

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Под редакцией
Е. Н. Паровичниковой,
Г. М. Галстяна



**СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ
ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ
СИСТЕМЫ КРОВИ.
ПРАКТИЧЕСКОЕ
РУКОВОДСТВО**



СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ. ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Под редакцией
Е. Н. Паровичниковой,
Г. М. Галстяна



ББК 53.5:54.11
УДК 616.15+616.08
С64

Научные редакторы:

доктор медицинских наук Е. Н. Паровичникова, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России;
доктор медицинских наук Г. М. Галстян, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Ответственный редактор:

кандидат медицинских наук Л. С. Аль-Ради, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство. Под ред. Е. Н. Паровичниковой и Г. М. Галстяна. – М.: Практика, 2024. – 512 с.

С64 Сопроводительная терапия – неотъемлемая составная часть успешного лечения заболеваний системы крови, поскольку только профилактика, своевременная диагностика и адекватная терапия осложнений, возникших как вследствие самого заболевания системы крови, так и его лечения, позволяют добиться желаемого результата – ремиссии гематологического заболевания или даже полного выздоровления.

В книге представлены тактика и основные принципы диагностики, профилактики и сопроводительной терапии наиболее часто возникающих состояний и осложнений при лечении заболеваний системы крови

Представленные в этой книге принципы и подходы к сопроводительной терапии гематологических заболеваний отражают многолетний опыт работы клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Книга предназначена для студентов вузов, клинических ординаторов и аспирантов, терапевтов, гематологов, химиотерапевтов, реаниматологов, врачей клинической лабораторной диагностики, организаторов здравоохранения.

© ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 2024 (текст)
© Издательский дом «Практика», 2024 (оформление)

ISBN 978-5-89816-202-3

Содержание

Авторы	9
Сокращения и единицы измерения	14
Введение	19
Часть I. Профилактика, диагностика и лечение осложнений, связанных с терапией гематологических заболеваний	21
<i>Л. П. Менделеева, М. В. Соловьев, М. В. Соловьева</i>	
Глава 1. Профилактика и лечение тошноты и рвоты у пациентов с гематологическими заболеваниями	23
<i>В. В. Троицкая, Е. Н. Паровичникова, Г. М. Галстян, Т. В. Гапонова</i>	
Глава 2. Гиперлейкоцитоз, профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли у пациентов с гематологическими заболеваниями	35
Часть II. Профилактика, диагностика и лечение инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями	59
<i>Г. А. Клясова</i>	
Глава 3. Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями	61
<i>Г. А. Клясова, С. В. Штыркова</i>	
Глава 4. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями	69
<i>Г. А. Клясова, А. О. Мальчикова</i>	
Глава 5. Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами, у пациентов с гематологическими заболеваниями	97
<i>Г. А. Клясова</i>	
Глава 6. Герпесвирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями	129
<i>С. В. Штыркова, Г. А. Клясова, К. И. Данишян</i>	
Глава 7. Периаанальные инфекционные осложнения у пациентов с гематологическими заболеваниями	135
Часть III. Профилактика, диагностика и лечение геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями	143
<i>Н. И. Зозуля, С. А. Васильев, А. Л. Меликян, А. В. Кохно</i>	
Глава 8. Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений при гематологических заболеваниях	145

<i>С. А. Махиня, Г. Г. Ходжаев</i> Глава 9. Терапия аномальных маточных кровотечений при гематологических заболеваниях	157
<i>В. Е. Мамонов</i> Глава 10. Внутрочерепные кровоизлияния у пациентов с гематологическими заболеваниями — тактика нейрохирургического лечения	165
<i>Н. И. Зозуля, С. А. Васильев, О. В. Марголин, А. Л. Меликян, Е. И. Пустовая, М. А. Соколова, И. Н. Суборцева</i> Глава 11. Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений при гематологических заболеваниях	173
Часть IV. Профилактика, диагностика и лечение поражений костной системы у пациентов с гематологическими заболеваниями	199
<i>Л. П. Менделеева, М. В. Соловьев, М. В. Соловьева</i> Глава 12. Препараты, улучшающие метаболизм костной ткани у пациентов с гематологическими заболеваниями	201
<i>В. Е. Мамонов</i> Глава 13. Профилактика, диагностика и лечение асептических остеонекрозов у пациентов с гематологическими заболеваниями	207
<i>В. Е. Мамонов, Т. Ю. Полянская</i> Глава 14. Диагностика и лечение патологических переломов у пациентов с гематологическими заболеваниями	215
Часть V. Сопроводительная терапия у пациентов с гематологическими заболеваниями	233
<i>О. К. Левченко, Г. М. Галстян</i> Глава 15. Диагностика и лечение болевого синдрома в гематологии	235
<i>С. В. Модел, В. В. Троицкая</i> Глава 16. Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями	247
<i>Л. С. Бирюкова</i> Глава 17. Диагностика и лечение почечной недостаточности в гематологии	263
<i>С. Ю. Федорова</i> Глава 18. Диагностика и лечение неврологических осложнений при гематологических заболеваниях	293
<i>Д. Э. Выборных</i> Глава 19. Диагностика и лечение психических расстройств у пациентов с гематологическими заболеваниями	311

*Л. П. Менделеева, М. В. Соловьев, М. В. Соловьева, Е. И. Дорохина,
Л. С. Аль-Ради, Т. Н. Моисеева, А. Н. Соколов*

Глава 20. Сопроводительная терапия при введении
моноклональных антител у пациентов с гематологическими
заболеваниями 317

*О. А. Алешина, Л. С. Аль-Ради, В. В. Троицкая, М. В. Соловьев,
В. Е. Мамонов, Д. Э. Выборных*

Глава 21. Особенности сопроводительной терапии
при назначении глюкокортикоидов пациентам
с гематологическими заболеваниями 339

**Часть VI. Инструментальные методы диагностики и лечения
у пациентов с гематологическими заболеваниями 361**

В. В. Троицкая, А. Н. Соколов

Глава 22. Протоколы выполнения аспирационного
и биопсийного исследования костного мозга 363

Г. М. Галстян

Глава 23. Протокол выполнения спинномозговой пункции
у пациентов с гематологическими заболеваниями 375

Д. В. Камельских, В. П. Демидов, К. В. Шайдунова, Т. В. Гапонова

Глава 24. Трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов
у взрослых пациентов с гематологическими заболеваниями 387

И. М. Накастоев, М. А. Теляшов, Т. В. Гапонова

Глава 25. Экстракорпоральная гемокоррекция при заболеваниях
системы крови 407

*К. И. Данишян, О. А. Соболева, Л. С. Аль-Ради, Т. Н. Моисеева,
Н. В. Прасолов, А. В. Кохно*

Глава 26. Спленэктомия у пациентов с гематологическими
заболеваниями 421

**Часть VII. Лечение пациентов с гематологическими заболеваниями
в отделении реанимации и интенсивной терапии 433**

Г. М. Галстян, П. М. Макарова, В. А. Новиков

Глава 27. Диагностика и лечение септического шока и острой
дыхательной недостаточности у пациентов с гематологическими
заболеваниями 435

