование мазков со слизистой оболочки носоглотки, микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка, микробиологическое (культуральное) исследование крови, микробиологическое (культуральное) исследование мочи, микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости (по показаниям), назначение антибактериальной терапии с учетом чувствительности выделенной микрофлоры [95, 96, 104].

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 (см. приложение А3.10) [82, 94, 100].

При формировании жидкостных скоплений панкреатического характера целесообразно дренирование кист поджелудочной железы под контролем ультразвукового исследования, дренирование абсцессов брюшной полости под контролем ультразвукового исследования [94, 96, 99].

### **6. Критерии выписки из стационара**

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

Необходим амбулаторный контроль общего (клинического) анализа крови и продолжение профилактики тромботических осложнений при наличии показаний.

Показания к началу специфической терапии гематологического заболевания определяется врачом-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 [95,104].

Приложение А3.4

### **Значение маркеров вируса гепатита В при ЛМЗ**

Значение маркеров HBV-инфекции и предполагаемые действия представлены в табл. 3.2.1

Таблица А3.2.1. Значение маркеров вирусного гепатита В

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

<\*> При необходимости назначения анти-CD20 в случае активного вирусного гепатита В показана консультация врача-инфекциониста или врача-гастроэнтеролога, специализирующегося на лечении гепатитов, и показан постоянный прием энтекавира\*\* 0,5 мг/сут[105]. Энтекавир\*\* назначают на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром\*\* после завершения терапии ритуксимабом\*\* не определена. Если пациенту с ЛМЗ специфическая терапия не показана, в профилактическом назначении энтекавира\*\* нет необходимости. При развитии устойчивости к энтекавиру\*\* показан переход на тенофовир\*\*.

### Приложение А3.3

#### Сопроводительная терапия при введении моноклональных анти-CD20 антител (#ритуксимаб\*\*, #обинутузумаб\*\*)

##### Ритуксимаб\*\* [106]

##### Внутривенное применение:

Стандартная дозировка препарата на разовое введение составляет 375 мг/м<sup>2</sup>. 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 апиrogenными). 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/антипиретик, антигистаминный препарат, глюкокортикоид).

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 0,9% натрия хлорида\*\*, клемастина/дифенгидрамина\*\*, кетопрофена\*\*/парацетамола\*\*). Легкие или умеренно выраженные реакции могут быть устранены уменьшением скорости введения, которую можно вновь увеличить после исчезновения симптоматики. Пациентам, у которых развились инфузионные реакции 1-3 степени, следует снизить скорость введения при возобновлении инфузии. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции 4-й степени необходимо окончательно прекратить введение ритуксимаба и оказать необходимую экстренную помощь.

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

### **Подкожное применение**

#Ритуксимаб\*\* в лекарственной форме "раствор для подкожного введения" в дозировке 1400 мг может применяться после внутривенного введения 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/антипиретик, антигистаминный препарат). Если препарат применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикоиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикоиды.

### **#Обинутузумаб\*\* [107]**

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

В дальнейшем при повторном применении вводится 1000 мг препарата одномоментно.

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

При применении #обинутузумаба\*\* могут наблюдаться инфузионные реакции (в том числе, тяжелые). Наиболее частые – тошнота, рвота, озноб, понижение/повышение АД, повышение температуры тела, одышка, приливы, головная боль, тахикардия и диарея. В соответствии с инструкцией по применению препарата, для предупреждения развития инфузионных реакций всем пациентам следует проводить премедикацию препаратами из группы анальгетиков (N02 по АТХ), антигистаминных средств системного действия (R06A по АТХ) и глюкокортикоидов (H02AB по АТХ); отменять прием антигипертензивных препаратов (C02 по АТХ) утром в день первой инфузии, а также поэтапно вводить дозу в цикле [50, 107]

При развитии инфузионной реакции следует скорректировать скорость инфузии в зависимости от степени тяжести наблюдаемой реакции: при развитии реакции 1-3 степени следует временно приостановить инфузию и провести медикаментозную терапию, необходимую для устранения симптомов. При развитии реакции 4-й степени следует прервать инфузию и полностью прекратить терапию. После разрешения симптомов инфузионной реакции инфузию можно возобновить (за исключением случаев 4-й степени) со скоростью в 2 раза ниже, чем скорость, при которой развились реакции. Если у пациента не наблюдается повторение того же самого нежелательного явления той же самой степени тяжести, можно повышать скорость инфузии с тем же шагом и интервалом, которые рекомендованы. Если скорость возобновленной инфузии переносится плохо, необходимо следовать рекомендациям по скорости инфузии для цикла 1, день 1 и день 2.

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

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

Приложение А3.6

### **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 свежзамороженная плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) 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, факторы свертывания крови (V02BD по АТХ классификации), ингибиторы протеаз, антифибринолитические средства (V02A по АТХ классификации). 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 ситуацией и на основании Приказа Минздрава России от 28.10.2020 N 1170н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология", 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 эритроцитосодержащих 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.

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе АВ0, резус-принадлежности и К. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов С, с, Е, е, СW.

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

- посттрансфузионные осложнения в анамнезе
- беременность
- рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе
- 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:

Перед трансфузией клеточных компонентов донорской крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов) – общий (клинический) анализ крови

Перед трансфузией СЗП, фактора свертывания крови VIII (B02BD02 по АТХ классификации) и криосупернатантной плазмы – коагулограмма (ориентировочное исследования системы гемостаза).

### **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.

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  $10 \diamond 109/\text{л}$  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  $20\text{-}30 \diamond 109/\text{л}$  и ниже, а перед люмбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до  $50 \diamond 109/\text{л}$ .

При некоторых гематологических заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском геморрагических осложнений, пороговый уровень тромбоцитов должен быть увеличен. У беременных пациенток с опухолевыми гематологическими заболеваниями пороговый уровень тромбоцитов составляет  $30 \diamond 109/\text{л}$ .

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 концентрата тромбоцитов с профилактической целью приведены в табл. А3.6.1.

Таблица А3.6.1. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза	Менее $20 \diamond 109/\text{л}$	При синдроме повышенного потребления тромбоцитов <*> данный порог необходимо повысить
Установка ЦВК	Менее $30 \diamond 109/\text{л}$	-
Люмбальная пункция	Менее $50 \diamond 109/\text{л}$	-
Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства	Менее $50 \diamond 109/\text{л}$	Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется

		массой тела пациента, а количество трансфузий – объемом операции
Беременные	Менее 30 $\diamond$ 109/л	-
Пациенты с ОПЛ	Менее 50 $\diamond$ 109/л	-
ДВС-синдром	Менее 50 $\diamond$ 109/л	Как часть основной терапии ДВС-синдрома

<\*> Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

Наличие у пациента геморрагического синдрома – прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. А3.4.2).

Таблица А3.6.2. Шкала кровотечений по ВОЗ

1 степень (не требует трансфузии)
Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта Петехии менее 2 мм Пурпура 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  $\diamond$  10<sup>9</sup> тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или 200-250  $\diamond$  10<sup>9</sup> тромбоцитов на 1 м<sup>2</sup> 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  $\diamond$  10<sup>9</sup>/л от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ):  $СПТ = (АПТ \diamond \text{площадь поверхности тела, м}^2) / \text{количество перелитых тромбоцитов} \diamond 10^{11}$ .

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.

## Трансфузии СЗП

### Показания к переливанию СЗП:

- Экстренная реверсия действия антагонистов витамина К (группа В01АА по АТХ классификации); переливают СЗП из расчета 5-8 мл/кг.
- Коррекция геморрагического синдрома при увеличении (>1,5 раз по сравнению с нормой) протромбинового времени или АЧТВ.
- Возмещение объема при проведении плазмафереза.
- Показания к переливанию фактора свертывания крови VIII\*\* (В02ВD02 по АТХ классификации)
- Гипофибриногенемия (<1 г/л).
- Периоперационный период или массивные кровотечения при уровне фибриногена <1,5 г/л.

Расчетная доза фактора свертывания крови VIII\*\* (В02ВD02 по АТХ классификации) 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  $1 \times 10^6$  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).

Степень тяжести посттрансфузионных реакции и осложнений можно определить по шкале, приведенной в табл. А3.6.4.

Таблица А3.6.4. Шкала степени тяжести реакции или осложнения

Категория	Определение
0	Реакции и осложнений нет
1	Легкой степени: температура < 38 °С, другие незначительные симптомы, без долгосрочных патологических последствий. Не требует терапевтического вмешательства
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 в соответствии с общими рекомендациями.

Нежелательные реакции, связанные с трансфузией донорской крови и (или) ее компонентов:

- иммунные:

- обусловленное трансфузией острое повреждение легких
- обусловленная трансфузией одышка
- неиммунные:
- обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка
- посттрансфузионная гипертензия
- острый неиммунный гемолиз
- септический шок
- 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.

### **Лечебный плазмаферез в терапии рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов**

Если с помощью индивидуального подбора донорских тромбоцитов не удается 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 (ПА). 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.

Объем 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 объема удаленной плазмы проводится 5%, 10%, 20% раствором альбумина человека\*\* и раствором натрия хлорида\*\* 0,9%.

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

- альбумин человека\*\* 5% – (500-1000 мл), 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:**

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.

После проведенной процедуры ПА уровень общего белка плазмы должен быть  $\geq 50$  г/л; если уровень общего белка плазмы будет меньше, то требуется дополнительное введение альбумина.

После каждых 2-3 процедур ПА необходим контроль уровня сывороточного белка и коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) для исключения дефицита факторов свертывания крови и развития геморрагического синдрома. При сохранении дефицита факторов свертывания крови замещение объема удаленной плазмы надо проводить СЗП + раствором 5% альбумина человека\*\* и раствором натрия хлорида\*\* 0,9%.

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

- СЗП – в среднем 500 мл (500-1000 мл);
- Альбумин человека\*\* 5% 200-300мл (10-15 г);
- 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  $\leq 55$  г/л:

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

## Приложение А3.7

### Обеспечение сосудистого доступа

Обеспечение сосудистого доступа является неотъемлемой составляющей частью современной химиотерапии онкогематологических больных. Через центральный венозный катетер (ЦВК) вводятся химиотерапевтические препараты, корригируются электролитные нарушения, проводится парентеральное питание, осуществляется взятие образцов крови для исследования и т.д.

Выделяют следующие особенности сосудистого доступа в гематологии: необходимость только внутривенного введения многих лекарственных препаратов, массивность инфузионных программ сдавление крупных венозных сосудов увеличенными лимфатическими узлами и/или опухолевой массой, как с внутригрудным, так и с внутрибрюшным поражением, что значительно затрудняет задачу обеспечения сосудистого доступа [25], высокий риск геморрагического синдрома (врожденные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопения), тромбоза, большая продолжительность лечения. В общей сложности, в надежном сосудистом доступе онкогематологические пациенты нуждаются от нескольких месяцев до года, как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Использование с этой целью периферического венозного доступа неприемлемо, поскольку большинство вводимых растворов обладает раздражающим действием (везиканты, ирританты, эксфолианты) и экстравазация таких препаратов в подкожную клетчатку может привести к ее некрозу [26]. Помимо этого, у многих больных вследствие проводимой ранее химиотерапии нередко отсутствуют доступные периферические вены.

#### Показания к катетеризации центральных вен

- ограниченный доступ к периферическим венам,
- необходимость проведения химиотерапии или парентерального питания, массивная инфузионная терапия,
- необходимость мониторинга гемодинамики (центральное венозное давление),
- необходимость мониторинга давления в легочной артерии,
- установка кардиостимулятора,
- необходимость проведения заместительной почечной терапии.

#### Противопоказания к катетеризации центральных вен

- Абсолютные:
- воспаление в планируемом месте доступа
- недавно проведенное оперативное вмешательство в месте доступа

- Относительные
- выраженный геморрагический синдром (вследствие тромбоцитопении, гипофибриногенемии, наследственных или приобретенных коагулопатий).

Тромбоцитопения – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более 20 10<sup>9</sup>/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удастся вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены под контролем ультразвука без использования дилататора, может быть безопасной даже при количестве тромбоцитов менее 20 × 10<sup>9</sup>/л.

Плазменная концентрация фибриногена ассоциируется с геморрагическими осложнениями при установке ЦВК: она значимо ниже у больных с геморрагическими осложнениями, чем без осложнений [108].

### **Типы катетеров**

ЦВК – это полая трубка, устанавливаемая в одну из центральных вен. ЦВК изготавливаются из различных материалов, имеют разный диаметр. ЦВК могут быть оснащены клапанами на разных концах, или камерой на проксимальном конце, а также иметь один или несколько просветов, для возможности проведения одновременных инфузий несовместимых между собой растворов.

### **Нетуннелируемые катетеры**

Это полиуретановые устройства длиной от 20 до 30 см и с внешним диаметром до 8 Fr, а в случае с катетером для проведения гемодиализа 12 Fr, которые имплантируются путем чрескожной пункции вены (внутренней яремной, подключичной, подмышечной или бедренной вены), с позиционированием дистального конца катетера у кава-атриального соединения. Использование в амбулаторных условиях не рекомендуется, так как риск инфицирования или случайного повреждения/удаления у них выше, по сравнению с другими типами катетеров, вследствие того, что они не туннелированы и удерживаются на месте фиксирующим швом или при помощи устройства бесшовной фиксации на коже у места пункции [109]. Существуют версии катетеров с антимикробными или антисептическими покрытиями. Применение катетеров с покрытием требует дальнейшего изучения, так как не раскрыты вопросы антибиотикорезистентности.

### **Туннелируемые катетеры**

Туннелируемые катетеры – это имплантируемые катетеры, у которых при помощи подкожного туннеля разнесены места пункции вены и выхода на кожу. Внутри туннеля катетер имеет манжету, которая, врастая в окружающие ткани, фиксирует катетер в туннеле и препятствует распространению инфекции [110].

Туннелируемый тип катетера предпочтительнее нетуннелируемого, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии в течение более 3 недель, особенно у онкогематологических пациентов [111].

### **Порт-системы**

Полностью имплантируемые венозные устройства доступа используются для обеспечения долгосрочного центрального венозного доступа при проведении химиотерапии, парентерального питания, обеспечения возможности профилактического введения фактора свертывания при наследственных коагулопатиях, например, гемофилии. Порт-системы полностью скрыты от

внешней среды под кожей, их наличие никак не влияет на физическую активность пациентов и считается, что порт-система – это наименее подверженный инфицированию тип ЦВК [112].

В настоящее время существует множество модификаций порт-систем, в т.ч. МРТ совместимые модификации и изделия, обладающие высокой пропускной способностью, позволяющие проводить введение контрастных веществ с использованием автоматических устройств.

### **Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры**

Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры (ПИЦВК) – это катетеры для долговременного центрального венозного доступа, которые устанавливаются через одну из периферических вен руки в центральную вену. ПИЦВК изготавливаются из силикона или полиуретана, они могут быть одно-, двух- и трехпросветными, их диаметр различный, от 3 Fr до 7 Fr. ПИЦВК используют для проведения терапии (химиотерапия, гемостатическая терапия и т.д.), в среднем, от 6 мес. до 1 года и рассматривают как вариант центрального венозного доступа, который может использоваться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, как ежедневно, так и периодически, обеспечивая пациенту безопасность и комфорт [27,28]. ПИЦВК имеют ряд преимуществ перед обычными ЦВК. При их установке исключен риск пневмоторакса и гемоторакса, пациенты отмечают больший комфорт, иногда предпочитают по косметическим причинам. Важным преимуществом ПИЦВК является и меньшее количество инфекционных осложнений. ПИЦВК практически незаменимы при наличии выраженного геморрагического синдрома.

### **Диализные катетеры**

Отдельное место занимают так называемые диализные катетеры, то есть катетеры, которые используются для проведения заместительной почечной терапии, а также процедур плазмафереза и лейкоцитафереза, сбора гемопоэтических стволовых клеток. Связано это с большим диаметром катетера, а также особенностями строения дистального конца катетера. Они устанавливаются на время формирования ("созревания") фистулы или протеза у больных с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе или в качестве единственного сосудистого доступа при наличии тяжелой сердечной недостаточности.

### **Осложнения катетеризации центральных вен**

К ранним осложнениям относят возникшие во время проведения манипуляции:

- ранение магистральных артерий,
- развитие гематомы в месте пункции сосуда
- развитие пневмоторакса, гемоторакса,
- ранение грудного лимфатического протока,
- повреждение нервных сплетений,
- неправильная установка катетера

Поздние осложнения, возникающие во время или после эксплуатации катетера, бывают тромботическими, стенозическими и инфекционными.

Под катетер-ассоциированным тромбозом (КАТ) понимают сочетание клинических и инструментальных признаков тромбоза.

- Клинические признаки: гиперемия кожи, отек подкожной клетчатки и боль, усиление подкожного сосудистого рисунка на стороне установки катетера, нарушение проходимости катетера, истечение жидкости по каналу катетера при проведении инфузии.

- Инструментальные признаки: выявление при УЗИ гиперэхогенного образования в месте

установки катетера, полностью или частично перекрывающего просвет сосуда, препятствующее смыканию стенок вен при компрессии датчиком, полное или частичное отсутствие кровотока при УЗИ в доплеровском режиме, появление турбулентного тока крови; дефекты контрастирования сосудов при КТ-ангиографии или прямой ангиографии.

Тромботические осложнения, ассоциированные с ЦВК, можно разделить на три вида:

- "фибриновый чехол",
- обструкция катетера
- пристеночный или обтурирующий внутрисосудистый тромбоз.