Е. Н. Паровичникова, Г. М. Галстян, В. А. Новиков, И. Э. Костина

Глава 28. Поражения легких при гематологических заболеваниях 455

М. В. Спирин, Г. М. Галстян

Глава 29. Алгоритм обеспечения сосудистого доступа
в гематологии 487

Г. М. Галстян

Глава 30. Инфузионная терапия у пациентов
с гематологическими заболеваниями

495

Г. М. Галстян

Глава 31. Парентеральное питание у пациентов
с гематологическими заболеваниями

501

Авторы

Алешина Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Аль-Ради Любовь Саттаровна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Бирюкова Людмила Семеновна — доктор медицинских наук, врач-нефролог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Васильев Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Выборных Дмитрий Эдуардович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Галстян Геннадий Мартинович — доктор медицинских наук, заведующий отделением — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Гапонова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, главный внештатный специалист трансфузиолог Минздрава России, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Данишян Карен Исмаил Оглы — доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Демидов Виктор Петрович — врач-методист отдела трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Дорохина Елена Игоревна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Зозуля Надежда Ивановна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, заведующая отделением — врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Камельских Денис Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог, заведующий отделением организации и обеспечения безопасности трансфузиологической помощи ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Клясова Галина Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Костина Ирина Эдуардовна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, заведующая рентгеновским отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кохно Алина Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая отделом диагностики и лечения гематологических заболеваний, заведующая отделением — врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и миелоидных неоплазий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Левченко Ольга Константиновна — кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, заведующая методическим аккредитационно-симуляционным центром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Макарова Полина Михайловна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Мальчикова Анна Олеговна — кандидат медицинских наук, врач-бактериолог, заведующая лабораторией микробиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Мамонов Василий Евгеньевич — кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, заведующий отделением травматологии и ортопедии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Марголин Олег Викторович — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Махиня Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Менделеева Лариса Павловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, руководитель управления по научной и образовательной работе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Модел Сергей Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Моисеева Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением — врач-гематолог клинично-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Меликян Анаит Левоновна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, заведующая отделением — врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Накастоев Ислам Мухарбекович — кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог, заведующий отделением забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Новиков Вячеслав Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с кабинетом общего обезболивания, врач функциональной диагностики кабинета ультразвуковой диагностики и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Паровичникова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Полянская Татьяна Юрьевна — кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, старший научный сотрудник отделения травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией

Прасолов Николай Васильевич — кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с кабинетом общего обезболивания ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Пустовая Елена Игоревна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Соболева Ольга Алексеевна — кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Соколов Андрей Николаевич — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, старший научный сотрудник сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга

Соколова Манана Александровна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и миелоидных неоплазий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Соловьев Максим Валерьевич — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующий отделением гематологии и химиотерапии парaproтеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Соловьева Майя Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, старший научный сотрудник отдела химиотерапии парaproтеинемических гемобластозов

Спирин Михаил Васильевич — кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Суборцева Ирина Николаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, врач-онколог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Теляшов Максим Александрович — врач-трансфузиолог отделения забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Троицкая Вера Витальевна — доктор медицинских наук, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, главный врач ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Федорова Светлана Юрьевна — врач-невролог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Ходжаев Геннадий Геннадьевич — врач акушер-гинеколог хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
Шайдурова Ксения Владимировна — ведущий специалист отдела трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Сокращения и единицы измерения

АВ	— атриовентрикулярный
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АДГ	— антидиуретический гормон
АДФ	— аденозиндифосфат
АИГА	— аутоиммунная гемолитическая анемия
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
алло-ТГСК	— трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
анти-НСV	— антитела к вирусу гепатита С
АОН	— асептический остеонекроз
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	— аспаратаминотрансфераза
АТ III	— антитромбин III
АТГ	— антиtimoцитарный глобулин
АТФ	— аденозинтрифосфат
ауто-ТГСК	— трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
АФС	— антифосфолипидный синдром
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ	— бронхоальвеолярный лаваж
БЛРС	— бета-лактамазы расширенного спектра действия
в/в	— внутривенно (-ный)
ВВИГ	— внутривенный иммуноглобулин
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГС	— вирус гепатита С
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВП	— вызванные потенциалы
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВТЭО	— венозные тромбоэмболические осложнения
ВЭБ	— вирус Эпштейна—Барр
г	— грамм
г., гг.	— год, годы
ГГТ	— гамма-глутамилтрансфераза
Г-КСФ	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГН	— гломерулонефрит
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон

ГСК	— гемопоэтические стволовые клетки
ГУС	— гемолитико-уремический синдром
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
дл	— децилитр
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ед	— единица
ЖКК	— желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗВП	— зрительные вызванные потенциалы
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИЛ	— интерлейкин
ИМТ	— индекс массы тела
ИПП	— ингибиторы протонной помпы
ИТ	— инфузионная терапия
ИТП	— иммунная тромбоцитопения
ИФА	— иммуноферментный анализ
КАСВП	— коротколатентные акустические стволовые вызван- ные потенциалы
КВП	— когнитивные вызванные потенциалы
кг	— килограмм
КМ	— костный мозг
КОЕ	— колониеобразующие единицы
КТ	— компьютерная томография
КФК	— креатинфосфокиназа
КЩС	— кислотно-щелочное состояние
л	— литр
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛПЗ	— лимфопролиферативное заболевание
ЛФК	— лечебная физкультура
м	— метр
мг	— миллиграмм
МДС	— миелодиспластический синдром
МЕ	— международная единица
мин	— минута
мкг	— микрограмм
мл	— миллилитр
млн	— миллион
мм	— миллиметр
ММ	— множественная миелома
мм рт. ст.	— миллиметр ртутного столба
ммоль	— миллимоль

МНО	— международное нормализованное отношение
МПЗ	— миелопролиферативные заболевания
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НМГ	— низкомолекулярные гепарины
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НФГ	— нефракционированный гепарин
ОБП	— острая болезнь почек
ОДН	— острая дыхательная недостаточность
ОЛЛ	— острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	— острый миелоидный лейкоз
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ОПЛ	— острый промиелоцитарный лейкоз
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОПП	— острая перемежающаяся порфирия, острое поражение почек
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ОЦП	— объем циркулирующей плазмы
ОЧХР	— очень хорошая частичная ремиссия
п/к	— подкожно
ПВ	— протромбиновое время
ПИ	— перианальная инфекция
ПИЦВК	— периферически имплантируемый центральный венозный катетер
ПОАК	— прямые оральные антикоагулянты
ПП	— парентеральное питание
ПР	— полная ремиссия
ПХТ	— полихимиотерапия
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РТПХ	— реакция «трансплантат против хозяина»
СЗП	— свежезамороженная плазма
СКТ	— спиральная компьютерная томография
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СЛО	— синдром лизиса опухоли
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СМЛКк	— синдром массивного лизиса клеток крови
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита

ССВП	— соматосенсорные вызванные потенциалы
сут	— сутки
ТВ	— тромбиновое время
ТГСК	— трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ	— трансплантация костного мозга
ТКМС	— транскраниальная магнитная стимуляция
ТМА	— тромботическая микроангиопатия
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТТП	— тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТТС	— трансдермальная терапевтическая система
ТЭГ	— тромбоэластография
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ТЭМ	— тромбоэластометрия
УЗДГ	— ультразвуковая доплерография
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФБС	— фибробронхоскопия
ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ФП	— фибрилляция предсердий
ХБП	— хроническая болезнь почек
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ХТ	— химиотерапия
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦВК	— центральный венозный катетер
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ч	— час
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ШИК	— Шифф-йодная кислота
ШКГ	— шкала комы Глазго
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ЭДТА	— этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ	— электрокардиография (электрокардиограмма)
ЭТ	— эссенциальная тромбоцитемия
ЭхоКГ	— эхокардиография
ЭЭГ	— электроэнцефалография
ADAMTS13	— протеаза, расщепляющая фактор Виллебранда (A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombo- Spondin type 1 repeats, member 13)
АТО	— триоксид мышьяка

ATRA	— полностью транс-ретиноевая кислота
BNP	— мозговой натрийуретический гормон
СРБ	— С-реактивный белок
CD	— кластер дифференцировки
DEXA	— рентгеновская двухэнергетическая денситометрия
ECOG-шкала	— пятиступенчатая шкала ВОЗ для определения общего состояния больного
FI—XIII	— факторы свертывания I—XIII
F ₁ O ₂	— фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси
FISH	— флюоресцентная гибридизация in situ
Hb	— гемоглобин
HBsAg	— поверхностный антиген вируса гепатита В
HHV6	— герпесвирус человека 6-го типа
HLA	— антигены главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigens)
IASP	— международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain)
Ig	— иммуноглобулины
NTproBNP	— N-концевой предшественник натрийуретического гормона
pH	— водородный показатель ($\text{pH} = -\lg[\text{H}^+]$)
P _a CO ₂	— парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
P _a O ₂	— парциальное давление кислорода в артериальной крови
Ph	— филадельфийская хромосома
T3	— трийодтиронин
T4	— тироксин
vWF	— фактор фон Виллебранда
vWF-ag	— антиген фактора фон Виллебранда
vWF:RCo	— ристоцетин-кофакторная активность фактора фон Виллебранда

Введение

Гематология — молодая, наукоемкая и быстро развивающаяся отрасль медицины, которая в последние годы позволила кардинально изменить взгляды как на этиологию и патогенез заболеваний системы крови, так и на подходы к их лечению. Многие болезни системы крови, считавшиеся раньше неизлечимыми, стали не только прогностически благоприятными, но при них достигается полное излечение больных. Прогресс в лечении заболеваний системы крови основывается не только на достижениях специфической противоопухолевой, иммуносупрессивной, биологической, клеточной, таргетной и других видах терапии, но и в немалой степени — на проведении грамотной сопроводительной терапии. При лечении наиболее агрессивных гематологических заболеваний, к которым относятся, прежде всего, острые лейкозы и ряд лимфом, верно подобранное и тщательно выполняемое сопроводительное лечение позволяет максимально быстро санировать костный мозг, предупредить осложнения, обусловленные лизисом опухоли. Однако и при индолентных, хронических гематологических заболеваниях (хронические лейкозы, зрелоклеточные лимфомы) и неопухолевых заболеваниях системы крови сопроводительная терапия необходима как для профилактики осложнений, связанных с биологией болезни и механизмом воздействия на нее, так и для лечения этих осложнений и является неотъемлемой частью программы лечения болезни.

Именно в гематологии отчетливо видно, что медицина — это не ремесло, а искусство. Искусство не только виртуозной диагностики и назначения специфической терапии, но и выхаживания пациента на трудных этапах аплазии кроветворения, инфекционных осложнений, кровотечений и многих, многих других состояний, осложняющих путь с начала лечения для его благополучного завершения. Различия в эффективности лечения заболеваний системы крови, выполняемого в разных учреждениях и регионах страны по единым протоколам и программам, нередко обусловлены именно доступностью и организацией сопроводительной терапии. Таким образом, сопроводительная терапия занимает существенное место в комплексном лечении заболеваний системы крови, соответствующих кодам С81—С96, D45—D47, D50—D89, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1, T86.0, Z94.9 МКБ-10, причем ее стоимость может превышать стоимость непосредственно цитостатической или иной специфической терапии.

В книге представлены принципы и тактика сопроводительной терапии, лечение наиболее часто возникающих сопутствующих заболева-

ний и состояний (часто требующих неотложных мер лечения), доказавшие свою эффективность и позволяющие улучшить результаты лечения в гематологии, а также свести к минимуму потери из-за недостатков выхаживания, обесценивающих тяжелый труд медиков и самих пациентов в борьбе с болезнями системы крови.

Часть I

**Профилактика, диагностика
и лечение осложнений,
связанных с терапией
гематологических заболеваний**

Глава 1.

Профилактика и лечение тошноты и рвоты у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Одним из частых клинически значимых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) при лечении онкогематологических заболеваний (включая все виды лейкозов острых и хронических, все виды лимфом агрессивных и индолентных, в том числе множественную миелому и AL-амилоидоз) 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.

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, аце-

тилхолин и субстанция Р (нейрокинин-1, или NK-1). Противорвотные препараты избирательно блокируют какой-либо из перечисленных нейротрансмиттеров.

Типы тошноты и рвоты

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

Эметогенность противоопухолевых препаратов

Эметогенность — это риск развития рвоты у больных, получающих противоопухолевый препарат (в монорежиме, без противорвотной терапии). Выделено 4 градации эметогенности:

- минимальная — развитие рвоты менее чем у 10% больных;
- низкая — развитие рвоты у 10—30% больных;
- средняя — развитие рвоты у 30—90% больных;
- высокая — развитие рвоты более чем у 90% больных.

Рекомендации экспертов по принципам противорвотного (антиэметогенного) лечения основываются на том, в какую категорию эметогенности входит цитостатик. Эметогенность препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, то есть определяется эметогенность разовой дозы. В основу классификации эметогенности таблетированных препаратов положен учет эметогенности полного курса лечения. Эметогенность комбинированного режима ХТ определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшей эметогенностью. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметоген-

ные цитостатики. Комбинация среднеэметогенных цитостатиков может повышать эметогенность режима в целом.

Схемы противоопухолевого лечения, применяемые в гематологии

Курсы ХТ, применяющиеся в онкогематологии, как правило, характеризуются средней и высокой эметогенностью.

- Примеры ХТ с высокой эметогенностью: СНОР, АВВД, ДНАР, ЕSHAP, ICE, даунорубицин + цитарабин, применение высоких доз мелфалана, циклофосфана.
- Примеры ХТ со средней эметогенностью: 7 + 3 (идарубицин + цитарабин), VCD, НАМ, комбинации с кармустином, комбинации с мелфаланом (в средних и низких дозах), ВЕАСОРР.
- Примеры ХТ с низкой эметогенностью: гидроксимочевина, этопозид, флударабин.
- Примеры ХТ с минимальной эметогенностью: кладрибин, метотрексат, хлорамбуцил, ниволумаб, ритуксимаб.

Эметогенность основных противоопухолевых препаратов, применяемых в гематологии, указана в табл. 3.

Противорвотные препараты

Для клинического применения используется 5 групп препаратов, обладающих противорвотным действием:

- Антагонисты серотониновых 5-НТ3-рецепторов (5-НТ — 5-гидрокситриптамиин или серотонин).
- Глюкокортикоиды.
- Антагонисты рецепторов нейрокина-1 (НК-1).
- Блокаторы рецепторов дофамина.
- Нейролептики.

Антагонисты 5-НТ3-рецепторов

Эта группа препаратов включает ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон. Механизм действия препаратов обусловлен способностью селективно блокировать серотониновые 5-НТ3-рецепторы, предупреждая возникновение рвотного рефлекса вследствие стимуляции афферентных волокон блуждающего нерва серотонином, выделяющимся из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Антагонисты 5-НТ3-рецепторов также угнетают центральные звенья рвотного рефлекса, блокируя 5-НТ3-рецепторы дна IV желудочка головного мозга. Препараты назначаются за 30—60 мин до ХТ. В табл. 1 указан режим дозирования антагонистов 5-НТ3-рецепторов.

Таблица 1. Режим дозирования антагонистов 5-НТЗ-рецепторов

Препарат	Разовая доза, мг	Способ применения
Ондансетрон	8	в/в
	16	внутрь
	8	суппозитории ректальные
Гранисетрон	1—3	в/в
	2	внутрь
Трописетрон	5	в/в или внутрь
Палонсетрон	0,25	в/в

Рекомендуется мониторинг ЭКГ, электролитов у больных с признаками заболеваний сердца. Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов могут удлинять интервал QT, в связи с чем у пациентов с синдромом удлинения QT следует избегать применения антагонистов 5-НТЗ-рецепторов за исключением палонсетрона, который не оказывает влияния на интервал QT. Палонсетрон — высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов, имеющий самый длительный период полувыведения (до 40 ч). Применяется однократно с 1-го дня 1-го курса при однократном курсе ХТ и через день — при многодневном курсе ХТ.

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 мин до ХТ. В случае высокоэметогенной терапии в последующие дни дексаметазон назначается внутрь в дозе 8 мг два раза в сутки, продолжительностью до 5 дней.

Антагонисты NK1-рецепторов

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 актив-

ность антагонистов 5-HT₃-рецепторов (например, ондансетрона) и глюкокортикоидов (дексаметазона). Антагонисты NK₁-рецепторов являются умеренными ингибиторами изофермента П₄ цитохрома P450, 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 кортикостероидов, 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 антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов. Апрепитант принимают за час до ХТ, фосапрепитант вводят за 30 мин до ХТ в дозах, представленных в табл. 2.

Таблица 2. Режим дозирования антагонистов NK₁-рецепторов

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

Блокаторы рецепторов дофамина

В эту группу входят бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпрозолам). Препараты обладают седативными и анксиолитическими свойствами.

Метоклопрамид, широко использовавшийся ранее в высоких дозах для профилактики острой тошноты и рвоты после высоко- и средне-эметогенной ХТ, 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 1–4 раза в сутки в/в или внутрь.

Добавление блокаторов рецепторов дофамина к схеме противорвотной терапии проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.

Нейролептики

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).

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.