Бессимптомные КАТ более распространены, но их клиническое значение не ясно. Частота выявления КАТ колеблется, по разным данным, от 5% до 12-14% [113, 114]. Факторы, предрасполагающие к развитию КАТ, разделяют на три группы:

1. связанные с пациентом (пол, возраст, наличие опухолевого заболевания, тромбофилии);
2. связанные с катетером (большой диаметр, материал катетера, т.е. "жесткий" катетер);
3. связанные с лечением (химиотерапия, парентеральное питание и введение других раздражающих веществ).

Наличие опухолевого заболевания увеличивает риск тромбоза.

Важную роль в формировании КАТ имеет соотношение диаметра катетера к диаметру вены, которое не должно превышать 1/3, иначе происходит дополнительная травма эндотелия [29]. При сравнении силиконовых и полиуретановых катетеров, установленных в вены плеча, значимой разницы в частоте развития КАТ не выявили, но отмечен факт повреждения эндотелия, способствующего развитию тромбоза [115]. Также в патогенезе развития КАТ значимы такие факторы, как травматичность установки, неправильное расположение дистального конца катетера, левостороннее размещение катетера, множественные попытки пункции вены, наличие предшествующих катетеризаций и их количество, а также эпизоды КАИК в анамнезе. Установка ЦВК сопровождается локальным повреждением стенки вены и эндотелия и образованием тромба, с дальнейшим формированием "фибринового" чехла. Одним из факторов развития венозных тромбозов является наличие венозных клапанов, создающих турбулентный поток. Фактором, способствующим возникновению КАТ, является позиционирование ЦВК, поскольку миграция катетера, окклюзия дистального конца катетера венозной стенкой, травма венозной стенки дистальным концом катетера, присасывание к стенке конца катетера во время аспирации образцов крови, а введение раздражающих растворов способствуют травме венозной стенке [116]. ЦВК находятся в непосредственном контакте с внутренней стенкой вен, в результате постоянного движения катетеров, связанного с дыханием, сокращениями сердца, поворотами головы, происходит еще большее повреждение эндотелия. Травма эндотелия усугубляется, если траектория катетера в вене характеризуется одним или несколькими изгибами [117]. В дополнение к травме происходит воспаление интимы как ответ на повреждение, которое приводит к гиперплазии интимы или развитию тромбоза. Пункция левой внутренней яремной вены по сравнению с пункцией правой яремной вены более сложная, так как у 34% пациентов внутренняя яремная вена слева меньше чем правая [118], что особенно важно при диагностике катетерассоциированного стеноза (КАС).

Катетер-ассоциированный стеноз (КАС) – стойкое сужение просвета сосуда, вплоть до полной облитерации, выявляемое при УЗИ в покое и при выполнении функциональных проб, возникшее после катетеризации, связанное или не связанное с КАТ. У онкогематологических пациентов, наряду с вышеуказанными причинами, значительное место в формировании КАТ и КАС занимает проведение химиотерапии [119].

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) – выявление положительной гемокультуры в образце крови взятой из катетера на 2 и более часа ранее, чем в образце крови, взятом из периферической вены, рост микроорганизмов при микробиологическом исследовании

дистального конца катетера [120].

При применении туннелируемых катетеров могут возникать следующие виды инфицирования:

- Туннельная инфекция – местное воспаление по ходу сформированного туннеля от места выходного отверстия катетера до манжеты или с локализацией только в области фиксации манжеты.

- Инфекция выходного отверстия – местное воспаление, с локализацией только в месте выхода катетера на поверхность кожи.

- Инфекция подкожного кармана – местное воспаление, локализующееся в месте установки камеры порт-системы.

## **Способы контроля дистального конца ЦВК**

### **Электрокардиографический метод**

Для контроля положения ЦВК, снабженных штатным электродом, используют эндовенозную электрокардиографию (ЭКГ). Она позволяет позиционировать дистальный конец ЦВК, не увеличивая время установки, по изменениям Р-зубца ЭКГ.

### **Рентгенологический метод**

При установке туннелируемых ЦВК, ПИЦВК, порт-систем, а также в случаях мерцательной аритмии или ритма, навязанного кардиостимулятором, положение дистального конца ЦВК подтверждают рентгенологически:

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками.

- также ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК является правый трахеобронхиальный угол, который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла.

- рентгенологическим ориентиром впадения ВПВ в правое предсердие также является пересечение дуги правой границы сердца и линии, идущей вдоль правой границы средостения.

## **Обследование пациента, подготовка к манипуляции**

Для обеспечения сосудистого доступа необходима консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом.

Физикальный осмотр проводится перед катетеризацией на наличие воспалительных и послеоперационных изменений кожи в местах возможной пункции вен, наличие увеличенных и измененных лимфоузлов, препятствующих катетеризации, наличие усиленного подкожного рисунка вен, наличие клинических проявлений синдрома сдавления верхней полой вены (осиплость голоса, одышка, кашель, невозможность принятия горизонтального положения и т.д.) Уточняются анамнестические данные – количество предшествующих катетеризаций, имели ли место осложнения катетеризации; интенсивность и сроки планируемого лечения, возможные осложнения (неблагоприятные реакции) терапии, возможность применения других методов лечения, например, лучевой терапии.

## **Лабораторная диагностика**

Перед установкой ЦВК необходимо выполнить:

- общий (клинический) анализ крови развернутый (при необходимости – с исследованием уровня тромбоцитов в крови по мазку)

- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением АЧТВ, протромбинового индекса, фибриногена, при необходимости – с исследованием агрегации тромбоцитов
- определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)

### **Инструментальная диагностика**

Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:

- рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), с болюсным контрастным усилением (для исключения травмы легкого, контроля правильности установления ЦВК)
- ультразвуковая доплерография артерий верхних конечностей
- ЭКГ

Ультразвуковое сопровождение в реальном времени обеспечивает возможность выбора направления иглы при пункции внутренней яремной, аксиллярной, подмышечной или бедренной вены, позволяя тем самым избежать случайного ранения артерии [121].

Использование ультразвукового сопровождения даже при установке ЦВК при тромбоцитопении менее  $20 \cdot 10^9/\text{л}$  позволяет избежать серьезных геморрагических осложнений.

В настоящее время УЗИ считается "золотым стандартом" при установке центрального венозного катетера с использованием яремного доступа, так как ВЯВ близко прилежит к поверхности кожи, нет мышц, которые бы могли затруднить визуализацию [30]. Помимо этого, правая ВЯВ образует практически прямую линию, что уменьшает травму сосуда и риск возникновения КАТ при использовании катетера.

Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен не исключает знания анатомии и поверхностных анатомических ориентиров, которые остаются необходимыми для ориентации как иглы, так и самого ультразвукового датчика. Ультразвуковое сопровождение катетеризации позволяет визуализировать не только вену, но и располагающиеся вблизи анатомические структуры.

В случае выявления поражения средостения по данным рентгенологического исследования, а также при клинической картине синдрома сдавления верхней полой вены, перед катетеризацией необходимо выполнение КТ органов грудной клетки с болюсным контрастным усилением для оценки проходимости крупных венозных сосудов, диагностики тромботических осложнений.

### **Профилактика осложнений**

#### **Методы профилактики ранних осложнений**

- Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен

С использованием линейного датчика 10 МГц, который обеспечивает поверхность сканирования 20-50 мм и глубину до 80 мм или в доплеровском режиме.

Пункцию вены осуществляют в режиме постоянной визуализации острия иглы.

Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ , у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удастся вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены проводится только под контролем ультразвука.

#### **Методы профилактики поздних осложнений**

После окончания использования все катетеры должны быть промыты соответствующим

объемом физиологического раствора (табл. А3.7.1), а затем закрыты с помощью раствора, создающего "катетерный замок" также в соответствии с объемом катетера. На короткий срок (1-2 сут.) может быть использован "гепариновый замок" (гепарин натрия\*\* в физиологическом растворе в концентрации 100 Ед/мл), при закрытии катетера на длительный срок, а также при высоком риске инфицирования катетера предпочтительным является использование раствора Тауролака.

В случае перерывов в лечении катетер необходимо промывать 1 раз в 24 часа для нетуннелируемых ЦВК, 1 раз в 7 (10) дней для ПИЦВК и туннелируемых катетеров, 1 раз в 30 дней для порт-систем.

Асептическая повязка накладывается на место выхода катетера на кожу. Частота замены повязки с обязательной обработкой места выхода катетера, в соответствии с общими принципами хирургической обработки, 2 раза в неделю при использовании нетуннелируемых катетеров, 1 раз в неделю для туннелируемых катетеров и ПИЦВК, и при необходимости (таб. А3.7.1). Предпочтительно использовать прозрачные повязки для возможности ежедневной оценки кожи в месте установки катетера на наличие воспалительных изменений.

Таблица А3.7.1. Режимы промывания и закрытия катетеров

Промывание катетера	Введение препаратов	Промывать катетеры необходимо до и после введения лекарственных препаратов и компонентов крови. Использовать болюсное (импульсный режим) промывание 10 мл физиологического раствора для всех внутривенных катетеров (за исключением периферических катетеров, где достаточно 5 мл).
Парентеральное питание, компоненты крови	После введения в катетер компонентов крови или парентерально питания использовать 20 мл (10 мл 2) для промывания катетера. Промывать необходимо чередуя импульсный режим и струйное болюсное введение.	
Закрытие катетера	Объем	1 мл для периферических катетеров 1,5 мл для катетеров типа MidLine, ПИЦВК, нетуннелируемых ЦВК и туннелируемых ЦВК с небольшим ( $\leq 1$ мм) внутренним диаметром 2,0-2,5 мл для туннелируемых ЦВК с большим ( $\geq 1$ мм) внутренним диаметром (в каждый ход), порт систем
	Режимы	Каждые 8-24 ч для кратковременных ЦВК Еженедельно – для туннелируемых ЦВК и ПИЦВК Каждые 6-8 недель для порт-систем

## Алгоритм действий врача

Манипуляция проводится только при наличии информированного согласия на проведение катетеризации.

1. Физикальный осмотр
2. Выбор типа ЦВК после физикального осмотра, сбора анамнеза, ознакомления с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.
3. Дуплексное сканирование вен в месте планируемой установки ЦВК (определяется диаметр вены, наличие сдавления вен в месте пункции и по ходу установленного ЦВК, тромба в просвете вен, наличие клапанного аппарата и его состоятельность. Устанавливать ЦВК в вену, диаметр которой не превышает 50% диаметра катетера и/или выявлен тромбоз недопустимо).
4. Имплантация ЦВК с обязательным позиционированием дистального конца у кава-атриального соединения в случае катетеризации ВПВ и кава-атриального соединения или ниже устья почечных вен при катетеризации НПВ.
5. Закрепление катетера на коже больного у места выхода с использованием шовных материалов или устройств бесшовной фиксации.
6. Наложение асептической повязки.
7. Заполнение протокола катетеризации с обязательным указанием ранних осложнений, количества попыток катетеризации, типа установленного ЦВК.

### **Дополнительные сведения об особенностях выполнения обработки катетера (смена повязки):**

1. При проведении процедуры обработки (перевязки) с ЦВК пациент может сидеть или лежать на спине, рука, на стороне которой в вене находится катетер, расположена вдоль туловища. При применении дополнительных зажимов на катетере снятие заглушки не связано с фазой дыхания. При проведении процедуры с катетером, находящимся в бедренной вене, ножной конец кровати опущен на 25°. Снятие заглушки не связано с фазой дыхания.
2. При смене повязки у пациентов с чувствительной кожей рекомендуется нанести стерильное барьерное средство для защиты кожи вокруг места установки сосудистого катетера и дождаться полного его высыхания.
3. Выбор повязки необходимо осуществлять с учетом индивидуальных особенностей пациента. Если существуют предрасполагающие к развитию инфекции факторы (длительность стояния ЦВК свыше трех суток; сниженный иммунный статус (онкологические пациенты и т.д.); повышенный риск колонизации катетера), то рекомендуется выбирать прозрачную полиуретановую повязку, содержащую гелевую подушечку с хлоргексидином. Для прочих случаев оптимальным выбором является стерильная прозрачная повязка.
4. Если наблюдается кровоточивость вокруг места входа катетера в первые сутки после его введения, допустимо использование нетканой повязки с впитывающей подушечкой, которая подлежит замене на прозрачную через 24ч.
5. Замена прозрачных полиуретановых повязок на ЦВК производится каждые 5-7 сут (при условии, что фиксация не нарушена, нет выделений, сохранен обзор).
6. Визуальный осмотр места установки сосудистого катетера проводить не реже 1 раза в сутки

## Профилактика и лечение тошноты и рвоты

Одним из частых клинически значимых побочных эффектов ПХТ является тошнота и рвота. Эти побочные явления приводят не только к ухудшению самочувствия пациента, снижению качества жизни, но и препятствуют применению лекарственных препаратов в пероральной форме, а также приему пищи. Появление новых комбинаций противоопухолевых средств приводит к улучшению результатов терапии онкогематологических больных, однако выраженная тошнота и рвота могут ограничивать применение химиопрепаратов в полных дозах, отрицательно влиять на приверженность больных лечению. В связи с этим контроль тошноты и рвоты играет жизненно важную роль в сопроводительной терапии больных гемобластозами [62, 64, 65, 122-125].

Тошнота и рвота развиваются при возбуждении рвотного центра несколькими путями – при воздействии нейротрансмиттеров на его рецепторы, или при поступлении в него импульсов от хеморецепторов триггерной зоны. Химическими веществами, вызывающими активацию рвотного центра, являются дофамин, серотонин, гистамин, ацетилхолин и субстанция Р (нейрокинин-1 – NK-1). Противорвотные препараты избирательно блокируют какой-либо из перечисленных нейротрансмиттеров.

### Типы тошноты и рвоты

- Острая рвота – развивается в первые 24 ч после ПХТ; отличается высокой интенсивностью; редко сопровождается тошнотой.
- Отсроченная рвота – развивается на 2-5 сутки после начала ПХТ; менее интенсивна, чем острая; часто сопровождается постоянной тошнотой.
- Условно-рефлекторная рвота – развивается как условный рефлекс на ПХТ и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку; риск ее развития увеличивается с количеством курсов ПХТ; может сохраняться в течение длительного времени после окончания ПХТ.
- Неконтролируемая тошнота и рвота – развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.
- Рефрактерная рвота – возникает на последующих курсах ПХТ при неэффективности противорвотной профилактики и / или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

### Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов

Эметогенность – это риск развития рвоты у больных, получающих противоопухолевый препарат (в монорежиме, без противорвотной терапии). Выделено 4 градации эметогенного потенциала (см. таблицу А3.8.1) [62,64,65,122-125]:

- минимальный – развитие рвоты менее чем у 10% пациентов;
- низкий – развитие рвоты у 10-30% пациентов;
- средний – развитие рвоты у 30-90% пациентов;
- высокий – развитие рвоты более чем у 90% пациентов.

Таблица А3.8.1. Уровень эметогенности отдельных противоопухолевых препаратов, применяемых при лечении ЛМЗ

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для перорального приема
Высокий	- Комбинация	

(> 90%)	- доксорубицин** циклофосфамид**	+	
Умеренный (30-90%)	- Бендамустин** - Доксорубицин** - Циклофосфамид** <1500 мг/м <sup>2</sup>		- Циклофосфамид**
Низкий (10-30%)			- Ибрутиниб** - Леналидомид**
Минимальный (<10%)	- Винкристин** - Ритуксимаб**		- Хлорамбуцил**

Рекомендации экспертов по принципам противорвотного (антиэметогенного) лечения основываются на том, в какую категорию эметогенного потенциала входит противоопухолевый препарат [62, 64, 65, 122-125]. Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, то есть определяется эметогенность разовой дозы. В основу эметогенной классификации таблетированных препаратов положен учет эметогенности полного курса лечения. Эметогенность комбинированного режима ПХТ определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация средне-эметогенных цитостатиков может повышать эметогенность режима в целом.

### Противорвотные препараты

Для клинического применения используется 5 групп препаратов, обладающих противорвотным действием [62, 64, 65, 122-125]:

- Блокаторы серотониновых 5HT<sub>3</sub>-рецепторов. Эта группа препаратов включает ондансетрон\*\*, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон. Механизм действия препаратов обусловлен способностью селективно блокировать серотониновые 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы, предупреждая возникновение рвотного рефлекса вследствие стимуляции афферентных волокон блуждающего нерва серотонином, выделяющимся из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки ЖКТ. Антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов также угнетают центральные звенья рвотного рефлекса, блокируя 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы дна IV желудочка головного мозга. Препараты назначаются за 30-60 минут до ХТ. Необходим мониторинг ЭКГ, электролитов у больных с признаками кардиальных нарушений. Блокаторы 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов могут удлинять интервал QT, в связи с чем у пациентов с синдромом удлинения QT следует избегать применения 5-HT<sub>3</sub>-антагонистов, за исключением палоносетрона, который не оказывает влияния на интервал QT. Палоносетрон – высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов, имеющий самый длительный период полувыведения (до 40 часов). Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла при однократном курсе ПХТ и через день – при многодневном курсе ПХТ.