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 ч (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной 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: палоносетрон — через день) на основе эметогенности 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 сочетание противорвотных препаратов, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист серотониновых 5-HT₃-рецепторов + дексаметазон (дексаметазон не добавляют при его наличии в схеме ХТ). Может быть назначен апрепитант в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг в последующие дни.

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 антагонист серотониновых 5-НТЗ-рецепторов + дексаметазон. При некоторых умеренно эметогенных режимах, включающих карбоплатин, рекомендовано назначение апрепитанта или фосапрепитанта в комбинации с антагонистом 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазоном.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной и минимально эметогенной ХТ

Для профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии с низкой эметогенностью следует использовать только один из препаратов: дексаметазон, антагонист 5-НТЗ-рецепторов или блокатор рецепторов дофамина (например, метоклопрамид). При минимально эметогенной ХТ профилактика тошноты и рвоты не требуется.

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 эметогенность 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 антагонисты 5-НТЗ-рецепторов) чаще применяют неинвазивным путем (перорально, ректально) за 30—60 мин до облучения. При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов.

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 со схемы профилактики для низкой эметогенности на

схему для умеренной эметогенности и с умеренной на схему для высокой эметогенности. 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.

Развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты может развиваться у пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом (ускоренный метаболизм антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в печени). В таком случае целесообразна смена антагониста 5-НТЗ-рецептора 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 Н2-блокаторы или блокаторы протонной помпы.

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

- 1) бензодиазепины (например, лоразепам, 0,5—2 мг каждые 4—6 ч);
- 2) блокаторы рецепторов дофамина (например, метоклопрамид, 20 мг каждые 6 ч);
- 3) фенотиазины (например, аминазин, 25 мг 4 раза в сутки);
- 4) бутирофеноны (например, галоперидол, 1—2 мг каждые 4—6 ч).

Возможно также использование альтернативного варианта профилактики тошноты и рвоты:

- оланзапин, 5—10 мг в сутки внутрь с 1-го по 3-й дни;
- палonosетрон, 0,25 мг в/в за 60 мин до ХТ в 1-й день однократно;
- дексаметазон, 20 мг в/в за 30 мин до ХТ в 1-й 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 бензодиазепины (например, лоразепам по 0,5—2 мг на ночь накануне и утром перед ХТ) и нефармакологические методы — психотерапия, гипноз, системная десенсибилизация.

Таблица 3. Эметогенность противоопухолевых препаратов

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Высокий (> 90%)	Комбинация антрациклин/циклофосфамид Дакарбазин Кармустин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфамид ≥ 1500 мг/м ² Цисплатин	Гексаметилмеламин Прокарбазин
Умеренный (30—90%)	Азациитидин Алемтузумаб Бендамустин Бусульфан Даунорубицин Доксорубицин Идарубицин Иринотекан Иринотекан (липосомальная форма) Ифосфамид Карбоплатин Клофарабин Оксалиплатин Ромидепсин Темозоломид Тиотепа Трабектедин Циклофосфамид < 1500 мг/м ² Цитарабин > 1000 мг/м ² Эпирубицин	Бозутиниб Винорельбин Иматиниб Кабозантиниб Кризотиниб Ленватиниб Темозоломид Трифлуридин-типирацил Церитиниб Циклофосфамид
Низкий (10—30%)	Атезолизумаб Афлиберцепт Белиностаб Блинатумомаб Бортезомиб Брентуксимаб Винфлунин Гемцитабин Доксорубицин пегилированный липосомальный Доцетаксел Иксабепилон Ипилимумаб Кабазитаксел Карфилзомиб Катумаксумаб Метотрексат Митоксантрон Митомицин Наб-паклитаксел Нецитумумаб	Аксатиниб Алектиниб Афатиниб Вандетаниб Венетоклакс Вориностат Дабрафениб Дазатиниб Ибрутиниб Иделалисиб Иксазомиб Капецитабин Кобиметиниб Лапатиниб Леналидомид Нилотиниб Олапариб Осимертиниб Пазопаниб Палбоциклиб Панобиностат

Таблица 3 (окончание). Эметогенность противоопухолевых препаратов

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Низкий (10—30%)	Паклитаксел Панитумумаб Пеметрексед Пертузумаб Темсиролимус Топотекан Трастузумаб-эмтанзин Цетуксимаб Цитарабин ≤ 1000 мг/м ² Элутузумаб Эрибулин Этопозид	Понатиниб Регорафениб Сонидегиб Сунитиниб Талидомид Тетафур-урацил Траметиниб Флударабин Эверолимус Этопозид
Минимальный (< 10%)	Бевацизумаб Блеомицин Винбластин Винкрестин Винорельбин Даратумумаб Кладрибин Ниволумаб Обинутузумаб Офатумумаб Пембролизумаб Пиксантрон Пралатрексат Рамуцирумаб Ритуксимаб Трастузумаб Флударабин	Бусульфан Вемурафениб Висмодегиб Гефитиниб Гидроксиуреа Мелфалан Метотрексат Помалидомид Руксолитиниб Сорафениб Хлорамбуцил Эрлотиниб

Литература

1. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016; 374(14):1356—1367.
2. DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008; 68(21):8643—8653.
3. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358:2482—2494.
4. Mitchelson F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I). *Drugs* 1992; 43:295—315.
5. Bountra C, Gale JD, Gardner CJ et al. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of the emetic reflex: Novel approaches to antiemetic drugs. *Oncology* 1996; 53(suppl 1):102—109.
6. Leslie RA. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: Nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal motor nucleus of the vagus. *Neurochem Int* 1985; 7:191—211.

7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology for antiemesis, 2017. URL: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
8. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17:20–28.
9. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189–4198.
10. Patel P, Leeder JS, Piquette-Miller M, Dupuis LL. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(10): 2148–2162.
11. Razvi Y, Chan S, McFarlane T et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer* 2019; 27(1):87–95.
12. Hesketh PJ, Bohlke K, Kris MG. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract* 2017; 13(12):825–830. DOI: 10.1200/JOP.2017.026351.
13. Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Когония Л. М. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *RUSSCO* 2018; 8:502–511.

В. В. Троицкая, Е. Н. Паровичникова, Г. М. Галстян,
Т. В. Гапонова

Глава 2. Гиперлейкоцитоз, профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Гиперлейкоцитоз может выявляться при любых онкогематологических заболеваниях (большинство типов острых и хронических лейкозов, индолентных и агрессивных лимфом; коды МКБ-10: С82 – С96, D45, D47).

Гиперлейкоцитоз имеет прогностическую значимость при целом ряде вариантов острых лейкозов, в большинстве случаев являясь фактором неблагоприятного прогноза [1]. При остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) у взрослых больных гиперлейкоцитоз диагностируют в 5—13% случаев, при детском ОМЛ — в 12—25% случаев, при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) — в 10—30% случаев [2].

Гиперлейкоцитоз — это неотложное состояние, сопряженное с тяжелыми, опасными для жизни осложнениями и потому требующее экстренных специальных лечебных мероприятий. Ведение такого больного по-прежнему является крайне сложной задачей как для гематолога, так и для клинического трансфузиолога и, зачастую, реаниматолога.

Тяжесть состояния больных при гиперлейкоцитозе определяется метаболическими и коагулологическими нарушениями, а также полиорганной дисфункцией за счет лейкостазов и синдрома «массивного опухолевого распада». Данная ситуация, особенно в дебюте острого лей-

коза, всегда должна рассматриваться как ургентная, поскольку при несвоевременных и неадекватных мерах по коррекции состояния больного летальность достигает 40% [1].

Выраженность клинических проявлений при гиперлейкоцитозе и, как следствие, тяжесть состояния больных определяется в первую очередь линейной дифференцировкой бластных клеток (миелоидной или лимфоидной), а также количеством циркулирующих бластов, возрастом больного и его соматическим статусом. Все это влияет на тяжесть коагулологических и метаболических нарушений. При ОМЛ гиперлейкоцитоз протекает более значимо клинически, чем при лимфоидных лейкозах, причем выраженность симптомов не всегда коррелирует с количеством лейкоцитов в гемограмме [1].