Таблица А3.8.2. Режим дозирования антагонистов 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов

Препарат	Разовая доза, мг	Способ применения
Ондансетрон**	8 16 16	в/в внутри суппозитории ректальные
Гранисетрон	3 2	в/в внутри
Трописетрон	5	в/в или внутри

Палонсетрон	0,25	В/В
-------------	------	-----

- Глюкокортикоиды. Если схема ХТ содержит глюкокортикоиды, дополнительного назначения #дексаметазона\*\* с противорвотной целью не требуется. Добавление #дексаметазона\*\* к антагонистам серотониновых рецепторов позволяет уменьшить риск появления острой тошноты и рвоты и предотвращает развитие отсроченной тошноты и рвоты. Кроме того, он обладает самостоятельной противорвотной активностью и может использоваться в монотерапии для профилактики острой рвоты после введения низкоэметогенных цитостатиков. Препарат назначается в дозе 12 мг внутривенно однократно за 30-60 минут до ХТ. В случае высокоэметогенной терапии в последующие дни назначается внутрь в дозе 8 мг два раза в сутки, продолжительностью до 5 дней [62,123,125].

- Антагонисты рецепторов нейрокинина-1 (NK-1) – отдельные препараты из группы "A04AD другие противорвотные препараты". В эту группу препаратов входят апрепитант и фосапрепитант. Апрепитант – селективный высокоаффинный антагонист рецепторов NK-1 центрального механизма действия (за счет связывания с NK1-рецепторами головного мозга). Центральное действие апрепитанта обладает большой продолжительностью, причем он ингибирует как острую, так и отсроченную фазы рвоты, а также повышает противорвотную активность блокаторов серотониновых 5HT3-рецепторов (например, ондансетрона\*\*) и глюкокортикоидов (дексаметазона\*\*). Антагонисты NK1-рецепторов являются умеренными ингибиторами CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизируемых этой же системой (так, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем, необходимо использовать альтернативные методы контрацепции; апрепитант повышает концентрацию глюкокортикоидов, в связи с чем в комбинации с апрепитантом доза дексаметазона\*\* должна быть снижена приблизительно на 50%; у пациентов, получающих варфарин\*\*, необходимо дополнительно контролировать уровень международного нормализованного отношения). Антагонисты NK1-рецепторов применяют в комбинации с глюкокортикоидами и блокаторами серотониновых 5HT3-рецепторов. Апрепитант принимается за час до ХТ, фосапрепитант вводится за 30 минут до ХТ в дозах, представленных в таблице 7.6.3.

Таблица А3.8.3. Режим дозирования антагонистов NK1-рецепторов

Препарат	Разовая доза, мг	Способ применения / Режим дозирования
Апрепитант	125	Внутрь в 1 день
	80	Внутрь во 2 и 3 дни ПХТ
Фосапрепитант	150	В/в однократно

- Блокаторы рецепторов допамина могут использоваться для профилактики тошноты при низкоэметогенной химиотерапии. В эту группу входят стимуляторы моторики ЖКТ (метоклопрамид\*\*), алифатические производные фенотиазина (#хлорпромазин\*\* 25 мг внутрь каждые 6 часов [62, 123, 125]), производные бутирофенона (галоперидол\*\* 1-2 мг внутрь каждые 4-6 часов), производные бензодиазепина (#лоразепам 0,5-2 мг внутрь или внутримышечно\внутривенно, разовая доза 50 мкг\кг каждые 4-6 часов [62, 123, 125]). Препараты обладают седативными и анксиолитическими свойствами. Метоклопрамид\*\*, широко использовавшийся ранее в высоких дозах для профилактики острой тошноты и рвоты после высоко- и среднеэметогенной ПХТ, в настоящее время применяется реже, так как при сопоставимой эффективности с антагонистами серотониновых рецепторов имеет значительное количество выраженных побочных эффектов. Согласно международным рекомендациям, использование метоклопрамида\*\* допустимо в стандартных дозах для профилактики острой

тошноты и рвоты после низкоэметогенной химиотерапии, для профилактики отсроченной рвоты в комбинации с #дексаметазоном\*\*. Режим дозирования – 10 мг 1-3 раза в сутки внутривенно или внутрь. Добавление блокаторов рецепторов допамина к схеме противорвотной терапии проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.

- Нейролептики (диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины – N 05АН по АТХ классификации). Добавление нейролептиков к схеме противорвотной терапии проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача (например, при возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты – #оланзапин 5-10 мг в сутки внутрь [62, 125]).

### **Принципы профилактики и терапии тошноты и рвоты**

Эксперты Международной ассоциации по поддерживающему лечению в онкологии (MASCC) разработали принципы антиэметической терапии, согласно которым используются следующие алгоритм и методы профилактики тошноты и рвоты [62, 125].

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты:

- Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ
- Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ, начиная с первого курса
  - Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии
  - В случае развития тошноты и рвоты внести изменения в профилактическую терапию на последующих циклах ХТ
  - Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

### **Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высоко-эметогенной ХТ**

Профилактика тошноты и рвоты должна начинаться до начала ХТ и проводиться не менее 2-3 дней после ее окончания. Антиэметики назначают во все дни ХТ ежедневно (исключение: палонсетрон – через день) на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе компонента ХТ, обладающего наибольшей эметогенностью. В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист NK1-рецепторов + блокатор серотониновых 5HT3-рецепторов + #дексаметазон\*\* (не добавляют при наличии дексаметазона\*\* в схеме ХТ). Дополнительно по показаниям на усмотрение лечащего врача могут применяться производные бензодиазепина (N03AE по АТХ классификации), блокаторы H2-гистаминовых рецепторов (A02BA по АТХ классификации), ингибиторы протонного насоса (A02BC по АТХ классификации). Может быть назначен апрепитант в дозе 125 мг в 1 день и 80 мг в последующие дни [62, 64, 65, 122-125].

### **Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренно-эметогенной ХТ**

Профилактика тошноты и рвоты должна начинаться до начала ХТ и проводиться при необходимости еще 2-3 дня после ее окончания. В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая блокатор серотониновых 5HT3-рецепторов + дексаметазон\*\*. При некоторых умеренно-эметогенных режимах, включающих карбоплатин\*\*, рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с блокатором серотониновых 5HT3-рецепторов и #дексаметазоном\*\* [62, 64, 65, 122-125].

## **Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низко-эметогенной и минимально-эметогенной ХТ**

Для профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии с низкой эметогенностью следует использовать только один из препаратов: #дексаметазон\*\*, блокатор серотониновых 5HT<sub>3</sub>-рецепторов или метоклопрамид\*\*. При минимально-эметогенной ХТ профилактика тошноты и рвоты не требуется [62, 64, 65, 122-125].

## **Профилактика тошноты и рвоты при лучевой терапии**

При облучении верхней половины туловища и конечностей в большинстве случаев антиэметическая терапия не требуется. При необходимости назначения антиэметиков эметогенный потенциал определяется по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по лекарственному препарату, в случае сочетания лучевой терапии и ХТ) и с учетом зоны облучения. Антиэметики (в основном блокаторы серотониновых 5HT<sub>3</sub>-рецепторов) чаще применяют неинвазивным путем (перорально, ректально) за 30-60 мин до облучения. При недостаточной эффективности блокаторов серотониновых 5HT<sub>3</sub>-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов [62, 64, 65, 122-125].

## **Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты**

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима ХТ антиэметической схемы, необходимо исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков (патология ЖКТ, электролитные нарушения, гипергликемия, уремия, метастазы в головной мозг, побочное действие опиоидных анальгетиков, психофизиологические причины). В случае их исключения необходимо перевести пациента на схему профилактики с низко-эметогенного потенциала на умеренно-эметогенный и с умеренно-эметогенного на высоко-эметогенный. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне стандартных противорвотных схем (без использования апрепитанта или фосапрепитанта) необходимо при последующих курсах ввести в противорвотный режим апрепитант или фосапрепитант [62, 64, 65, 122-125].

Развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты может развиваться у пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом (ускоренный метаболизм антагонистов 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов в печени). В таком случае целесообразна смена 5-HT<sub>3</sub>-блокатора на другой антиэметик данного класса препаратов.

Кроме того, следует выполнять ряд общих принципов профилактики и лечения тошноты и рвоты:

- Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
- Оценивать предпочтительный путь введения препаратов (парентерально, в ректальных суппозиториях, или внутрь).
- Осуществлять адекватную гидратацию и коррекцию электролитов.
- Добавлять при диспепсии блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонного насоса.

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне трехкомпонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет, следует рассмотреть добавление препаратов иного класса из группы резерва [62, 125]:

- производные бензодиазепина (например, #лоразепам по 0,5-2 мг каждые 4-6 ч);
- #метоклопрамид\*\* по 20 мг каждые 6 ч);
- алифатические производные фенотиазина (например #хлорпромазин\*\* 25 мг 4 раза в сутки);

- производные бутирофенона (например, галоперидол\*\* 1-2 мг каждые 4-6 ч).

Возможно также использование альтернативного варианта профилактики тошноты и рвоты [125]:

- #оланзапин 5-10 мг в сутки внутрь с 1 по 3 дни;
- палonosетрон 0,25 мг в/в за 60 минут до ХТ в 1 день однократно;
- #дексаметазон\*\* 20 мг в/в за 30 минут до ХТ в 1 день.

**Профилактика и терапия условно-рефлекторной рвоты**

Для профилактики и лечения условно-рефлекторной тошноты и рвоты, в первую очередь, важна оптимальная профилактика тошноты и рвоты в каждом цикле ХТ. Также, с учетом психогенного механизма, применяют производные бензодиазепаина (например, #лоразепам по 0,5-2 мг на ночь накануне и утром перед ХТ), и нефармакологические методы – психотерапия, гипноз, системная десенсибилизация [62, 64, 65, 122-125].

Приложение А3.9

### **Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикоидами**

В абсолютное большинство протоколов противоопухолевого лечения онкогематологических заболеваний включены высокие дозы глюкокортикоидов (ГКС). Язва желудка или двенадцатиперстной кишки является одним из серьезных побочных эффектов терапии ГКС. Механизм ulcerогенного действия ГКС заключается в повышении секреции соляной кислоты в желудке, изменении качественного состава слизи, торможении регенерации поверхностного эпителия. При сочетанном применении ГКС с нестероидными противовоспалительными средствами и антикоагулянтами риск развития стероидных язв возрастает. В связи с ulcerогенностью, при использовании ГКС необходимо проводить антисекреторную терапию с целью профилактики стероидных язв [66, 126].

### **Диагностика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки при применении ГКС**

Формирование язв ЖКТ может проявляться диспепсическими явлениями и абдоминальными болями, но нередко протекает и бессимптомно, манифестируя кровотечением или перфорацией.

Для диагностики язвенного поражения ЖКТ применяется эзофагодуоденоскопия, при необходимости с биопсийным исследованием и тестом на наличие *H. Pylori*.

### **Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки при применении ГКС**

По результатам мета-анализа 300 работ [127], язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса (ИПН). Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПН или блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую рН-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуоденальных язв.

В настоящее время с антисекреторной целью для профилактики язвенной болезни желудка и

двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне терапии глюкокортикоидами, применяются два класса препаратов: ингибиторы протонного насоса и блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов [128,129].

### **Ингибиторы протонного насоса (ИПН)**

Ингибиторы протонной помпы (ингибиторы протонного насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, блокаторы водородной помпы) – антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазу обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшающие секрецию соляной кислоты, путем проникновения в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, концентрации в секреторных канальцах, и активации при кислом значении рН. При активации ИПН образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, блокируя действие протонной помпы так, что она необратимо исключается из процесса секреции соляной кислоты. Влияние ИПН на последнюю стадию процесса образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от фактора его вызывающего. В группу препаратов ИПН входят #омепразол\*\*, #лансопразол, #пантопразол, #рабепразол, зомепразол\*\*, применяемые во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС [128-130].

Время суток и прием пищи не влияют на активность ИПН. Коррекции дозы при почечной недостаточности не требуется. При невозможности перорального приема ИПН вводятся внутривенно.

### **Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов**

Секреторные реакции желудка при действии экзогенного или эндогенного гистамина реализуются через H<sub>2</sub>-гистаминоорецепторы. Блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина и подавляют вызванную различными раздражителями секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с H<sub>2</sub>-рецепторами париетальных клеток. Препараты этой группы поддерживают показатели внутрижелудочного рН > 3 на протяжении суток. Применение блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в течение 1-1,5 месяца приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70-80% пациентов с дуоденальными язвами и у 55-60% пациентов с язвами желудка. Тем не менее, после внедрения ИПН в клиническую практику в качестве базисной антисекреторной терапии, H<sub>2</sub>-блокаторы применяются реже, главным образом при невозможности применения ИПН [128-130].

Приложение А3.10

### **Профилактика тромботических осложнений**

Частота возникновения ВТЭО при лимфомах колеблется от 1,5 до 59,5% и зависит от варианта лимфомы, стадии заболевания, ее локализации [131, 132]. При лимфомах высокой степени злокачественности риск ВТЭО выше, чем при лимфомах низкой степени злокачественности (8.3% против 6.3%). Развитию ВТЭО способствует сдавление венозных сосудов опухолевой массой, которое встречается у 22% больных лимфомами [131, 132].

При лимфомах факторами риска ВТЭО являются возраст старше 60 лет, интоксикационный синдром, а также ХТ и лучевая терапия. В частности, после ХТ в течение первых 3 мес. лечения более чем в 70% случаев у больных регистрируются ВТЭО. Терапия леналидомидом\*\* ассоциирована с увеличением риска ВТЭО и поэтому обязательно требует проведения

профилактики тромботических осложнений.

При решении вопроса о проведения профилактики необходимо учитывать индивидуальный риск развития ВТЭО (табл. 7.5.1).

Таблица А3.10.1. Оценка риска развития ВТЭО у пациентов с лимфомами

Факторы риска	Рекомендуемые действия
Индивидуальные для пациента: - ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> ) - ВТЭО в анамнезе - ЦВК или водители ритма - сопутствующие заболевания (ИБС, ХБП, сахарный диабет, инфекции, иммобилизация) - хирургия, анестезия, травмы - применение других антианемических препаратов (В03ХА другие антианемические препараты по АТХ классификации) - тромбофилии	0-1 факторов риска: - ацетилсалициловая кислота** 75-325 мг/сут  $\geq 2$ фактора риска: - НМГ (из группы В01АВ Группа гепарина по АТХ классификации) (эквивалентно 40 мг/сут эноксапарина натрия**) или - Прямые оральные антикоагулянты (В01АЕ Ингибиторы тромбина прямые по АТХ классификации)

Определение продолжительности антитромботической профилактики должно проводиться на основании оценки сохранения/прекращения действия факторов риска развития тромбоза. К таким факторам, в первую очередь, относятся активность основного заболевания, химио- и лучевая терапия, ограничение подвижности пациента, наличие у него воспалительной активности инфекционного или неинфекционного генеза, дыхательной или сердечной недостаточности. В случае неполного устранения провоцирующих тромбоз факторов и сохранения высокого риска развития ВТЭО необходимо продолжение антитромботической профилактики. На начальной стадии антитромботической профилактики у пациентов с 0-1 фактором риска ВТЭО может применяться ацетилсалициловая кислота\*\*; у пациентов с  $\geq 2$  факторами риска препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины (НМГ – отдельные препараты из группы В01АВ группа гепарина, включающие #далтепарин натрия 100 МЕ / кг 2 раза в сутки или 200 МЕ / кг 1 раз в сутки, #эноксапарин натрия\*\* 100 МЕ / кг 2 раза в сутки или 150 МЕ / кг 1 раз в сутки, #надропарин кальция 86 МЕ / кг 2 раза в сутки или 172 МЕ / кг 1 раз в сутки, парнапарин натрия\*\*, бемипарин натрия), антагонисты витамина К (АВК – варфарин\*\*) или прямые оральные антикоагулянты (ПОАК – В01АЕ ингибиторы тромбина прямые [#дабигатрана этексилат\*\*], В01АФ #ривароксабана\*\* В01АФ01, #апиксабана\*\* В01АФ02, прямые ингибиторы фактора Ха и В01АХ другие антитромботические средства [фондапаринукс натрия]) [133]. Нет однозначных преимуществ тех или иных НМГ, АВК или АВК.

Таблица. Рекомендуемые прямые оральные антикоагулянты для лечения венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

	Острая фаза (5-7 дней)	Длительная терапия (3-6 мес.)	Продолженная профилактика (> 6 мес.)
Апиксабан	По 10 мг 2 раза в сутки, 7 дней	По 5 мг 2 раза в сутки	По 2,5 мг 2 раза в сутки
Дабигатран этексилат	По 150 мг 2 раза в сутки; минимальная	По 150 мг 2 раза в сутки	По 150 мг 2 р/сутки

	длительность приема – 5 дней		
Ривароксабан	По 15 мг 2 раза в сутки. 21 день	По 20 мг 1 раз в сутки	По 20 мг 1 раз в сутки

Доза НМГ (#далтепарин натрия, эноксапарин натрия\*\*) подбирается из расчета 100 анти-Ха МЕ на кг массы тела. Препарат НМГ (из группы В01АВ по АТХ классификации) вводится подкожно 1-2 раза в день. Для контроля используется анти-Ха активность, максимальный пик которой должен составлять при профилактической дозе НМГ (из группы В01АВ по АТХ классификации) 0,3-0,4 МЕ/мл плазмы [133].

Варфарин\*\* следует принимать один раз в день в фиксированное время (предпочтительнее вечером) после еды. Доза варфарина\*\* корректируется по показателю МНО. Целевые значения МНО при лечении варфарином\*\* составляют 2-2,5. У пациентов с искусственными клапанами сердца МНО на терапии варфарином\*\* должно составлять 3.0-4.0. Начальная доза препарата для пациентов, которые ранее не применяли варфарин\*\*, составляет 2,5-5,0 мг/сут. Для пациентов, которые ранее применяли варфарин\*\*, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. В случае необходимости перевода пациента с инъекций НМГ (из группы В01АВ по АТХ классификации) на длительный прием АВК рекомендуется в течение первых 4-5 дней приема варфарина\*\* продолжать инъекции НМГ(из группы В01АВ по АТХ классификации) в профилактической дозе во избежание тромботических осложнений вследствие угнетения активности протеина С АВК. Первый контроль МНО следует проводить через 24-48 часов после начала приема варфарина\*\*. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется проводить ежедневно. Через 3-4 дня одновременного применения варфарина\*\* и гепарина натрия\*\* проводят исследование МНО. При достижении МНО 2,0 и более – гепарин натрия\*\* отменяется. Если МНО меньше 2,0, то дозу варфарина\*\* увеличивают на 0,5 таблетки и продолжают одновременное применение варфарина\*\* и гепарина натрия\*\* в течение 3 дней. Вновь проводят исследование МНО. Если МНО 2,0 и более, то гепарин натрия\*\* отменяется. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель.

Таблица А3.10.3. Коррекция дозы варфарина\*\* в зависимости от МНО

Дни приема варфарина** 2-5	Дни приема варфарина** 6 и далее
МНО 1.1-1.3 – повторить инициальную дозу	МНО 1.1-1.4 – увеличить дозу на 20%
МНО 1.4-1.9 – 50% инициальной дозы	МНО 1.5-1.9 – увеличить дозу на 10%
МНО 2.0-3.0 – 50% инициальной дозы	МНО 2.0-3.0 – продолжать без изменений
МНО 3.1-3.5 – 25% инициальной дозы	МНО 3.1-3.5 – уменьшить дозу на 10%
МНО > 3.5 – пауза до тех пор, пока МНО не станет < 3.5, затем начать повторный прием 50% предшествующей дозы	МНО 3.6-4.0 – однократно 50% дозы, затем в уменьшенной на 20% дозе
	МНО > 4.0 пауза до тех пор, пока МНО не станет < 3.5, затем начать повторный прием (25% предшествующей дозы)

В случае если при лечении варфарином\*\* появляется патологическая кровоточивость, необходимо определить протромбин по Квику (МНО), отменить варфарин\*\*. В лечении тяжелых варфаринных кровотечений используются: концентраты протромбинового комплекса или свежезамороженная плазма (СЗП).

Перевод пациентов с парентеральных препаратов на прямые пероральные

анти тромботические средства может производиться по следующему алгоритму:

- лечение прямыми пероральными антикоагулянтами должно быть начато за 0-2 часа до следующего планового введения парентерального антикоагулянта;
- замена введения очередной дозы парентерального препарата приемом дозы перорального антикоагулянта для НМГ и фондапаринукса натрия – через 24 часа, для НФГ – через 8 часов (для #ривароксабана\*\* (B01AF01 по АТХ классификации) – прием пероральной формы сразу после отмены НФГ).

Препараты АВК и ПОАК можно использовать в виде монотерапии для профилактики тромботических нарушений во время ХТ и других видов специфического лечения.

В настоящее время перевод пациентов с приема пероральных антикоагулянтов к парентеральному введению антикоагулянтов осуществляется по следующему алгоритму:

- для дабигатрана этексилата\*\* (B01AE07 по АТХ классификации) или #ривароксабана\*\* (B01AF01 по АТХ классификации) необходим перерыв 24 часа с приема последней дозы, после чего нужно ввести парентеральный антикоагулянт;
- для #апиксабана\*\* (B01AF02 по АТХ классификации) – выждать 12 часов с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт.

Приложение А3.11

## **Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток**

### **Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови**

Мобилизация – резкое увеличение количества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в периферической крови под воздействием ростовых факторов.

Исторически схемы мобилизации были основаны на применении химиотерапевтических препаратов, так как во время восстановления гемопоэза было замечено временное увеличение циркуляции стволовых клеток в крови. Однако результаты сбора ГСК были неудовлетворительными. Первые упоминания о присутствии в крови факторов, влияющих на кроветворение, относятся к началу прошлого столетия. В середине XX века две группы исследователей из США и Австралии разработали культуральную агаровую систему, в которой наблюдали рост колоний кроветворных клеток-предшественниц при добавлении определенных веществ. Эти вещества назвали колониестимулирующими факторами (КСФ). Дальнейшее их изучение позволило выделить несколько видов КСФ: гранулоцитарный (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ), макрофагальный (М-КСФ), а также интерлейкин-3 (ИЛ-3) [134].

В клинической практике рекомбинантные препараты Г-КСФ получили наиболее широкое распространение в качестве стимуляторов лейкопоэза. В настоящее время применение Г-КСФ является стандартом при мобилизации ГСК.

Разработано несколько схем мобилизации ГСК, используемых в онкогематологии, в каждой из которых применяется Г-КСФ.

### **Алгоритм принятия решения перед мобилизацией ГСК**

- оценка статуса больного (наличие показаний для трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), стандартное обследование для исключения факторов, препятствующих проведению высокодозного лечения, коморбидность, согласие больного, изучение предшествующей терапии – количество курсов и сроки окончания лечения, использование лучевой терапии)
- оценка статуса болезни – глубина противоопухолевого ответа, наличие ремиссии, сроки ее

достижения;

- оценка состояния кроветворения (гистологическое исследование костного мозга позволит выявить угнетение ростков кроветворения, а также инфильтрацию костного мозга опухолевыми клетками)

Наиболее доступным иммунологическим маркером кроветворных предшественников является экспрессия антигена CD34. Эта молекула присутствует как на наиболее примитивных стволовых клетках, так и на дифференцированных предшественниках, однако на зрелых гемопоэтических клетках экспрессии CD34 нет.

Именно суммарный пул CD34+ клеток определяет сроки восстановления кроветворения после трансплантации [135, 136]. Неоднократно предпринимались попытки установить количество CD34+ клеток, необходимое для быстрого и успешного восстановления гемопоэза после трансплантации [136-139].

В настоящее время принято считать, что минимальным количеством клеток, необходимым для проведения одной аутологичной трансплантации, является  $2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг веса больного, а оптимальным количеством – значение  $3-5 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг. В некоторых работах представлено, что при использовании трансплантата, содержащего более  $5 \times 10^6$  CD34+клеток/кг, отмечается меньшая длительность нейтропении и тромбоцитопении.

Однако тщательно спланированных проспективных рандомизированных исследований не проводилось, поэтому определить влияние высоких доз CD34+ клеток на кинетику приживания не представляется возможным [136].

### **Факторы риска неэффективной мобилизации ГСК**

Несмотря на совершенствование методик и появление новых препаратов, неудача мобилизации ГСК остается проблемой для пациентов с онкогематологическими заболеваниями [140]. Группа итальянских исследователей GITIMO определила критерии доказанного и вероятного риска неудачи мобилизации ГСК у больных ММ и НХЛ.

К факторам доказанного риска неудачи относятся два параметра: если показатели циркулирующих в крови CD34+ не достигают 20 клеток в 1 мкл. на 4-6-й дни после старта Г-КСФ или же заготовлено менее  $2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг за 3 лейкофереза.

Критериями вероятного риска неудачи мобилизации ГСК является наличие предшествующей неэффективной мобилизации ГСК; длительной ХТ или лучевой терапии, использование леналидомида\*\* на предыдущих этапах лечения; продвинутая фаза болезни, потребовавшая проведения как минимум двух линий ХТ. Клеточность костного мозга менее 30% на момент мобилизации и возраст старше 65 лет также являются факторами риска неэффективной мобилизации [141].

В случае недостаточного количества заготовленных ГСК обсуждается вопрос об эскалации дозы ростового фактора, проведении повторной мобилизации по другой схеме, эксфузии костного мозга. В настоящее время трансплантация ГСК, полученных из периферической крови, вытесняет трансплантацию костного мозга. Это связано с тем, что методы сбора клеток из периферической крови менее инвазивны, а восстановление гемопоэза после трансплантации ГСК происходит быстрее, чем после трансплантации костного мозга.

Цель мобилизации – заготовка адекватного количества CD34+клеток, достаточного для выполнения одной или двух трансплантаций.

Далее представлена подробная характеристика препаратов, стимулирующих выброс ГСК в периферическую кровь.

## **Препараты, используемые для мобилизации ГСК**

### **Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор**

Г-КСФ – гликопротеин, ускоряющий пролиферацию гранулоцитарных клеток-предшественников нейтрофильного ростка костного мозга, дифференцировку в направлении зрелых нейтрофилов и их выход из костного мозга в периферическую кровь. Применение Г-КСФ как после курса химиотерапии (ХТ), так и независимо от нее, приводит к мобилизации в периферическую кровь клеток-предшественниц гемопоэза.

Г-КСФ значительно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови уже в первые 24 часа после введения. После окончания применения Г-КСФ число нейтрофилов в периферической крови снижается на 50% в течение 1-2 дней и возвращается к нормальным значениям в течение 1-7 дней.

Изучение фармакокинетики Г-КСФ показало, что препарат быстро выводится из организма, что требует применения многократных инъекций. С целью пролонгации действия разработана иммобилизованная на полиэтиленгликоле (ПЭГ) форма Г-КСФ. В иммобилизованном препарате ПЭГ присоединяется ковалентной связью к N-концевому пептиду молекулы, увеличивая ее размер, что приводит к замедлению почечного клиренса. Время циркуляции в крови пэгилированной формы увеличивается с 3,5 ч. до 42ч. После одной инъекции препарата высокий уровень нейтрофилов поддерживается в крови в течение 9 дней [142].

### **Режим дозирования Г-КСФ для мобилизации СКК**

Филграстим\*\* вводится в дозе 5 или 10 мкг/кг/сутки подкожно в зависимости от режима мобилизации ГСК. Пегилированный Г-КСФ (эмпэгфилграстим\*\*) вводится однократно в дозе 7,5 мг подкожно [143].

### **Особые указания при применении Г-КСФ**

На фоне терапии Г-КСФ отмечается увеличение размеров селезенки. Во время клинических исследований у 31% больных с тяжелой хронической нейтропенией пальпаторно обнаруживалась спленомегалия. При рентгенографии увеличение селезенки выявлялось вскоре после назначения Г-КСФ и далее имело тенденцию к стабилизации. Установлено, что уменьшение дозы препарата останавливало спленомегалию; спленэктомия потребовалась 3% больных. Необходимо регулярно контролировать размеры селезенки при проведении мобилизации ГСК.

Эффективность и безопасность Г-КСФ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или печени не изучена, поэтому при использовании препарата у данной категории больных нужно соблюдать осторожность [144].

### **Побочные эффекты Г-КСФ**

Нежелательные явления после назначения встречаются в 30% случаев, как у пациентов, так и у здоровых доноров.

Наиболее частые осложнения: боли в костях, головные боли, общая слабость. Реже встречаются миалгии, тревога, бессонница, гипергидроз, лихорадка, тошнота, кожные реакции в месте введения [145].

Оссалгии связаны с изменением метаболизма костной ткани под действием Г-КСФ. Боли могут быть интенсивными, пульсирующего характера, чаще локализованы в позвоночнике, костях таза. Выраженный болевой синдром в костях во время мобилизации ГСК требует адекватной анальгезии.

## **Плериксафор**

Клетки стромы костного мозга секретируют стромальный фактор роста-1 (SDF-1, CXCL12). Рецептором SDF-1 является CXCR4, который присутствует на поверхности ГСК. Взаимодействие между SDF-1 и его рецептором CXCR4 является необходимым для "удержания" стволовой клетки в костном мозге.

Плериксафор – селективный обратимый антагонист хемокинового рецептора CXCR4. Он блокирует CXCR4 за счет связывания с фактором SDF-1, в результате чего ГСК "отрывается" от стромы костного мозга и выходит в периферическую кровь.

Считается, что индуцированный плериксафором лейкоцитоз и увеличение количества циркулирующих гемопоэтических прогениторных клеток является результатом нарушения связи между CXCR4 и его лигандом, которое приводит к появлению в системном кровотоке как зрелых, так и полипотентных клеток. CD34+ клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению, с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [146].

Плериксафор применяется для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей ауто-ТГСК пациентам с лимфомой и множественной миеломой в сочетании с Г-КСФ.

### **Режим дозирования плериксафора**

Рекомендованная доза плериксафора составляет 0,24 мг/кг/сут. Препарат вводят подкожно за 6-11 ч до начала афереза после предварительной 4-дневной терапии Г-КСФ. В клинических исследованиях препарат обычно использовался в течение 2-4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

У пациентов с нарушением функции почек при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 50 мл/мин дозу плериксафора следует уменьшить на 1/3 до 0,16 мг/кг/сут. Клинические данные по применению скорректированной дозы препарата ограничены. Имеющийся опыт клинического применения плериксафора не позволяет дать рекомендаций по дозированию препарата при СКФ менее 20 мл/мин.

### **Особые указания при применении плериксафора**

#### **Тромбоцитопения**

Тромбоцитопения является известным осложнением афереза и наблюдается у пациентов, получающих как Г-КСФ, так и плериксафор.

#### **Возможность мобилизации опухолевых клеток у пациентов с лимфомой**

Последствия потенциальной реинфузии опухолевых клеток должным образом не изучены. При применении плериксафора в сочетании с Г-КСФ для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток при лимфоме возможно высвобождение опухолевых клеток из костного мозга и их последующий забор при лейкаферезе. Клиническое значение возможного риска мобилизации опухолевых клеток определено не полностью. В клинических исследованиях с участием пациентов с неходжкинской лимфомой не наблюдалось мобилизации клеток опухоли при применении плериксафора.

#### **Вазовагальные реакции**

После подкожной инъекций препарата могут отмечаться вазовагальные реакции, ортостатическая гипотензия и/или синкопе.

## Спленомегалия

В клинических исследованиях влияние плериксафора на размер селезенки специально не оценивалось. Учитывая, что использование Г-КСФ может провоцировать спленомегалию, а также сочетанное применение плериксафора и Г-КСФ, необходимо регулярно контролировать размеры селезенки.

## Побочные эффекты плериксафора

Наиболее частые осложнения: скелетно-мышечная боль, головные боли, головокружение, бессонница, общая слабость, диарея, тошнота. Также встречаются метеоризм, запор, сухость во рту, гипергидроз, кожные реакции в месте введения

## Режимы мобилизации ГСК

В настоящее время в онкогематологии широкое распространение получили следующие режимы мобилизации ГСК:

1. Г-КСФ в монорежиме
2. Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии (ХТ + Г-КСФ)
3. Г-КСФ в сочетании с плериксафором

Г-КСФ в монорежиме

Данный режим также называют "мобилизация на стабильном состоянии кроветворения", так как у пациента не развивается миелотоксический агранулоцитоз (МТА).

## Показания

- Мобилизация ГСК у здоровых доноров;
- Мобилизация ГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями;
- Мобилизация ГСК у пациентов, проведение которым режима "ХТ + Г-КСФ" не является безопасным (при наличии коморбидности, кардиальной патологии, диализ-зависимой почечной недостаточности);
- Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК схемами, включающими миелосупрессивные препараты.

## Схема мобилизации ГСК

Филграстим\*\* назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром (или по 5 мкг 2 раза в сутки). Лейкаферез начинается на четвертый день введения Г-КСФ при наличии адекватного количества CD34+ клеток в периферической крови. При их количестве более 10-20 клеток/мкл начинают сепарацию клеток. Если CD34+ в периферической крови менее 10 клеток/мкл, необходимо отказаться от лейкафереза и повторить подсчет клеток на следующий день. Число сеансов лейкафереза зависит от результатов сбора ГСК, для заготовки оптимального количества CD34+ клеток необходимо 2-4 процедуры (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкафереза Г-КСФ не вводится (таблица 1).