При ОМЛ гиперлейкоцитоз чаще наблюдается при вариантах с моноцитарной дифференцировкой (M4, M5). У таких больных чаще выявляются молекулярные маркеры плохого прогноза ОМЛ, такие как *FLT3-ITD* и другие, что обуславливает значимо более низкую частоту ремиссий (33% и 57% соответственно) и меньшие показатели общей выживаемости (10 и 19,5 мес соответственно) в сравнении с аналогичной по возрасту группой больных с исходным лейкоцитозом менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [2].

При ОЛЛ гиперлейкоцитоз также чаще встречается при Т-клеточном варианте, а также в сочетании с факторами неблагоприятного прогноза [такими как t(4;11), t(9;22), 11q23] [3]. В табл. 1 представлены факторы, ассоциированные с гиперлейкоцитозом при ОМЛ и ОЛЛ [1].

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с гиперлейкоцитозом при ОМЛ и ОЛЛ

ОМЛ	ОЛЛ
Возраст меньше 1 года	Возраст меньше 1 года
M4- и M5-вариант по FAB	Мужской пол
Микрогранулярный вариант острого промиелоцитарного лейкоза (M3v)	Т-клеточный фенотип ОЛЛ
Перестройка 11q23	11q23, гиперплоидия
inv(16)(p13q23)	Потеря экспрессии p16
Комплексный кариотип	Нейролейкемия
Экспрессия белка легочной резистентности (LRP)	t(4;11), t(9;22)

По данным литературы, до 90% случаев в структуре ранней летальности (в первую неделю терапии) при ОМЛ приходится на формы заболевания, протекающие с гиперлейкоцитозом [1, 2].

Основными причинами смерти являются лейкостазы, приводящие к развитию неврологических нарушений, респираторного дистресс-синдрома на фоне поражения легких, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), угрожающих жизни кровотечений, а также возникающий на фоне индукционной терапии синдром лизиса опухоли (СЛО), вызванный массивным распадом опухолевой ткани.

Лейкостазы — это клиничко-патологический синдром, вызванный «сладжем» опухолевых клеток в микроциркуляторном русле. Существуют две теории патогенеза этого синдрома:

- Реологическая, согласно которой вязкость крови зависит от деформируемости клеток и объема клеточной фракции в кровотоке. Поскольку бластные клетки менее деформируемы, чем зрелые лейкоциты, то при повышении их количества образуются микроагрегаты и тромбы, что в свою очередь вызывает сосудистые повреждения и замедление кровотока;
- Цитокиновая, основанная на феномене взаимодействия лейкемических клеток и эндотелия. Известно, что бластные клетки способны активировать клетки эндотелия путем секреции цитокинов [в частности, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 1 β], в результате чего возникает бластно-эндотелиальное взаимодействие, опосредованное через специфические рецепторы адгезии (селектины, молекула адгезии клеток сосудов — VCAM1), что ведет к агрегации бластных клеток в микроциркуляторном русле [4]. В настоящее время стало очевидным, что лейкостазы являются следствием взаимодействия между молекулами адгезии бластных клеток и эндотелием. Связанное с этим взаимодействием повреждение эндотелия приводит к секреции цитокинов *in situ* и последующей миграции опухолевых клеток в периваскулярное пространство. Именно молекулы адгезии, экспрессируемые бластными клетками, и хемотаксическая реакция опухолевых клеток на цитокины, секретируемые в месте повреждения эндотелия, в большей степени обуславливают синдром лейкостазов, чем собственно увеличение количества лейкоцитов. Определенным доказательством этому могут стать клинические проявления лейкостазов у больных с количеством лейкоцитов, не превышающим $50 \times 10^9/\text{л}$ [1].

Следует отметить, что именно не количество, а «качество» лейкоцитов определяет вероятность развития синдрома лейкостазов. Например, давно подмечено, что этот синдром значительно чаще выявляется у больных ОМЛ. Более того, было продемонстрировано, что ранняя летальность при количестве лейкоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ при ОМЛ достоверно выше, чем при ОЛЛ, — 23% и 5% соответственно ($p = 0,001$) [5]. Эти выводы были получены в исследовании у детей, но,

по-видимому, у взрослых больных существуют те же закономерности. Следует отметить, что авторы приводят информацию о том, что и причины смерти больных с гиперлейкоцитозными формами ОМЛ и ОЛЛ отличаются. Если больные с гиперлейкоцитозами при ОМЛ погибают от кровоизлияния в головной мозг (6 из 17), респираторного дистресс-синдрома (6 из 17) и фатального ДВС-синдрома (5 из 17), то при ОЛЛ с гиперлейкоцитозом, наряду с кровоизлияниями в головной мозг (2 из 8, с исходным количеством лейкоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$), у 3 из 8 погибших (38%) причиной смерти стали тяжелые метаболические нарушения вследствие СЛО.

Клинические проявления лейкостазов крайне многообразны и неспецифичны. Неврологическая симптоматика может проявляться как легкой спутанностью сознания и сонливостью, так и тяжелыми нарушениями вплоть до ступора и комы. Признаками сосудистых повреждений являются ДВС-синдром и геморрагический синдром.

Наряду с центральной нервной системой (ЦНС) основным органом-мишенью при гиперлейкоцитозе являются легкие. Частота развития легочных лейкостазов при гиперлейкоцитозе достигает 27—46%. Это обусловлено острым нарушением перфузии в легких за счет обструкции просвета сосудов агрегатами опухолевых клеток и тромбами, а также диффузной инфильтрацией бластными клетками интерстиция, альвеол, межальвеолярных перегородок и отеком тканей. Симптоматика при этом может варьировать от незначительной одышки при физической нагрузке до тяжелой дыхательной недостаточности. Рентгенологическая картина легочной ткани может не иметь изменений либо характеризоваться диффузной интерстициальной или альвеолярной инфильтрацией. Так, по данным исследования, выполненного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, при анализе причин поражения легких у 63 больных гемобластозами, госпитализированных в отделение реанимации в связи с развитием паренхиматозной острой дыхательной недостаточности (ОДН), опухолевая инфильтрация, доказанная морфологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа и/или биоптата легкого, была выявлена у 22% больных. Было показано также, что у 19% больных причиной ОДН явился СЛО на фоне начала индукционной терапии, причем чем медленнее снижалось количество лейкоцитов на фоне цитостатического воздействия, тем сильнее были выражены гипоксемия и тяжесть ОДН [6].

СЛО или синдром массивного опухолевого распада — это патогенетический комплекс, возникающий при массивном распаде опухолевых клеток (цитоллизе), включающий электролитные, метаболические нарушения. Развитие СЛО возможно при всех вариантах опухолевых заболеваний, в том числе острых и хронических лейкозах, а также

миело- и лимфопролиферативных заболеваниях, протекающих с высокой пролиферативной активностью, большой опухолевой массой и высокой чувствительностью к цитостатическим препаратам.

К факторам риска развития СЛО относятся: большая опухолевая масса, активность ЛДГ > 1500 Ед/л и опухолевое поражение костного мозга. СЛО наиболее часто возникает при острых лейкозах с гиперлейкоцитозом и при лимфомах с гиперлейкоцитозом и/или большим объемом опухоли («bulky»), реже при хронических лейкозах с гиперлейкоцитозом, когда количество лейкоцитов $> 200 \times 10^9$ /л. Цитолиз может возникать и до начала циторедуктивной терапии, но чаще развивается через 12–72 ч после введения цитостатических препаратов [7].

При массивном распаде опухолевых клеток происходит высвобождение калия, фосфора, продуктов распада пуринов (ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты), что приводит к развитию гиперкалиемии, гиперурикемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии, возникновению и прогрессированию метаболического ацидоза.

Гиперкалиемия является наиболее тяжелым и опасным проявлением СЛО и развивается, как правило, на 1–3-и сутки химиотерапии. Известно, что 98% от общего количества калия в организме располагается внутриклеточно, поскольку под действием Na^+, K^+ -АТФазы в плазматической мембране происходит активный перенос калия внутрь клетки. При распаде опухолевых клеток весь внутриклеточный калий перемещается в межклеточное пространство и затем в кровяное русло. Возникает гиперкалиемия, клинически проявляющаяся резкой мышечной слабостью, анорексией, диареей, тошнотой, рвотой, парестезией. Критическая гиперкалиемия (> 6 – 7 ммоль/л) приводит к нарушению проводимости и ритма сердца с возможной остановкой сердечной деятельности. При умеренной гиперкалиемии на электрокардиограмме выявляются высокий зубец Т с заостренной вершиной и узким основанием, наиболее выраженный в грудных отведениях V_2 – V_4 . При нарастании гиперкалиемии амплитуда зубца Р снижается, интервал PQ удлинняется, а затем зубец Р исчезает совсем. Комплекс QRS расширяется и деформируется, как при блокаде ножек пучка Гиса. Развиваются желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и, наконец, в конечной стадии — асистолия. При специфическом поражении почек, хронических заболеваниях почек, острой почечной недостаточности (ОПН), ацидозе гиперкалиемия, как проявление СЛО, развивается быстрее и корригируется труднее.

Наиболее тяжелым проявлением СЛО является гиперурикемический синдром [7]. Он проявляется ОПН. В патогенезе гиперурикемического синдрома лежат нарушение синтеза мочевой кислоты, нередко сопровождающее опухолевый процесс, и разрушение лейкоэмических

клеток под действием цитостатической терапии. При разрушении опухолевых клеток образуется пять основных веществ, которые выводятся исключительно почками: продукты распада пурина (ксантин, гипоксантин и мочевая кислота), ионы калия и фосфаты. Опухолевая активность и ускоренный внутриклеточный обмен обуславливают повышенное интрацеллюлярное содержание метаболитов нуклеиновых кислот — пуриновых оснований (ксантина и гипоксантина), которые под действием ксантинооксидазы превращаются в мочевую кислоту. При разрушении клеток ее содержание в крови резко возрастает и может достигать 18 г/сут (в норме 2 г/сут). Мочевая кислота выпадает в осадок в гломерулярном аппарате почек (канальцы первого порядка, в которых среда мочи кислая), развивается мочекидая нефропатия и ОПН. Основными патогенетическими механизмами в формировании ОПН являются мочекидая нефропатия и гиповолемия (кислая среда, повышенное содержание мочевой кислоты на фоне дефицита жидкости приводит к ее отложению в виде кристаллов в мочевых путях с последующим развитием ОПН).

Гиперфосфатемия чаще развивается на 1—2-е сутки химиотерапии. В результате распада опухолевых масс внутриклеточный фосфор переходит во внеклеточное пространство и далее в кровяное русло. При превышении почечного порога экскреции фосфора развивается гиперфосфатемия, клинически проявляющаяся судорогами, аритмией. Опухолевые клетки содержат значительно большее количество внутриклеточного фосфора, чем нормальные лимфоциты. В связи с этим при разрушении опухоли выделившийся фосфор подвергается повторному использованию и участвует в синтезе новых опухолевых клеток. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олигурия или анурия и некроз тканей. В клинической картине наблюдаются аритмии, судороги и ОПН.

Таким образом, основной задачей на первых этапах терапии гиперлейкоцитозных форм лейкозов и опухолевых заболеваний, протекающих с массивным поражением, является максимальное снижение количества опухолевых клеток с целью профилактики массивного цитолиза в первые дни индукционной химиотерапии, а также меры, нацеленные на профилактику и купирование проявлений СЛЮ.

Для выполнения циторедукции и профилактики синдрома лейкостазов и связанных с ними осложнений разрабатывались два основных направления циторедукции: инвазивный — лейкоцитаферез, обменное переливание крови, облучение органов, в которых проявления лейкостазов наиболее выражены (головной мозг, легкие, почки), и консервативный медикаментозный — гидроксикарбамид [8] с последующей

адекватной химиотерапией на фоне приема аллопуринола и лечение метаболических нарушений (гидратация, ощелачивание) при тщательном контроле параметров кислотно-щелочного равновесия и уровня электролитов. При развитии ОПН и тот и другой подход предусматривает проведение заместительной почечной терапии. Облучение вовлеченных органов и обменное переливание крови при гиперлейкоцитозных формах острых лейкозов признаны неэффективными, и с целью циторедукции при гиперлейкоцитозных формах лейкозов в настоящее время используется гидроксикарбамид и процедуры лейкоцитафереза.

Целесообразность и эффективность тех или иных методов циторедукции активно обсуждается в литературе [1, 9—13]. Нет больших проспективных исследований, оценивающих клиническую эффективность терапевтических лейкоцитаферезов у больных с гиперлейкоцитозом. Однако, основываясь на ретроспективных данных, большинство исследователей склоняется к необходимости проведения лейкоцитаферезов при гиперлейкоцитозных формах острых лейкозов, поскольку это снижает риск развития тяжелого СЛО и соответственно раннюю смертность [9]. В то же время есть ряд ретроспективных исследований, в которых не выявлено различий в выживаемости больных в период индукции и при последующих этапах терапии как при использовании гидроксикарбамида, так и лейкоцитаферезов в сравнении с историческим контролем [10, 14].

В среднем одна процедура лейкоцитафереза позволяет снизить количество лейкоцитов в периферической крови на 10—70% [11]. Это позволяет довольно быстро снизить лейкоцитоз, что особенно актуально в гематологической реанимации и при симптомах лейкостазов [12]. Однако этот метод малоэффективен в качестве длительной монотерапии, поэтому все сходятся во мнении о необходимости как можно более раннего начала индукционной полихимиотерапии [13].

Но проведение индукционной химиотерапии на фоне высокого лейкоцитоза сопряжено с высокой вероятностью тяжелого цитолиза. Поэтому основной задачей на первых этапах терапии заболеваний с массивным опухолевым поражением является предотвращение или уменьшение проявлений СЛО.

Основными принципами терапии СЛО являются гидратация, коррекция метаболических нарушений и лечение ОПН. Гипергидратацию из расчета 1500—3000 мл/м² в сутки в/в проводят начиная за 1—2 дня до начала химиотерапии и в течение первых 3—5 дней лечения. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения волемической перегрузки необходимо ежедневное взвешивание пациента, контроль центрального венозного давления 2 раза в день, диуреза и баланса жидкости каждые 6 часов. Почасовой диурез должен составлять 200—

250 мл. При недостаточном мочевыделении показана стимуляция фуросемидом внутривенно в дозе от 1 до 10 мг/кг, при сопутствующей гипоальбуминемии проводят заместительную терапию альбумином. Если проводимые мероприятия недостаточно эффективны, возможно применение допамина в почечной дозе (3—5 мкг/кг/мин). Критерием адекватной волемической нагрузки является показатель плотности мочи менее 1010 г/л.

С целью своевременной коррекции электролитных и биохимических нарушений в период распада опухоли необходим контроль за уровнем калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбуминов, фосфатов в сыворотке крови, определение рН мочи 1—2 раза в день. Растворимость ксантина и мочевой кислоты в щелочной среде намного выше, чем в кислой, поэтому при значительном опухолевом распаде для профилактики развития ОПН рекомендуется вводить растворы соды и поддерживать щелочную среду мочи. Однако избыточное защелачивание благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того, при рН мочи > 7,5 может кристаллизоваться гипоксантин, и, следовательно, защелачивание также может способствовать повреждению почек продуктами клеточного распада.

С целью предотвращения преобразования ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту назначают аллопуринол, являющийся структурным аналогом гипоксантина. Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Препарат назначается внутрь в дозе 600 мг в сутки за 1—3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение курсов химиотерапии до момента максимального сокращения размеров опухолевых очагов, после чего доза аллопуринола сокращается до 300 мг в сутки и используется до окончания химиотерапии. Для повышения растворимости мочевой кислоты необходима щелочная среда. С этой целью назначается 4% раствор натрия гидрокарбоната из расчета 15—25 мл в час либо круглосуточно в виде непрерывной инфузии, либо болюсными введениями 4—6 раз в сутки в течение циторедуктивной терапии. Как правило, вышеуказанной дозы достаточно для адекватного ощелачивания мочи, рН которой должен быть 7,0 и более. Контроль следует проводить не реже 1 раза в сутки с целью коррекции дозы вводимого гидрокарбоната натрия.