Таблица 1. Схема мобилизации ГСК "Г-КСФ в монорежиме"

Дни	1	2	3	4	5	6
Филграстим**, лейкаферез	X	X	X	X	X	отмена

10 мкг/кг						
Лейкаферез				V	V	V

## Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии

### Показания

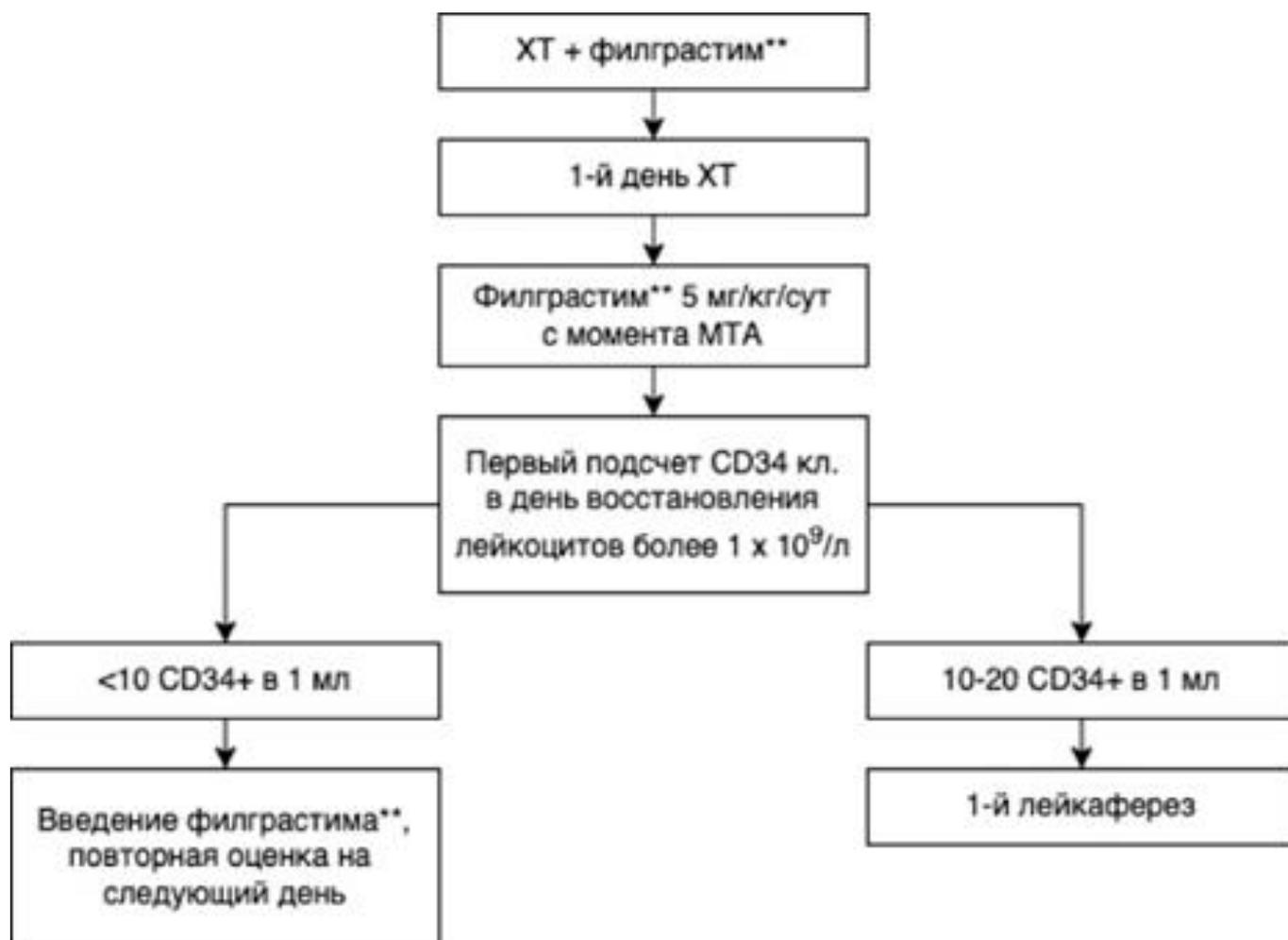
- Мобилизация ГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

### Схема мобилизации ГСК "ХТ + Г-КСФ"

Миелосупрессивная ХТ стимулирует пролиферацию стволовых клеток и клеток-предшественниц, что приводит к увеличению выброса ГСК из костного мозга в кровь. Принцип данного режима мобилизации ГСК: пациенту вводится химиопрепарат (или несколько препаратов) согласно соответствующему протоколу лечения, а затем, после развития МТА, начинается стимуляция лейкопоэза филграстимом\*\* в дозе 5 мг/кг/сут.

При условии восстановления лейкоцитов периферической крови и адекватного количества среди них CD34+ клеток начинаются процедуры сбора ГСК (как правило, на 6-8 день введения Г-КСФ).

На рисунке 1 представлен алгоритм определения показаний к проведению первого лейкафереза. Количество лейкаферезов зависит от результата сбора ГСК (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкафереза Г-КСФ не вводится.



Если период МТА осложнился тяжелым инфекционным процессом и к моменту сбора ГСК сохраняются осложнения, угрожающие жизни, от лейкофереза следует воздержаться. Если состояние стабилизировано, мобилизация и сбор ГСК продолжаются.

## Г-КСФ в сочетании с плериксафором

### Показания

- Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК схемами, включающими миелосупрессивные препараты в сочетании с Г-КСФ или применения Г-КСФ в монорежиме у пациентов с лимфомами и ММ;

- Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации у пациентов с лимфомами и ММ.

Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации:

- количество CD34+ клеток в периферической крови в день предполагаемого первого лейкофереза менее 10 клеток/мкл (при планируемой одной аутотрансплантации) и 10-20 клеток/мкл (при планируемой тандемной аутотрансплантации);

- за первый лейкоферез заготовлено менее 30-50% от необходимого количества CD34+ клеток.

### Схема мобилизации ГСК

Филграстим\*\* назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром. На четвертый день введения филграстима\*\* плериксафор назначается за 12 часов до лейкофереза в дозе 240 мкг/кг подкожно. По результатам лейкофереза решается вопрос о необходимости повторного введения плериксафора (таблица 2). Возможно применение нескольких введений плериксафора.

Таблица 2. Схема мобилизации ГСК "Г-КСФ + плериксафор"

Дни	1	2	3	4	5	6
Филграстим**, 10 мкг/кг	X	X	X	X	X	
Плериксафор, 240 мкг/кг				X	(X)	
Лейкоферез					V	V

### Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

Проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих методы мобилизации (только ростовой фактор или сочетание Г-КСФ с миелосупрессивной химиотерапией) на одном и том же контингенте больных не проводилось, а прямое сравнение различных исследований затруднено. В связи с этим оптимальный метод мобилизации ГСК определить невозможно.

У каждого режима мобилизации ГСК есть определенные преимущества и недостатки, поэтому существует индивидуальный подход в выборе лечебной схемы в каждой конкретной ситуации (таблица 3). Так, при использовании Г-КСФ в монорежиме уменьшаются сроки госпитализации, не наблюдаются осложнения, характерные для периода МТА, нет потребности в трансфузионной терапии. Применение этого режима является относительно безопасным у больных с диализ-зависимой почечной недостаточностью, пациентов с кардиальной патологией.

Но у больных с длительным анамнезом лечения велика вероятность неудовлетворительного результата сбора ГСК. Использование режима "ХТ+ Г-КСФ" часто позволяет заготовить

адекватное количество клеток, однако сопряжено с развитием инфекционных и токсических осложнений в период МТА, требует назначения массивной сопроводительной терапии, что удлиняет сроки госпитализации.

Таблица 3. Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

Режим мобилизации	Преимущества	Недостатки
Г-КСФ в монорежиме	Уменьшение сроков госпитализации, четко планируемые сроки лейкаферезов, отсутствие антибиотикотерапии, заместительной трансфузионной терапии	Неэффективна у предлеченных больных
ХТ + Г-КСФ	Высокая эффективность мобилизации	Цитопения Инфекционные осложнения Трансфузии компонентов крови Нет четкого планирования сроков лейкаферезов Небезопасна при коморбидности

ХТ – химиотерапия, ЛЛТ – локальная лучевая терапия

Продолжаются многочисленные исследования, направленные на оптимизацию режимов мобилизации стволовых клеток, обсуждаются возможности применения новых ростовых факторов, апробируются различные дозы цитостатических препаратов.

### Особенности сопроводительной терапии при мобилизации ГСК

#### Г-КСФ в монорежиме и Г-КСФ в сочетании с плериксафором

- Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК устанавливается перфузионный катетер в центральную вену;
- С целью профилактики тромботических осложнений проводится введение #эноксапарина натрия\*\* 40 мг или его эквивалент в профилактической дозе подкожно один раз в сутки на фоне введения Г-КСФ и в течение 2-3 суток после его отмены [147];
- Адекватное обезболивание при болевом синдроме в костях, вызванном введением Г-КСФ. Предпочтение отдается опиоидам (тримеперидин\*\* 10 мг в/в, трамадол\*\* 100 мг в/в, фентанил\*\* 25 мкг/час трансдермально), при отсутствии миелотксического агранулоцитоза возможно использование нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов.

#### Режим "ХТ + Г-КСФ":

- необходима установка центрального венозного катетера (ЦВК) для обеспечения сосудистого доступа. Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК центральный катетер меняют на перфузионный;
- круглосуточное введение #гепарина натрия\*\* с целью профилактики тромботических осложнений. Начальная доза #гепарина натрия\*\* 12 000 ЕД/сут, далее – под контролем АЧТВ (АЧТВ 1,5-2 нормы) [147];
- введение химиопрепаратов сопровождается массивной гидратацией из расчета 1,5-3 л/м<sup>2</sup>,

гипоурикемической терапией (за исключением схем, содержащих метотрексат\*\*), диуретической терапией.

- при наличии в схеме ХТ ифосфамида\*\*, циклофосфамида\*\* для защиты слизистой мочевого пузыря и мочевыводящих путей в день введения препарата назначается месна\*\* в дозировке в соответствии с инструкцией по применению препарата;

- при наличии в схеме ХТ метотрексата\*\* через 12 ч после окончания его введения назначается кальция фолинат\*\* в дозе 25 мг внутрь и внутривенно 6 раз в сутки 4 дня или до достижения концентрации метотрексата\*\* в крови менее 0,1 мкмоль/л.

- противорвотная терапия (см. [приложение А3.8](#));

- профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (см. [приложение А3.9](#))

- овариопротекция проводится женщинам фертильного возраста

## Лейкаферез и криоконсервирование

### Лейкоцитаферез

Лейкаферез – полуселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов [148].

Как уже упоминалось выше, основным критерием, позволяющим прогнозировать успешный сбор ГСК, является содержание CD34+ клеток в периферической крови в день проведения предполагаемого первого лейкафереза. Если сбор ГСК начат рано, потребуются большее количество процедур, что приводит к увеличению финансовых и трудовых затрат. Кроме того, увеличение числа лейкаферезов приводит к возрастанию общего объема заготовленного продукта. Соответственно, применяется большее количество криопротектора (диметилсульфоксида – ДМСО), который при дальнейшем внутривенном введении во время ауто-ТГСК может вызывать побочные явления [149].

Оценивая число клеток-предшественников, следует уделить особое внимание методу количественного определения. Результаты проточного цитометрического анализа числа CD34+ клеток различаются в зависимости от конкретной методологии, и следует с осторожностью относиться к рекомендациям по их числу, основанным на исследованиях, проведенных в других лабораториях.

В день первого предполагаемого сбора выполняется общий анализ крови и подсчет CD34+ в крови методом проточной цитометрии.

Подсчет абсолютного количества CD34+ ГСК в крови проводится по формуле:

Абсолютное содержание CD34+ клеток в крови (клеток/мкл) =  
доля CD34+ клеток (%) x количество лейкоцитов (10<sup>9</sup>/л) x 10

При содержании CD34+ клеток в периферической крови более 10-20 в 1 мкл. можно начинать первый лейкаферез.

Если абсолютное количество CD34+ клеток в крови более 20 в 1 мкл., высока вероятность заготовки трансплантата за 1-2 процедуры лейкафереза.

При обнаружении CD34+ клеток в крови в количестве 10-20 в 1 мкл. обычно необходимо 2-4 процедуры лейкафереза.

Если содержание CD34+ клеток менее 10 в 1 мкл., желательно воздержаться от сбора клеток в этот день и повторить анализ на следующий день.

При содержании CD34+ клеток менее 5 в 1 мкл. необходимо обсудить вопрос об отказе от продолжения мобилизации или же возможности применения плериксафора.

Процедура лейкафереза может осуществляться как в автоматическом, так и в полуавтоматическом режиме. При количестве лейкоцитов более 20 x 10<sup>9</sup>/л предпочтителен полуавтоматический режим для возможности ручной регулировки границы раздела сред.

Абсолютными противопоказаниями для проведения процедуры лейкафереза являются тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, угрожающие жизни состояния.

Примерами относительных противопоказаний может быть значимое снижение гемоглобина или тромбоцитов, что компенсируется трансфузионной поддержкой до процедуры. Непосредственно перед процедурой необходимо измерить артериальное давление, оценить общее состояние пациента, ознакомиться с результатами биохимического анализа крови и коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза).

Процедура сбора ГСК длится около 3-4 часов. Во время проведения лейкафереза при развитии гипокальцемии (проявляется парестезией губ, языка, кончиков пальцев) необходимо замедлить скорость возврата крови. Для профилактики цитратной реакции рекомендуется введение 10 мл 10% раствора кальция глюконата\*\* или 5 мл 10% раствора кальция хлорида\*\* на каждые 200 мл цитратного раствора при массе тела пациента < 60 кг или на каждые 400 мл при массе тела > 70 кг [150].

Из полученного продукта берут пробу ГСК для определения содержания CD34+ клеток при помощи проточного цитофлуориметра. Существует множество рекомендуемых схем по подсчету CD34+ ГСК, наиболее известен ISHAGE-протокол (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) [151].

Таким образом, для успешного сбора ГСК важны своевременное начало первой процедуры лейкафереза и отлаженная лабораторная методика, включающая цитофлуориметрический анализ.

### **Криоконсервирование трансплантата**

Параллельно с подсчетом CD34+ клеток проводится фракционирование полученного продукта лейкафереза. Сначала маркируют полимерный двухкамерный контейнер (первая камера – "плазма", вторая – "гемопозитические стволовые клетки"), переносят лейкоконцентрат в контейнер для ГСК в асептических условиях и проводят центрифугирование (2000 об/мин) в течение 15 мин.

Фракционирование проводят в асептических условиях, например, в условиях ламинарного шкафа биологической безопасности II класса. Далее осуществляется подсчет CD34+ клеток в полученном лейкоконцентрате. Получив долю CD34+ клеток от всех лейкоцитов в лейкоконцентрате, подсчитывают количество CD34+ клеток на 1 кг массы тела пациента.

Процесс криоконсервирования включает несколько этапов. Сначала проводят расчет необходимого количества раствора ДМСО, который нужно добавить к ГСК. Полученный биоматериал с криопротектором переносят в контейнер для криоконсервирования и тщательно удаляют пузыри воздуха.

Заморозку и хранение биоматериала производят в емкости с парами жидкого азота.

### **Обследование пациентов перед мобилизацией и сбором ГСК**

Перед началом мобилизации гемопозитических стволовых клеток необходимо определить фазу заболевания, оценить соматический статус пациента и состояние кроветворения. Для этого всем пациентам проводится рутинный комплекс обследования, включающий как лабораторные, так и инструментальные методы.

#### **Общие методы обследования**

1. Общий (клинический) анализ крови развернутый
2. Анализ крови биохимический (общетерапевтический) с обязательным определением уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, лактатдегидрогеназы
3. Общий (клинический) анализ мочи

4. Исследование уровня глюкозы в крови
5. Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
6. Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)
7. Получение гистологического препарата костного мозга, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (в том числе с применением иммуногистохимических методов)
8. Исследование биологического материала (костного мозга) методом проточной цитометрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.
9. Определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора), определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy
10. Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus); молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1)
11. Регистрация электрокардиограммы
12. Эхокардиография
13. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ
14. УЗИ брюшной полости (комплексное)
15. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей – при необходимости
16. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе
17. МРТ головного мозга
18. КТ органов грудной полости
19. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы
20. Осмотр врача-акушера-гинеколога и УЗИ органов малого таза – для женщин
21. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ
22. Исследование клоанальности (В/Т в зависимости от варианта заболевания) в периферической крови, костном мозге методом полимеразной цепной реакции
23. Определение уровня иммуноглобулинов G, А и М в крови
24. УЗИ периферических лимфоузлов
25. КТ органов грудной полости/ брюшной полости/ таза – для оценки противоопухолевого ответа при отсутствии возможности выполнить ПЭТ/КТ или наличии противопоказаний

### **Противопоказания к выполнению ауто-ТГСК**

Абсолютные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- прогрессия/рецидив основного заболевания;
- инфекционные заболевания в стадии обострения;
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии обострения и сопровождающиеся стойким расстройством функций;
- наличие "вторых" злокачественных новообразований вне ремиссии;
- терапия иммуносупрессивными или иными лекарственными препаратами, которые могут повлиять на способность к самоподдержанию собственной популяции и полипотентность гемопоэтических стволовых клеток;

- психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих;
- психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ;
- кахексия;
- беременность;
- ранний послеоперационный период с наличием потенциальных рисков инфицирования послеоперационных ран в период миелотоксического агранулоцитоза.
- отсутствие подписанного информированного согласия на выполнение трансплантации.

#### Относительные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- инфекционные заболевания вне обострения (очаги инфекций, требующие санации);
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии компенсации;
- возраст старше 65 лет.
- наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;

#### Обследование пациентов перед ауто-ТГСК

Перед выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток необходимо определить фазу заболевания, оценить соматический статус пациента и состояние кроветворения. Для этого всем пациентам проводится рутинный комплекс обследования, включающий как лабораторные, так и инструментальные методы.

#### Общие методы обследования

1. Общий (клинический) анализ крови развернутый
2. Анализ крови биохимический (общетерапевтический) с обязательным определением уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, лактатдегидрогеназы
3. Общий (клинический) анализ мочи
4. Исследование уровня глюкозы в крови
5. Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
6. Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)
7. Получение гистологического препарата костного мозга, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (в том числе с применением иммуногистохимических методов)
8. Исследование биологического материала (костного мозга) методом проточной цитометрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.
9. Определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора), определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy
10. Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus); молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1)
11. Регистрация электрокардиограммы
12. Эхокардиография
13. Функция внешнего дыхания
14. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и

проводимости на ЭКГ

15. УЗИ брюшной полости (комплексное)
16. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей – при необходимости
17. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе
18. МРТ головного мозга, придаточных пазух носа с целью выявления скрытых очагов инфекций
19. КТ органов грудной полости
20. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы
21. Осмотр врача-стоматолога.
22. Осмотр врача-акушера-гинеколога и УЗИ органов малого таза – для женщин.
23. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.
24. Исследование клоальности (В/Т в зависимости от варианта заболевания) в периферической крови, костном мозге методом полимеразной цепной реакции.
25. Определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (А, G, М).
26. КТ органов грудной полости с контрастированием при первичном вовлечении средостения.
27. УЗИ периферических лимфоузлов.
28. Активность лактатдегидрогеназы.
29. КТ грудной полости/ брюшной полости/ таза – для оценки противоопухолевого ответа при отсутствии возможности выполнить ПЭТ/КТ или наличии противопоказаний.

#### Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК

Цель высокодозной химиотерапии – устранение оставшихся после противоопухолевой терапии опухолевых клеток с минимальным токсическим воздействием на системы органов.

Для предтрансплантационной подготовки при НХЛ, ЛХ, плазмобластной лимфоме используют режим кондиционирования ВЕАМ, который, состоит из ВСНУ (300 мг / м<sup>2</sup> x 1, день-6), VP (200 мг / м<sup>2</sup>, дни от -5 до -2), Ага-С (200 мг/м<sup>2</sup> x дважды в день, дни от -5 до -2), и MEL (140 мг / м<sup>2</sup>/ день x 1, дни -1) [152-154]. Схемы введения препаратов и дозы представлены в [таблице 4](#).

Ранняя токсичность режима ВЕАМ включает тяжелый мукозит, тошноту и рвоту, диарею, гепатотоксичность, нефротоксичность и неинфекционные легочные осложнения.

Поздняя токсичность включает легочные осложнения, такие как хронический интерстициальный фиброз и снижение диффузионной способности легких (21%), инфекция (30%), метаболический синдром (17%), сердечно-сосудистые осложнения (12%), вторичные опухоли (20%).

Таблица 4. Схема предтрансплантационного кондиционирования ВЕАМ [152-156]

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
#Кармустин**	-6 день	300мг/м <sup>2</sup>	300 мг/м <sup>2</sup>	300 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 2 ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**

#Этопозид**	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м2	200 мг/м2	800 мг/м2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Цитарабин**	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м2	400 мг/ м2	1600 мг/м2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Мелфалан**	- 1 день	140мг/м2	140 мг/м2	140 мг/м2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**

Для снижения токсичности режима предтрансплантационной подготовки BEAM в ряде случаев вместо кармустина используется ломустин (SEAM / LEAM). Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице 5.

Таблица 5. Схема предтрансплантационного кондиционирования SEAM/LEAM [152, 156-159]

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
#Ломустин**	-6 день	200мг/м2	200 мг/м2	200 мг/м2	Внутрь
#Этопозид**	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м2	200 мг/м2	800 мг/м2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Цитарабин**	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м2	400 мг/ м2	1600 мг/м2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Мелфалан**	- 1 день	140мг/м2	140 мг/м2	140 мг/м2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**

В ряде клинических исследований была подтверждена эффективность режима предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM при лимфопролиферативных заболеваниях. Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице 6.

Таблица 6. Схема предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM [160, 161]

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
#Бендамустин**	-7, -6 день	200мг/м2	200 мг/м2	400 мг/м2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30-60 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Этопозид**	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м2	200 мг/м2	800 мг/м2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Цитарабин**	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м2	400 мг/ м2	1600 мг/м2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Мелфалан**	- 1 день	140мг/м2	140 мг/м2	140 мг/м2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**

### Инфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Инфузия гемопоэтических стволовых клеток осуществляется в центральный венозный катетер с соблюдением принципов асептики и антисептики.

Временной интервал после окончания химиотерапии до инфузии ГСК не менее 24 ч.

Перед началом процедуры трансплантации врач обязан осмотреть криоконсервированные мешки, содержащие ГСК, убедиться в целостности упаковки и отсутствии повреждений, сравнить идентификационные данные, указанные на упаковке с данными пациента.

Для первого введения выбирают мешок с максимальной клеточностью. При манипуляциях с мешком запрещается использовать металлические предметы (зажимы, пинцеты и т.д.). При наличии нескольких пакетов криоконсервированных ГСК между инфузиями целесообразно делать перерывы. В ряде случаев допустимо введение ГСК в течение 2 дней (пожилые, ослабленные пациенты).

Криоконсервированные ГСК размораживают на водяной бане или программном размораживателе при температуре 37°C. После разморозки врач должен убедиться в том, что в мешке отсутствуют фрагменты льда или сгустки. После этого врач присоединяет мешок к системе для инфузии.

В ряде случаев перед введением лейкоконцентрата в центральный венозный катетер проводится премедикация, для которой используется промедол в стандартной дозировке.

Начальная скорость введения ГСК составляет 3-5 мл/мин (4-5 минут), после чего скорость можно увеличить до максимально возможной. Во время и после инфузий ГСК осуществляется мониторинг жизненно-важных показателей: АД, ЧСС, ЧД.

В случае развития гемолиза, инфузия следующего мешка приостанавливается до купирования осложнений.

После завершения инфузии ход ЦВК промывают натрия хлоридом\*\*.

Через 2 часа после завершения инфузии выполняют анализ крови биохимический общетерапевтический (оценка электролитов), оценивают цвет мочи для исключения гемолиза.

В истории болезни оформляется протокол операции, с указанием этапов введения ГСК, временных интервалов и состояния пациента.

На следующий день выполняется общий (клинический) анализ мочи.

## **Сопроводительная терапия при ауто-ТГСК**

### **Инфузионная терапия**

С целью уменьшения токсичности кондиционирования и профилактики синдрома лизиса опухоли всем пациентам проводится инфузионная терапия.

Основные принципы инфузионной терапии во время ауто-ТГСК:

- Все инфузии проводятся в центральный венозный катетер
- На этапе предтрансплантационного кондиционирования объем инфузионной терапии составляет 2-3 литра в сутки, после трансплантации объем инфузий должен составлять не менее 1,5 литров в сутки, водная нагрузка распределяется равномерно в течение суток.
- У пациентов на гемодиализе объем солевых растворов не должен превышать 1 литр в сутки, при этом калия хлорид\*\* назначается только при развитии гипокалиемии.
- Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки следует ежедневно взвешивать пациента, контролировать центральное венозное давление, артериальное давление, диурез и баланс жидкости.
- При развитии фебрильной лихорадки объем инфузионной терапии должен быть увеличен до 3-4 литров в сутки под контролем водного баланса.
- Регулярный контроль электролитов (калия, натрия, кальция, хлора, магния) необходим для коррекции инфузионной терапии, при выраженной гипокальциемии, гипомагниемии назначается внутривенное введение препаратов кальция, магния.
- Во время предтрансплантационного кондиционирования проводится гипоурикемическая терапия.
- Во время предтрансплантационного кондиционирования рекомендуется назначение мочегонных средств для форсированного диуреза.

### **Антисекреторная терапия**

В настоящее время с антисекреторной целью применяются два класса препаратов: ингибиторы протонного насоса(ИПН) и блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов [66,126]. ИПН могут назначаться в любое время суток, прием пищи не влияют на активность препаратов. Коррекции дозы при почечной недостаточности не требуется. При невозможности перорального приема ИПН вводятся внутривенно.

В настоящее время ИПН являются средством базисной терапии. Результаты рандомизированных сравнительных исследований свидетельствуют о высокой эффективности ИПН по сравнению с H<sub>2</sub>-блокаторами [130]. ИПН практически в 1,5 раза эффективнее H<sub>2</sub>-блокаторов в отношении эпителизации язвенного дефекта [129].

Пациентам во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, с профилактической целью также могут назначаться препараты из группы блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов.

## Антимикробная терапия

Применение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови по данным различных авторов приводит к развитию инфекционных осложнений более чем у 90% больных [162-166].

Основными факторами, определяющими развитие инфекций у иммунокомпрометированных больных, являются нейтропения (глубина, длительность и быстрота развития), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, наличие ЦВК.

Наиболее высокая частота инфекционных осложнений наблюдается у больных с длительностью нейтропении от 10 дней и более [166].

Клинические проявления инфекционного процесса у этой категории пациентов, особенно в период нейтропении, крайне скудные. Ранее лихорадка неясной этиологии (повышение температуры тела без каких-либо других проявлений инфекции) являлась наиболее частым проявлением фебрильной нейтропении ( $\approx 50\%$  случаев) [167].

Микробиологически и клинически доказанные инфекции встречались реже. К клинически доказанным инфекциям относят те, которые удается верифицировать с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Микробиологическим подтверждением наличия инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры.

В последнее время возможности по диагностике инфекционных осложнений существенно расширились как за счет внедрения новых и совершенствования ранее используемых методов, так и сокращения времени исследования в микробиологии благодаря введению в лабораторную практику автоматических анализаторов и новых технологий для идентификации микроорганизмов.

В первые сутки, как правило, единственным симптомом бывает лишь повышение температуры, а информацию о бактериемии или пневмонии у больных с нейтропенией удастся получить не раньше, чем на второй день инфекционного эпизода. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у больных с фебрильной нейтропенией 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 антибактериальных препаратов системного действия является относительным, поскольку их выбор определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей и их антибиотикочувствительностью.

Диагностические исследования, проводимые при лихорадке у пациентов с ЛМЗ в период ауто-ТГСК [147]

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

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от больных должны быть взяты незамедлительно. Особо следует подчеркнуть необходимость пристального внимания и проведения тщательных микробиологических исследований у больных, принимающих глюкокортикоиды, и у лиц пожилого возраста.

У этой группы пациентов септицемия может протекать без температуры, что бывает у 70% тяжелобольных в возрасте от 66 лет и старше, или лихорадка может быть лишь субфебрильной.

Таблица 9. Алгоритм диагностики инфекционных осложнений у больных с ЛМЗ в период ауто-ТГСК.

Показания	Исследование
Температура $\geq 38$ °С,	Взятие крови из периферической вены или из центральной вены в 2

впервые возникшая	флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена).
Температура $\geq 38$ °C в течение $\geq 5$ дней и нейтропения	Повторное взятие крови из периферической вены или из центральной вены для гемокультуры 1 раз в неделю. Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева. КТ органов грудной клетки. Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на микроорганизмы рода сальмонелла ( <i>Salmonella</i> spp.), на иерсинии ( <i>Yersinia</i> spp.), на патогенные кампилобактерии ( <i>Campylobacter jejuni/coli</i> ), на возбудитель диффициального клостридиоза ( <i>Clostridium difficile</i> ) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.
Температура $\geq 38$ °C, длительная, сохраняется после выхода из нейтропении	УЗИ брюшной полости.
Катетер-ассоциированная инфекция	Взятие крови из периферической вены и из центральной вены (ЦВК) одновременно для гемокультуры. При подтверждении необходимо удалить ЦВК.
Нейтропения более 10 дней	Определение антител к грибам рода аспергиллы ( <i>Aspergillus</i> spp.) в крови 2 раза в неделю.
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее $50 \diamond 109/л$ ).
Симптомы инфекции мочевыводящих путей Лейкоцитурия	Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева
Пневмония	КТ органов грудной клетки. Бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ). Цитологическое исследование лаважной жидкости. Определение антител к грибам рода аспергиллы ( <i>Aspergillus</i> spp.) в крови. Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ) в крови. Определение антител к хламидиям ( <i>Chlamydia</i> spp.) в крови
Симптомы менингита. Мозговая симптоматика на фоне фебрильной нейтропении. Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Спинномозговая пункция. Общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости, микроскопическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-аэробные условно-патогенные микроорганизмы,
Диарея	Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на на возбудитель диффициального клостридиоза ( <i>Clostridium difficile</i> ) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.
Парапроктит Трещина в области прямой кишки	Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на микроорганизмы рода сальмонелла ( <i>Salmonella</i> spp.), на иерсинии ( <i>Yersinia</i> spp.), на патогенные

	кампилобактерии ( <i>Campylobacter jejuni/coli</i> ), на возбудитель диффициального клостридиоза ( <i>Clostridium difficile</i> ) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам
Инфильтраты на коже	Биопсия. Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи. Микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого высыпных элементов кожи на чувствительность к антибактериальным и противогрибковым препаратам

### Ежедневный осмотр пациента

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

- Активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности.
- Ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта при нейтропении, особенно периодонта. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв.
- Осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб больного. При лечении глюкокортикоидами септикопиемические очаги могут быть и при нормальной температуре.
- 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 псевдомембранозного колита – это появление боли или "урчание" при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки).

### Микробиологическое исследование крови

Показания: температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  или наличие септикопиемических очагов на коже.

Кровь из вены берут до введения антибиотиков в два флакона (аэробы/анаэробы или аэробы/аэробы) одновременно из вены и из ЦВК или из разных вен; при перитоните или абдоминальной операции в два разных флакона (для аэробов и для анаэробов); при бактериальном эндокардите – 3 раза с интервалом 1-2 часа; при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию – одновременно из вены и из ЦВК во флаконы для автоматического бактериологического анализатора гемокультур (Bactek или другие автоматические анализаторы). На основании разницы во времени (2 часа и более) появления роста микроорганизмов можно предположить инфицирование венозного катетера. При катетер-ассоциированной инфекции положительная гемокультура из ЦВК опережает на 2 часа и более положительную гемокультуру из вены.

Взятие крови для микробиологического исследования следует проводить в период повышения температуры ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации культуральной среды микробами с кожи. Медсестра должна проводить взятие крови в перчатках и в маске; кожа больного в месте венепункции тщательно обрабатывается дезинфицирующим раствором (дезинфицирующий раствор должен высохнуть); после обработки кожи дезинфицирующим раствором не проводят повторную пальпацию вены для определения места венепункции.

Крайне важным является взятие достаточного количества крови для гемокультуры – за одно исследование у взрослых суммарно берут 20-30 мл крови в 2-3 флакона (по 10 мл каждый флакон).

Не направляют в лабораторию на исследование гемокультуру из ЦВК без гемокультуры из вены.

Нельзя флаконы с гемокультурой ставить в холодильник.

Выделение коагулазанегативных стафилококков (основную долю которых составляет *Staphylococcus epidermidis*) должно быть подтверждено двумя гемокультурами, поскольку высока вероятность контаминации этими микроорганизмами исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора). Это относится и к *Corynebacterium* spp. Повторное исследование проводится максимально близко по времени к первому исследованию.

### **Микробиологическое исследование крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера, при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию**

Показания:

- Гиперемия (инфильтрат) в месте установки катетера.
- Повышение температуры сопряжено с инфузиями в катетер.
- Плохая проходимость катетера (проблемы при промывании или заборе крови из катетера).
- Возникновение температуры  $>38^{\circ}\text{C}$  при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов  $>0,5 \times 10^9 / \text{л}$ ).
- Возникновение температуры  $>38^{\circ}\text{C}$  вне нейтропении (число гранулоцитов  $>0,5 \times 10^9 / \text{л}$ ) и наличие центрального венозного катетера, давность установки которого  $\geq 7$  дней.

Чаще всего катетер-ассоциированная инфекция развивается вне периода нейтропении или в период восстановления числа нейтрофилов.

При сохраняющейся температуре ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) посевы крови проводят каждые 4-5 дней.

### **Микробиологическое исследование центрального внутривенного катетера**

Катетер удаляют и направляют на исследование в бактериологическую лабораторию.

Показания:

- Подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию.
- Выделение дрожжевых или мицелиальных грибов из крови.
- Перевод больного из другого стационара с ЦВК.
- Восстановление числа гранулоцитов у больных сепсисом, обусловленным грамотрицательными бактериями.

Если больной переведен из другого стационара с ЦВК, то катетер удаляют в день поступления в другую клинику.

Для бактериологического исследования используется асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5-6 см. Удаленный отрезок катетера кладут в чашку Петри или другую стерильную емкость и сразу же доставляют в лабораторию для исследования. Хранение и последующее исследование удаленного катетера недопустимо.

Исследование проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым (подтверждает инфицирование катетера) при полуколичественном исследовании является выделение микроорганизмов в количестве  $\geq 15$  КОЕ, при количественном –  $\geq 10^3$  КОЕ/мл. Для постановки диагноза катетер-ассоциированной инфекции, кроме выделения микроорганизмов в диагностически значимых количествах при исследовании удаленного катетера, необходимо выделение того же микроорганизма из крови.

При появлении признаков воспаления и отделяемого в месте установки венозного катетера необходимо провести микробиологическое исследование отделяемого, а если эти изменения

сохраняются или приобретают хронический характер, выполнить исследование на наличие нетуберкулезных микобактерий.

Не проводят рутинное исследование всех удаленных катетеров.

### **Микробиологическое исследование мочи**

Показания:

- Симптомы инфекции мочевыводящих путей.
- Лейкоцитурия.
- Длительная лихорадка неясной этиологии.

Для исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи; доставку мочи в лабораторию проводят немедленно, максимально допустимое время с момента забора до доставки в лабораторию – 2 часа.

Микробиологическое исследование мочи, взятой из катетера Фоли, мочесборных мешков, не проводят из-за контаминации пластика. Исследование мочи в этих случаях проводят в день постановки мочевого катетера. Микробиологическое исследование удаленного катетера Фоли также не проводят.

Бактериурия является диагностически значимой, если выделен один микроорганизм в количестве  $\geq 10^3$  КОЕ/мл.

Если выделены два микроорганизма в количестве  $\geq 10^3$  КОЕ/мл, то микробиологическое исследование мочи повторяют на следующий день. Повторное выделение тех же микроорганизмов (за исключением бактерий, указанных в примечании) подтверждает инфекцию мочевыводящих путей.