К консервативным мероприятиям коррекции гиперкалиемии относят введение препаратов кальция, концентрированной глюкозы с инсулином, натрия бикарбоната. Ионы кальция по влиянию на сердце являются антагонистами ионов калия. Глюкокат или хлорид кальция, 10—20 мл 10% раствора, вводят внутривенно очень медленно. При от-

сутствии эффекта возможно повторное введение через 5—10 минут. Действие препаратов кальция начинается через несколько минут после внутривенного введения и продолжается в течение 20—30 минут. Концентрированная глюкоза стимулирует трансклеточный переход калия, его поглощение клетками печени и мышечными волокнами скелетной мускулатуры. Обычно вводится 500 мл 20% глюкозы с 20 Ед инсулина в течение 1 часа. Натрия бикарбонат также потенцирует внутриклеточный переход ионов калия, однако его нельзя назначать одновременно с препаратами кальция в связи с возможностью связывания ионов кальция.

Наряду с вышеописанными консервативными методами с целью профилактики и лечения СЛО применяется плазмаферез (плазмообмен), являющийся методом экстракорпоральной гемокоррекции, основанным на замене плазмы крови пациента компонентами либо препаратами крови и/или кровезаменителями, направленным на удаление продуктов распада опухолевых клеток.

Данные литературы по проведению плазмаферезов у данной категории пациентов крайне немногочисленны. Имеются лишь единичные описания эффективности обменных гемотрансфузий в терапии гиперлейкоцитозных форм лейкозов, использованных в качестве альтернативы лейкоцитаферезам [15, 16]. Однако показано, что удаление растворимых факторов и/или замена факторов крови при плазмообменах может иметь терапевтический эффект [17].

Основными методическими аспектами проведения лечебного лейкоцитафереза и плазмафереза являются:

1. Плазмаферез — это метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на замене плазмы крови больного донорской свежезамороженной плазмой (СЗП), препаратами крови и/или альбумином и кристаллоидами. В зависимости от объема плазмаэксфузии метод может называться: плазмаферезом — при удалении до 70% объема циркулирующей плазмы (ОЦП) (низкообъемный — до 20% ОЦП, среднеобъемный — 20—50% ОЦП, высокообъемный — 50—70% ОЦП); плазмообменом — если эксфузируется 70—150% ОЦП; массивным плазмообменом — при обмене более 150% ОЦП [11, 12].
2. Плазмаферезы всегда должны включаться в план терапевтических мероприятий у больных, которым курс химиотерапии начинают после лейкоцитаферезов, и у тех, кому лечение начинают без лейкоцитаферезов на фоне гиперлейкоцитоза.
3. Если химиотерапию начинают при уровне лейкоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, то плазмаферез проводят через 3—4 ч после введения цитостатических препаратов.

4. За одну процедуру плазмафереза удаляется не менее 50% ОЦП (1,5–2,0 л); плазмозамещение осуществляется введением СЗП (10–20 мл/кг) и/или 5–10% раствора альбумина (200–400 мл) и растворов кристаллоидов. После этого рекомендуется осуществлять трансфузии тромбоцитов и эритроцитарной массы.
5. Лейкоцитаферез — это способ быстрого уменьшения опухолевой массы, обеспечивающий оптимальные условия для проведения индукционной химиотерапии.
6. Первая процедура лейкоцитафереза, после выполнения первичной диагностики, проводится в первый день госпитализации больного; при недостаточной ее эффективности (количество лейкоцитов остается прежним или уменьшается менее чем на 10%) в течение этих же суток проводится второй лейкоцитаферез, и в этот же день начинается химиотерапия, независимо от уровня лейкоцитов.
7. На фоне лейкоцитаферезов продолжается прием гидроксикарбамида до начала цитостатической терапии.

При развитии угрожающей жизни гиперкалиемии или ОПН необходимо проведение заместительной почечной терапии, являющейся наиболее эффективным средством для снижения содержания калия в сыроворотке крови и «протезирования» функции почек.

Тяжелый СЛЮ часто осложняется развитием гипокоагуляционной фазы ДВС-синдрома, требующей массивной заместительной терапии СЗП (не менее 1000 мл 2 раза в день), концентратами тромбоцитов и нередко — проведения плазмафереза. Адекватная заместительная гемокомпонентная терапия в целом является неотъемлемой частью комплекса лечебных мероприятий.

Диагностика нарушений гемостаза у этой категории пациентов должна включать в себя как традиционные коагулологические, так и интегральные тесты. При гиперлейкоцитозных формах острых лейкозов одним из частых нарушений является гипофибриногенемия. Она выявляется по методу Клаусса в коагулограмме, но также ее можно выявить и по снижению максимальной амплитуды на тромбоэластограмме (ТЭГ) или максимальной плотности сгустка в тесте EXTEM на тромбоэластометрии (ТЭМ) на ROTEM. Поскольку снижение максимальной амплитуды может быть обусловлено не только низкой концентрацией фибриногена, но и тромбоцитопенией, более точным является выполнение теста на функциональный фибриноген в ТЭГ или теста F1VTEM, которые позволяют исключить влияние на максимальную амплитуду (MAFF) и максимальную плотность сгустка (MCFF1VTEM) тромбоцитов. Более того, в ряде случаев вискоэластичные методы более точно показывают изменение функции фибриногена, чем концентрация фибриногена по Клауссу.

Показанием к переливанию криопреципитата являются концентрация фибриногена плазмы менее 1,5 г/л, MAFF или MSFFIVTEM меньше 9 мм. Учитывая высокую стоимость, а также возможные ошибки тестов на функциональный фибриноген и FIVTEM, в последнее время нами разработан и успешно применяется тест на функциональный фибриноген с батроксобином. Тест выполняется с гепаринизированной цельной кровью и позволяет по максимальной амплитуде ТЭГ с батроксобином выявить нарушение функции (концентрации) фибриногена. Корректировать гипофибриногемию следует только криопреципитатом, трансфузии плазмы малоэффективны. Расчетная доза криопреципитата составляет 4—5 ед на каждые 5 кг массы тела больного.

Причиной гипофибриногемии часто является усиление фибринолиза, прежде всего при остром промиелоцитарном лейкозе (ОПЛ). Выявить его можно, сравнив период СТ в тесте ARTEM с тестом EXTREM; при активации фибринолиза происходит укорочение периода ST_{ARTEM} по сравнению с ST_{EXTREM} . При доказанном гиперфибринолизе эффективно использование транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг.

Тромбоцитопения также может проявляться уменьшением MA и MCF, при этом MAFF и MSFFIVTEM остаются в пределах референсных значений. При геморрагическом синдроме, обусловленном резким увеличением протромбинового времени, могут быть использованы концентрат протромбинового комплекса, рекомбинантный активированный фактор свертывания VII.

Наряду с общими принципами ведения пациентов с большой массой опухоли и риском развития СЛО имеется ряд особенностей для определенных нозологических форм опухолевых заболеваний системы крови.

Алгоритм терапевтической тактики при индукции ремиссии острых лейкозов, протекающих с гиперлейкоцитозом

Научная группа по лечению острых лейкозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России на протяжении многих лет разрабатывает различные подходы к терапии пациентов с острыми лейкозами, в том числе протекающими с гиперлейкоцитозом [14, 18—21]. Сформированы общие принципы предупреждения избыточно быстрого цитолиза и профилактика и/или уменьшение выраженности проявлений СЛО в начале индукционной полихимиотерапии при острых лейкозах:

1. Пациентам с острыми лейкозами химиотерапия осуществляется по протоколам, предусмотренным для конкретных вариантов заболева-