Любое количество бактерий в моче, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря, является значимой бактериурией.

Бактериурию считают бессимптомной, если в двух последовательных образцах, взятых с интервалом более 24 часов, обнаруживается один и тот же патогенный микроорганизм в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл.

Наиболее частые возбудители инфекции мочевыводящих путей – это энтеробактерии, в составе которых преобладают *Escherichia coli*, далее *Staphylococcus saprophyticus* (чаще у молодых женщин), *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

При выделении из мочи коагулазанегативных стафилококков в монокультуре ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) проводят дополнительное исследование для идентификации *Staphylococcus saprophyticus*.

Высокое содержание *Staphylococcus epidermidis* ( $\geq 10^5$  КОЕ/мл) является диагностически значимым.

Неоднократное выделение из мочи *Candida spp.* у больных с фебрильной нейтропенией, не имеющих мочевого катетера, свидетельствует о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза.

Выделение из мочи таких микроорганизмов, как дифтероиды, стрептококки группы *viridans*, лактобактерии, коагулазанегативные стафилококки (исключение составляет *Staphylococcus saprophyticus*), свидетельствует о контаминации образцов мочи (кожа, влагалище).

### **Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости**

Показания:

- Симптомы менингита.
- "Мозговая" симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении.
- Обнаружение очага (очагов) в головном мозге при КТ или МРТ.

Доставка материала в лабораторию должна быть немедленной в стерильной пробирке или в

шприце с закрытым наконечником.

Не помещают образцы СМЖ в холодильник.

Для полного исследования (бактерии, грибы, антигены) необходимо 2 мл СМЖ. Минимальное количество жидкости, необходимое для микробиологического исследования, составляет 0,5-1 мл.

Не направляют в лабораторию образец СМЖ, полученный в первой пробирке пункции, поскольку имеется высокая вероятность контаминации образца микроорганизмами с кожи и, вполне определенно, будут возникать проблемы в интерпретации результатов исследования в случае выделения коагулозанегативных стафилококков. Первый образец СМЖ может быть использован для цитологического исследования.

СМЖ исследуют на бактерии (микроскопия, посев, определение антигенов), микобактерии (микроскопия, определение ДНК микобактерий), вирусы (определение ДНК вирусов герпетической группы, ЦМВ), грибы (микроскопия, посев, антигены), определяют антигены *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp. – при наличии инвазивного аспергиллеза легких или придаточных пазух носа, при необходимости – антигены бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, стрептококки группы В – *Streptococcus agalactiae*). У больных, имеющих очаги в головном мозге и выраженный иммунодефицит (при длительной нейтропении), следует определять СМЖ ДНК *Toxoplasma gondii* (ПЦР).

### **Микробиологическое исследование кала**

Показание – диарея.

Во всех случаях следует провести тест на токсин *Clostridium difficile*.

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, аденовирусы). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida* spp. При количественном исследовании кала следует обращать внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих БЛРС или карбапенемазы. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отсутствием положительной гемокультуры эти микроорганизмы могут быть причиной инфекции.

Исследование на дисбактериоз кишечника у больных без диареи относится к исследованиям, которые приняты лишь в России, оно трудоемко и малоинформативно, особенно у больных вне нейтропении.

### **Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки ротоглотки**

Показание – наличие признаков стоматита.

При нейтропении обращают внимание на выделение *Candida* spp., грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa* или *Stenotrophomonas maltophilia*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих БЛРС или карбапенемазы.

Следует помнить, что такие бактерии, как *Enterococcus* spp. и стрептококки группы *viridans*, являются нормальными представителями микрофлоры ротоглотки. На основании выделения этих бактерий не следует добавлять ванкомицин при фебрильной нейтропении в отсутствие признаков мукозита.

Дрожжевые грибы рода *Candida* обнаруживают у 30% здоровых людей.

### **Микробиологическое исследование материала со слизистой оболочки пищевода**

Показания – боль по ходу пищевода.

Выполняется эзофагоскопия (число тромбоцитов должно быть не менее  $50 \times 10^9$  /л).

Проводится соскоб со слизистой пищевода (браш-методом при нейтропении) или биопсия (вне нейтропении).

Исследуют образцы в микробиологической (бактерии, грибы), вирусологической (ДНК вируса простого герпеса, ЦМВ) и гистологической лаборатории.

### **Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки прямой кишки**

Показания:

- Воспаление или повреждение слизистой (трещина, парапроктит и др.) прямой кишки.
- У больных с фебрильной нейтропенией более 3-4 дней.

На основании выделенных микроорганизмов может быть проведена коррекция антимикробной терапии при сохраняющейся фебрильной нейтропении в случаях отсутствия диагностически значимых результатов исследований из клинически значимых образцов.

Обращают внимание, прежде всего на выделение полирезистентных грамотрицательных бактерий – *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС или карбапенемаз.

### **Микробиологическое исследование со слизистой оболочки носовых ходов**

Показания – наличие некроза слизистой оболочки носового хода.

Исследование проводят только на плесневые (мицелиальные) грибы.

Рутинное исследование материала, взятого из носоглотки, ротоглотки, прямой кишки, а также посев мочи в отсутствие признаков поражения не представляет большой клинической ценности.

### **Микробиологическое исследование биоптатов кожи**

Показания – наличие септикопиемических очагов (инфильтраты в толще кожи – в дерме – любых размеров, болезненные при пальпации, возникшие при лихорадке) или других образований на коже.

Проводят биопсию тех образований, давность которых составляет 1-2 суток. Биопсию проводят с захватом дермы.

Проводят гистологическое и микробиологическое исследование на наличие бактерий, включая микобактерии, и грибов. Кроме культурального исследования проводят микроскопию всех образцов (окраска по Граму, Цилю-Нильсену, калькофлюором белым).

### **Компьютерная томография легких**

Показания:

- Лихорадка неясной этиологии  $\geq 5$  дней в период нейтропении при нормальной физикальной картине в легких.
- Контроль выявленных изменений в легких (первое контрольное исследование проводят через 7 дней от момента диагностики пневмонии и начала антибактериальной или противогрибковой терапии, далее – по мере необходимости).

КТ легких следует проводить без предварительной рентгенографии грудной клетки.

КТ легких при лихорадке в период нейтропении проводят независимо от аускультативной картины легких.

Рентгенография органов грудной клетки при нейтропении малоинформативна. С ее помощью нельзя своевременно диагностировать инвазивный аспергиллез, интерстициальные поражения легких (вирусные, грибковые). У больных с нейтропенией этот вид исследования, направленный

на поиск инфекционного процесса в легких, необходимо исключить.

### **Бронхоальвеолярный лаваж**

Показания: изменения в легких по данным КТ.

Перечень диагностических тестов:

- Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ):
- Цитология мазков.
- Микроскопия мазков (окраска по Граму, Цилю-Нильсену).
- Флюоресцентная микроскопия на грибы с калькофлуором белым.
- Микробиологическое исследование (посев) на бактерии, включая нокардии, и грибы (обязательно на мицелиальные – посев на среду Чапека).
- Микробиологическое исследование (посев) на *Legionella* spp.
- Исследование на микобактерии (ПЦР).
- Флюоресцентная микроскопия на *Pneumocystis jiroveci*.
- Определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* (ПЦР).
- Определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в жидкости БАЛ.
- Определение антигена *Legionella pneumophila* в моче.
- Определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* в жидкости БАЛ.
- Определение ДНК вирусов (ЦМВ, вирусов гриппа, парагриппа, респираторного синтициального вируса, коронавирусов, метапневмовируса человека, герпесвируса человека 6 типа) в жидкости БАЛ (ПЦР).
- Определение антигенов грибов
- Антиген *Aspergillus* (галактоманнан)
- Обнаружение антигена *Aspergillus* включено в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза.

Образцы для исследования:

- кровь;
- жидкость БАЛ;
- СМЖ.

Результат определения антигена *Aspergillus* считают положительным в крови при индексе оптической плотности  $\geq 0,5$ , в жидкости БАЛ  $\geq 1,0$ , в СМЖ  $\geq 0,5$ .

Проводят определение антигена *Aspergillus* у больных с клиническими признаками (или факторами риска) возможного инвазивного микоза.

### **Определение антигена *Aspergillus***

Определение антигена *Aspergillus* (галактоманнана) показано реципиентам аутологичных стволовых клеток крови при подозрении у них инвазивного аспергиллеза на основании изменений в легких на КТ и наличия факторов риска, индуцирующих развитие инвазивного аспергиллеза (нейтропения от 10 дней и более, прием глюкокортикоидов, терапия флударабином или алемтузумабом).

В этих случаях проводят однократное определение антигена *Aspergillus* в жидкости БАЛ или, если у больного нейтропения (гранулоцитов  $<0,5 \times 10^9 /л$ ), определяют антиген *Aspergillus* в 2-3 образцах крови (не в одном!), взятых в течение суток или течение 2 дней.

Исследование антигена *Aspergillus* проводят до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов.

У категории больных (при лимфомах, множественной миеломе, у реципиентов аутологичных стволовых клеток крови) вероятность развития инвазивного аспергиллеза составляет 1-5%.

### **Антиген *Candida* (маннан) и антитела к *Candida* (антиманнан)**

Образец для исследования – кровь.

Результат определения считается положительным при следующих значениях:

- антиген *Candida* (маннан):  $\geq 125$  пг/мл;
- антитела к *Candida* (антиманнан):  $\geq 10$  МЕ.

Показания к проведению исследования:

- множественные очаги в печени и/или селезенке (подозрение на гепатолиенальный кандидоз);
- предполагаемый инвазивный кандидоз.

Чувствительность и специфичность исследования составляют около 50-60%. Интерпретация результатов должна быть осторожной, поскольку высока частота ложноположительных результатов. У больных с колонизацией слизистых оболочек кандидами выявляются положительные результаты определения антиманнана.

### **Антиген *Cryptococcus* (глюкуронооксиломаннан)**

Обнаружение антигена *Cryptococcus* (глюкуронооксиломаннана) включено в критерии диагностики инвазивного криптококкоза.

Образцы для исследования:

- кровь;
- жидкость БАЛ;
- СМЖ;
- моча.

Высокой чувствительностью и специфичностью обладает латекс-тест (анализ качественный – положительный или отрицательный).

Показания к определению антигена *Cryptococcus* (глюкуронооксиломаннан):

- исследование всех первых образцов СМЖ при симптомах инфекции ЦНС у больных опухолями системы крови;
- исследование второго образца спинномозговой жидкости при некупируемой инфекции ЦНС;
- исследование антигена *Cryptococcus* (глюкуронооксиломаннан) в крови в случае предполагаемой криптококковой инфекции.

Криптококкоз развивается, прежде всего, у больных с Т-клеточным иммунодефицитом (лимфома, хронический лимфолейкоз). Группу риска составляют больные, которые получают лечение глюкокортикоидами, флударабином, алемтузумабом, циклоспорином.

### **Исследование крови на антитела к *Mycoplasma pneumoniae* (IgM, IgG), *Chlamydia pneumoniae* (IgM, IgG) в крови**

Показания – пневмония.

При положительных результатах определения IgG и наличии лихорадки исследование повторяют через 10-14 дней.

### **МРТ головного мозга**

Показания – появление неврологической симптоматики, симптомов менингита. Развитие на

фоне фебрильной нейтропении мозговой симптоматики.

При выявлении очага (очагов) в веществе головного мозга необходимо выполнение люмбальной пункции с последующими цитологическим и микробиологическими исследованиями.

### **Ультразвуковое исследование или компьютерная томография органов брюшной полости**

Показания – сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°C) при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов  $> 0,5 \times 10^9$  /л).

УЗИ и КТ при гепатолиенальном кандидозе не являются взаимоисключающими диагностическими процедурами. У части больных очаги в печени и/или селезенке могут быть обнаружены только при УЗИ, у других – только при КТ. Наибольшее диагностическое значение имеет МРТ печени и селезенки.

При диагностике гепатолиенального кандидоза контрольное исследование проводят не ранее чем через 3-4 недели терапии системными противогрибковыми препаратами ввиду крайне медленной регрессии очагов.

Оценивать состояние очагов (размеры, плотность) в печени и селезенке необходимо всегда при числе гранулоцитов  $> 0,5 \times 10^9$  /л. Проведение исследования в период нейтропении дает ложную информацию о меньшем размере очагов.

### **Дополнительные исследования**

В случае внезапно развившейся нейтропении или тромбоцитопении либо длительно существующей необъяснимой нейтропении или тромбоцитопении необходимо провести исследования на ЦМВ (определение ДНК ЦМВ в крови), особенно у больных лимфопролиферативными заболеваниями, а также у пациентов, длительно принимавших глюкокортикоиды.

При тяжелой инфекции, особенно при бактериемии, может изменяться содержание С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и прокальцитонина. Однако повышение этих маркеров происходит не всегда, особенно при вирусной или грибковой инфекции. Обнаружение биологически активных соединений в крови или повышение их уровня не является основанием для назначения антимикробных препаратов или изменения терапии инфекционных осложнений при стабильной клинической ситуации в период нейтропении. Не следует определять прокальцитонин и другие маркеры в первые часы повышения температуры, так как в любом случае при фебрильной нейтропении будет назначен антибиотик, и значения прокальцитонина не влияют на выбор антимикробного препарата.

### **Профилактика инфекционных осложнений**

#### **Противогрибковая профилактика [147]**

Проводится пациентам с отягощенным анамнезом (острый диссеминированный кандидоз, хронический диссеминированный кандидоз, мукомикоз или инвазивный аспергиллез).

Назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза.

Пациенты с наличием в анамнезе острого или хронического диссеминированного кандидоза (обычно один препарат из перечня):

- Флуконазол\*\*, по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.
- Микафунгин\*\*, по 50 мг в сутки внутривенно.
- #Анидулафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.

Пациенты с наличием в анамнезе инвазивного аспергиллеза (обычно один препарат из перечня):

- Вориконазол\*\*, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (в таблетках, натошак) или 3-4 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно.
- Позаконазол\*\* (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).
- Итраконазол (суспензия), по 5 мг/кг 2 раза в сутки внутрь (натошак).

Пациенты с наличием в анамнезе мукомикоза:

### **Противовирусная профилактика [168]**

Показана пациентам, имеющим отягощенный анамнез (частые, рецидивирующие эпизоды герпетических инфекций).

Проводится пероральная профилактика G05AB противовирусных препаратов (например, #валацикловиром в дозе 500 мг 2 раза в сутки) с момента начала предтрансплантационного кондиционирования.

### **Профилактика пневмоцистной пневмонии [147, 169]**

Показания:

- Терапия глюкокортикоидами.
- Лечение препаратами, приводящими к снижению числа лимфоцитов CD4.
- Пациенты, имеющие в анамнезе пневмоцистную пневмонию.

Назначают один из следующих препаратов:

- Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]\*\* назначают по 480 мг ежедневно.
- #Дапсон, 100 мг внутрь ежедневно.

Препараты применяют в период цитостатической терапии и в течение всего периода нейтропении.

Использование ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм]\*\* одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*.

Пациенты, инфицированные *Pneumocystis jiroveci*, не должны находиться в одной палате с другими иммунокомпрометированными больными.

### **Иммуноглобулин человека нормальный\*\***

У пациентов после ауто-ТГСК развивается вторичный иммунодефицит. Для коррекции гипогаммаглобулинемии применяют препараты человеческого иммуноглобулина. Человеческий иммуноглобулин, восполняя дефицит антител, снижает риск развития инфекций у больных со вторичным иммунодефицитом.

До выхода больного из МТА рекомендовано введение препарата внутривенно капельно в дозе 0,4 г/кг еженедельно. При тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях рекомендовано 0,4-1 г/кг ежедневно в течение 1-4 дней. Перед введением препарат следует согреть до комнатной температуры или температуры тела. Начальная скорость инфузии – 30 кап/мин (1,65 мл/мин), через 10 мин скорость увеличивают до 40 кап/мин (2,2 мл/мин).

Лабораторный и инструментальный мониторинг в раннем посттрансплантационном периоде

Всем пациентам в раннем посттрансплантационном периоде регулярно проводится общий (клинический) анализ крови (с целью коррекции анемии и тромбоцитопении), анализ крови биохимический общетерапевтический (с целью коррекции электролитов, гипоальбуминемии), коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) с целью контроля гемостаза,

общий (клинический) анализ мочи, регистрация электрокардиограммы и др. методы исследования при необходимости, включая КТ органов грудной клетки, МРТ головного мозга, холтеровское мониторирование сердечного ритма.

Частота исследования данных показателей может изменяться в зависимости от конкретной клинической ситуации.

- Общий (клинический) анализ крови 1 раз в 2-3 дня.
- Анализ крови биохимический общетерапевтический 1 раз в 2-3 дня.
- Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) 1 раз в 3-4 дня.
- Исследование уровня глюкозы в крови 1 раз в 3-4 дня.
- Общий (клинический) анализ мочи – еженедельно.
- Регистрация электрокардиограммы – еженедельно.

### **Нутритивная терапия**

Высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК, длительный период гранулоцитопении, инфекционные осложнения, продолжительный период нахождения в стационаре – основные причины, приводящие к снижению поступления питательных веществ в организм и как следствие общей слабости, снижению физической активности, значимому уменьшению массы тела.

Недостаточным следует считать питание, при котором пациент не может сам обеспечить поступление более чем 60% от своих энергетических потребностей в течение 1-2 недель [170, 171].

По данным ESPEN от 46 до 88% больных онкологического профиля в процессе противоопухолевого лечения требуют дополнительной нутритивной поддержке [171, 172].

Нутритивная поддержка – это способ обеспечения полноценного питания больных с использованием специальных средств, максимально сбалансированных в количественном и качественном соотношении. Нутритивная поддержка необходима не только для поддержания метаболических резервов организма, но и для повышения его устойчивости к проводимой терапии [170,173].

Цели нутритивной поддержки [170,171]:

- Поддержание оптимальной массы тела.
- Предотвращение или коррекция дефицита макро- и микронутриентов.
- Повышение переносимости высокодозной ХТ.
- Снижение выраженности побочных эффектов ХТ.
- Повышение качества жизни.

### **Показания к нутритивной поддержке**

Скрининг недостаточности питания должен проводиться на протяжении всего периода лечения. Для диагностики степени недостаточности питания предложено много критериев, основными из которых являются:

- индекс массы тела <20 кг/м<sup>2</sup>;
- темп потери массы тела;
- гипопроteinемия <60 г/л или гипоальбуминемия <30 г/л.;
- невозможность адекватного энтерального питания;
- побочные проявления высокодозной химиотерапии:
  - тошнота,
  - рвота,
  - потеря аппетита,
  - дисфагия,
  - мукозиты различной степени тяжести,

- нарушения вкуса и обоняния,
- некротическая энтеропатия средней и тяжелой степени.

Своевременное выявление пациентов из группы нутритивного риска позволяет защитить пациента от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии. Для первичного скрининга можно использовать хорошо зарекомендовавшие себя шкалы, такие как NRS-2002, ИНР (индекс нарушения питания по Vuzby G.P.), бальную шкалу А.Б.В.Г. (ESMO, 2008), индекс массы тела по Кетле и другие [170-172].

В том случае, если проведение энтерального питания невозможно или неэффективно, необходимо назначать парентеральное питание [174]. Доставка белка должна быть не менее 1 г/кг/сут, однако при возможности нужно стремиться к 1,5 г/кг/сут.

У больных с сопутствующей хронической почечной недостаточностью белковое обеспечение не должно превышать 1-1,2 г/кг/сут. Энергетическое обеспечение больного с онкологическим заболеванием следует поддерживать на уровне 25-30 ккал/кг/сут [170,171].

### **Виды нутритивной поддержки [170,171,173]**

Выделяют три вида нутритивной поддержки:

- дополнение к пероральному питанию (сипинг) – пероральный прием лечебного (специализированного) питания маленькими глотками;
- энтеральное питание – возможно через назогастральный/назоинтестинальный зонд или через стому (чрескожную, эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную);
- парентеральное питание.

Энтеральное питание является предпочтительным способом нутритивной поддержки за счет его физиологичности, способности поддерживать функцию кишечника, уменьшать гиперметаболический ответ на повреждение, уменьшать транслокацию бактерий и токсинов из кишечника.

Энтеральное питание может проводиться при наличии хотя бы частичной функции ЖКТ. Отсутствие выслушиваемой перистальтики не является противопоказанием для энтерального питания.

Классификация смесей для энтерального питания [170]

- полимерные: состоят из неизменных белков, жиров и углеводов;
- олигомерные (полуэлементные): состоят из расщепленных белков и простых углеводов и содержат масла среднецепочечных триглицеридов;
- смеси для определенных состояний, изготовленные с учетом потребностей конкретного пациента, страдающего тем или иным заболеванием (сахарный диабет, заболевания почек, печени, легких).

Противопоказания к энтеральному питанию [170,172]

- механическая кишечная непроходимость;
- выраженная тошнота и рвота, не купирующаяся антиэметической терапией;
- гипоксия (раО<sub>2</sub> 70 мм рт. ст.).

Показанием к парентеральному питанию является невозможность адекватного энтерального питания более 3 суток [171]. В зависимости от продолжительности парентеральное питание подразделяется на:

- краткосрочное ПП (10-15 суток):
- острый и тяжелый мукозит, илеус, некупируемая рвота;
- длительное (более 30 суток):
- тяжелая мальабсорбция;
- подострый или хронический энтерит;

- тяжелая энтеропатия [170,175].

Необходимые организму нутриенты вводятся непосредственно в кровь. Основными составляющими парентерального питания являются:

- источники энергии: 10-20% растворы углеводов, жировые эмульсии;
- источники пластического материала: растворы кристаллических аминокислот;
- поливитаминовые комплексы для парентерального введения: – препараты водорастворимых витаминов; – препараты жирорастворимых витаминов; – препараты водо- и жирорастворимых витаминов; – комплексы микроэлементов для парентерального введения [171].

Системы парентерального питания [170, 173]

- "модульная" – использование флаконов с аминокислотами, глюкозой, жировыми эмульсиями; (главным недостатком данного метода является различная скорость введения препаратов);

- система "все в одном" предполагает использование двух- и трехкомпонентных контейнеров с подобранным необходимым количеством и метаболически верным соотношением аминокислот, глюкозы, липидов и электролитов.

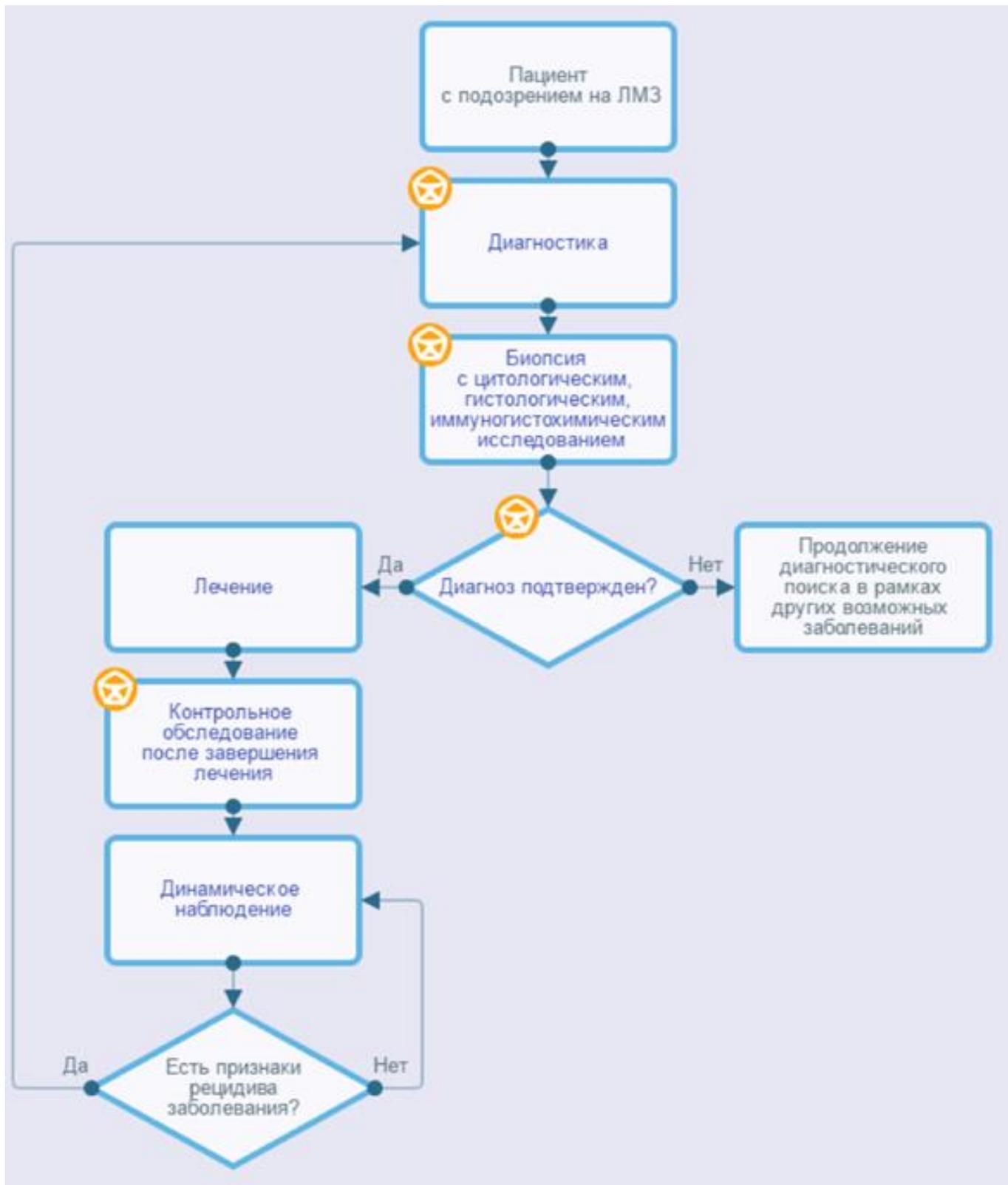
Противопоказания к парентеральному питанию [170,173]

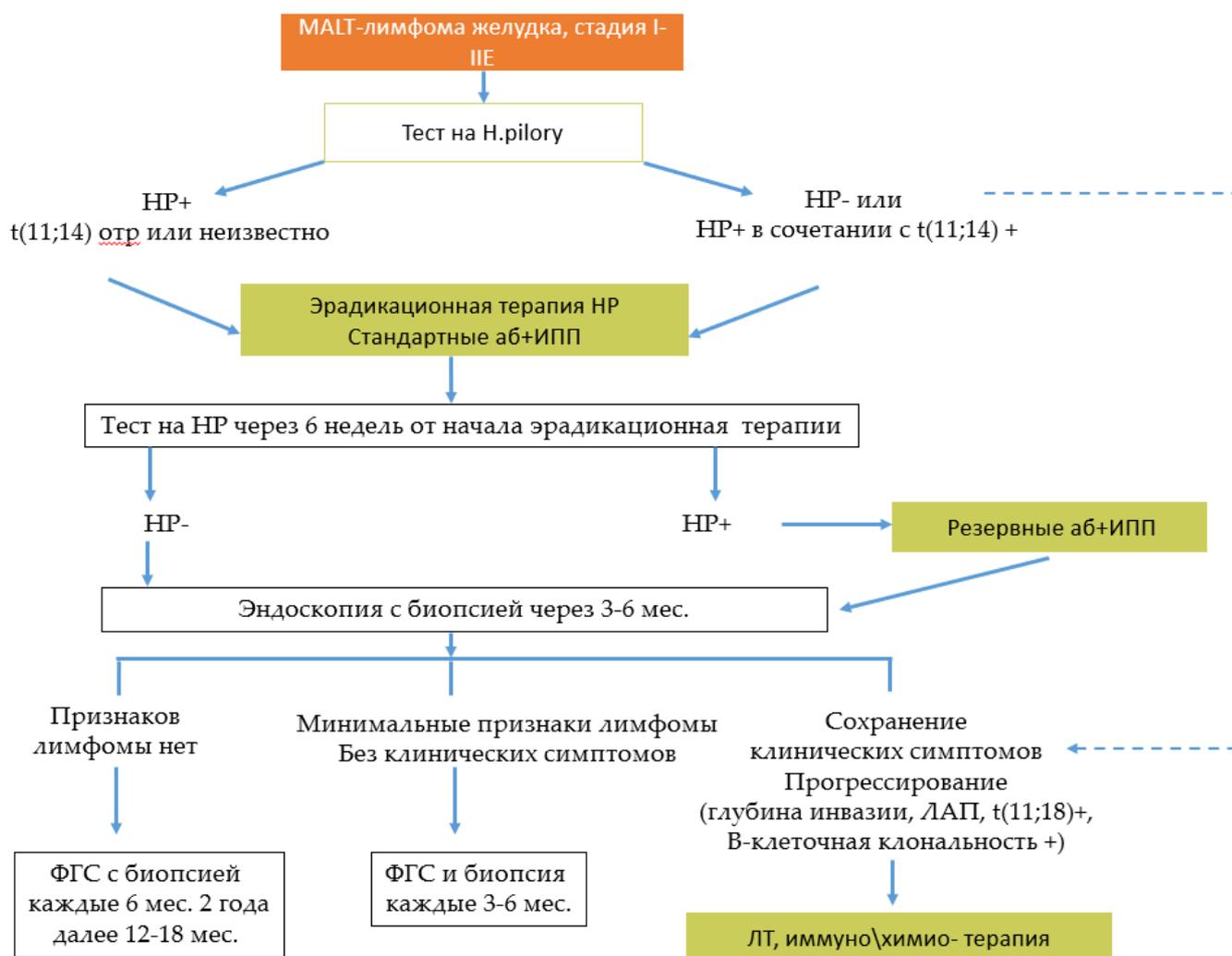
- возможность энтерального питания;
- невозможность обеспечения адекватного сосудистого доступа;
- отсутствие признаков белково-энергетической недостаточности;
- гипоксия (раО<sub>2</sub> 70 мм рт. ст., сывороточный лактат >3 ммоль/л);
- анурия или гипергидратация без диализа.

Смешанное питание [170, 172]

Энтеральное и парентеральное питание может назначаться пациентам одновременно при недостаточной эффективности одного из этих методов (не позволяющем обеспечить более 60% от потребности в энергии).

### Алгоритмы действий врача





## Приложение В

## Информация для пациента

Лимфомы – это опухоли из лимфоидных клеток. Лимфома – не одна болезнь, это большая группа, включающая более 30 разных заболеваний, которые отличаются друг от друга по своим проявлениям, по течению, по ответу на лечение. Главное, что надо понимать – то, что лимфомы ведут себя и лечатся совершенно по-разному. Поэтому просто слово "лимфома" ни о чем не говорит – чтобы понимать, как лечить, надо знать конкретный вариант лимфомы.

Самый частый симптом лимфомы – это увеличение лимфоузлов. Однако этот симптом не единственный и даже не обязательный – поскольку лимфомы могут возникать в любом органе. Поэтому симптомы лимфомы могут быть очень разнообразными, практически любыми.

Часто при лимфоме выявляют сразу распространенную стадию заболевания. Это связано с тем, что лимфоидные клетки циркулируют по всему организму с током крови и лимфы. Однако то, что большинство лимфом диагностируются в распространенных стадиях, не означает плохого прогноза. Лимфомы поддаются терапии значительно лучше многих других опухолей, и многие варианты лимфомы сегодня можно вылечить полностью.

Течение неходжкинских лимфом также бывает разным. Некоторые текут длительно, годами и десятилетиями, и даже не требуют лечения. Другие характеризуются более агрессивным течением. По клиническому течению неходжкинские лимфомы подразделяются на агрессивные и

вялотекущие.

Некоторые лимфомы часто сопровождаются вовлечением костного мозга и крови, это не столь принципиально. Важнее, из каких клеток лимфома произошла, и какие поломки они несут.

Лимфомы маргинальной зоны также относятся к группе вялотекущих лимфом. Они подразделяются на три категории в зависимости от того, где локализуется лимфома.

К первой группе относятся лимфомы, возникающие из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми (Mucose-Associated Lymphoid Tissue). Они часто называются MALT-лимфомы или мальтомы. Все поверхности, все слизистые, посредством которых человек контактирует с внешней средой (выстилка дыхательных путей, легких, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, половых путей, эпителий глаз) содержат лимфоидную ткань. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми, защищает нас от многочисленных бактерий. Некоторые привычные возбудители настолько трудно уничтожить, что они сохраняются в данном месте (например, в желудке или в кишечнике) очень длительно – годами. Сегодня мы знаем, что *Helicobacter pylori*, – бактерия, обитающая в желудке и являющаяся ведущей причиной язв желудка, может приводит к развитию лимфом желудка. *Chlamydia psittaci* может вызывать MALT-лимфомы орбиты. Инфекция, вызванная *Borrelia burgdorferi* ассоциируется с MALT-лимфомами кожи, *Campylobacter jejuni* с MALT-лимфомами тонкой кишки. Лимфоидная ткань типа MALT может образовываться заново практически во всех органах у взрослого человека. Поэтому MALT-лимфомы могут возникнуть в любом органе. Чаще всего они возникают в желудочно-кишечном тракте, в глазах, в щитовидной железе, в слюнных железах, в коже. Многие люди, у которых развиваются такие лимфомы, имеют аутоиммунные болезни.

Ко второй группе лимфом маргинальной зоны относятся лимфомы, растущие в лимфатических узлах. От других нодальных лимфом они отличаются тем, как выглядят под микроскопом, молекулярными признаками.

Наконец, третий вариант лимфомы маргинальной зоны возникает в селезенке. Селезеночная лимфома маргинальной зоны имеет очень характерные признаки.

Лимфомы маргинальной зоны обычно имеют благоприятный прогноз.

Приложение Г1-ГН

### **Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

Приложение Г1

### **Шкала оценки общего состояния пациента восточной объединенной онкологической группы (ECOG)**

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;5(6):649-65 [176]

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 пациента

Приложение Г2

**Шкала KHORANA для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию**

Оригинальное название:

Источник: Development and Validation of a predictive model for chemotherapy associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902-4907 [177]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

**Содержание и интерпретация:**

ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ	ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ
Локализация опухоли	2
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	1
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии $\geq 350\ 000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии $> 11\ 000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела выше $35\ \text{кг}/\text{м}^2$ ) и выше	1
	Риск развития ВТЭО за 2-5 мес. (%)
Высокий риск, сумма баллов $\geq 3$	6,7-7,1
Средний риск, сумма баллов 1-2	1,8-2
Низкий риск, сумма баллов 0	0,3-0,8

Новые, изданные в 2020-2023 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.

Интернет-ссылка:

[http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie\\_rekomendacii\\_protokoly\\_lechenija/54](http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54).



Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.