- ния в соответствии с возрастом пациента и иммунофенотипом/генотипом опухолевых клеток.
2. Всем пациентам с острыми лейкозами перед началом индукционной терапии обязательно устанавливают центральный венозный катетер. Для пациентов с ОПЛ установка центрального венозного катетера возможна только после купирования нарушений свертывания и геморрагического синдрома.
 3. До начала химиотерапии каждому пациенту вне зависимости от варианта острого лейкоза назначают аллопуринол в дозе 300 мг/м^2 (в 2 приема). Аллопуринол — препарат, обладающий специфической способностью ингибировать ксантиноксидазу, участвующую в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Таким образом, аллопуринол способствует снижению образования солей мочевой кислоты (уратов) в сыворотке крови, предотвращая их отложение в тканях, прежде всего в почках.
 4. С первого дня курса объем вводимой жидкости увеличивается до $1,5\text{—}2,0 \text{ л/м}^2$ в сутки (соотношение растворов глюкозы и физиологического раствора 1:1). При большой опухолевой массе (в т. ч. органомегалии) объем вводимой жидкости (включая все переливаемые среды — кристаллоиды, СЗП, эритроцитную взвесь и тромбоконцентраты) может быть увеличен до 3 л/м^2 со стимуляцией диуреза мочегонными препаратами, обязательным контролем диуреза и ЦВД.
 5. Гиперлейкоцитоз и лейкостазы не являются синонимами. Гиперлейкоцитоз не всегда сопровождается синдромом лейкостазов.
 6. Синдром лейкостазов диагностируют до начала химиотерапии у пациентов с острыми лейкозами вне зависимости от количества лейкоцитов (он может проявляться и при количестве лейкоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$), если выявляются загруженность, сонливость, невозможность сконцентрироваться, дыхательная недостаточность, тяжелые нарушения свертывания, тяжелый геморрагический синдром, не связанный напрямую с тромбоцитопенией, метаболические нарушения.
 7. С целью профилактики гиперурикемического синдрома в инфузионную терапию необходимо включать растворы соды (4,2% раствор NaHCO_3 , 100—200 мл). Оптимальное значение pH мочи — 7,0.
 8. Если у пациентов с острыми лейкозами в момент диагностики заболевания в периферической крови определяется лейкоцитоз менее $70 \times 10^9/\text{л}$, то курс химиотерапии можно начинать сразу, без проведения циторедуктивной предфазы (за исключением ОЛЛ, при котором предфаза преднизолоном выполняется всем больным).

9. Циторедуктивная предфаза выполняется в соответствии с протоколом, предусмотренным для определенного варианта острого лейкоза.
10. Если вариант лейкоза еще не определен, можно рекомендовать назначение гидроксикарбамида в дозе 100 мг/кг (в 3—4 приема) до момента диагностики варианта острого лейкоза (при подозрении на ОПЛ гидроксикарбамид не показан).
11. На фоне терапии гиперлейкоцитоза при острых лейкозах необходимы следующие лабораторные и инструментальные исследования:
 - определение количества лейкоцитов и тромбоцитов (на фоне терапии гиперлейкоцитоза — 2 раза в сутки);
 - коагулограмма [уровни протромбина, фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)] — в первую неделю 1—2 раза в сутки;
 - определение биохимических показателей крови [уровни билирубина, креатинина, калия, натрия, кальция, фосфатов, глюкозы, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ)] — ежедневно;
 - оценка дыхательной и сердечной функции (пульсоксиметр, прикроватный монитор);
 - оценка кислотно-щелочного состояния крови;
 - оценка диуреза (ежедневно в обязательном порядке) с взвешиванием;
 - компьютерная томография (КТ) легких и головного мозга.
12. Если у пациентов с острыми лейкозами на фоне терапии гиперлейкоцитоза и лизиса опухолевых клеток развивается острая почечная недостаточность, им показан гемодиализ, который проводят до полного восстановления функции почек. Гемодиализ не является противопоказанием к выполнению или завершению программной химиотерапии.
13. Наличие гиперлейкоцитоза в дебюте острого лейкоза в большинстве случаев подразумевает наличие нейрорлейкемии, что требует увеличения количества люмбальных пункций с интратекальным введением стандартного набора препаратов.

Лечение гиперлейкоцитозных форм ОМЛ

По результатам Российского многоцентрового исследования по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых ОМЛ-01.01, включившего в анализ 310 пациентов, гиперлейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше был диагностирован у 42 пациентов, причем у 13 из них количество лейкоцитов составляло $200 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Ранняя летальность у пациентов

с гиперлейкоцитозом и без него была одинаковой (10,5% и 9,5% соответственно). Эти результаты свидетельствуют о том, что принятый в клинике подход к проведению индукционного этапа при гиперлейкоцитозной форме ОМЛ позволил избежать избыточной ранней летальности [22, 23]. Это достигнуто благодаря возможности предотвратить развитие клинически значимого СЛО. Результаты индукционной терапии, а также общая и безрецидивная выживаемость больных ОМЛ с гиперлейкоцитозом в дебюте заболевания значимо не отличаются от показателей для больных ОМЛ в целом [24]. Общие принципы терапии гиперлейкоцитозных форм ОМЛ отражены также в Клинических рекомендациях российских экспертов по лечению больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет [22].

Основой подхода, применяемого в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России при лечении пациентов с гиперлейкоцитозными формами ОМЛ, является использование плазмафереза, а также перенос инфузии антрациклинов (например, в ходе курса «7 + 3») с первых дней химиотерапии на последние. При выявлении в дебюте ОМЛ количества лейкоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ проводится комбинированная циторедуктивная терапия (гидроксикарбамид плюс лейкоцитаферезы) в сочетании с плазмаферезами, которые выполняются как на этапе циторедукции, так и в первые дни индукционной полихимиотерапии. Индукционная терапия проводится по общепринятым программам. При проведении индукционного курса «7 + 3» с целью предотвращения избыточного цитолиза, а также в связи с необходимостью выпол-

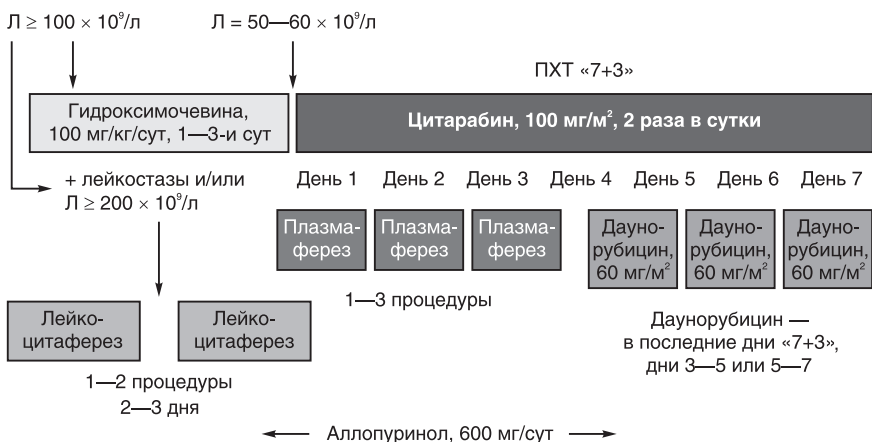


Рисунок 1. Схема терапии гиперлейкоцитозных форм ОМЛ на примере курса «7 + 3». Л — лейкоциты; ПХТ — полихимиотерапия.

нения сеансов плазмафереза предусматривается перенос введения антрациклинов с первых дней курса на дни 3—5 или 5—7. Это обусловлено фармакокинетическими характеристиками препаратов, входящих в схему «7 + 3»: быстрый клиренс цитарабина, на который не влияет проведение плазмафереза, и длительный период полувыведения у антрациклиновых антибиотиков, на концентрацию которых плазмаферез может повлиять.

Таким образом, основными положениями при лечении пациентов с ОМЛ, протекающим с гиперлейкоцитозом, являются:

1. Синдром лейкостазов встречается при ОМЛ значительно чаще, чем при ОЛЛ.
2. Синдром лейкостазов при ОМЛ может развиваться и без гиперлейкоцитоза более $100 \times 10^9/\text{л}$.
3. Пациентам с ОМЛ с количеством лейкоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$, но менее $70 \times 10^9/\text{л}$ назначение гидроксикарбамида необязательно. Курс химиотерапии им начинают сразу после выполнения необходимых исследований и обеспечения венозного доступа.
4. Если у больного ОМЛ при диагностике заболевания в периферической крови определяется существенный лейкоцитоз (свыше $70 \times 10^9/\text{л}$), рекомендуется назначение гидроксикарбамида в дозе 100 мг/кг/сут (при необходимости доза может быть увеличена до 150 мг/кг/сут).
5. Курс химиотерапии начинают при снижении лейкоцитоза до $50\text{—}70 \times 10^9/\text{л}$.
6. Максимальный срок приема гидроксикарбамида в режиме монотерапии не должен превышать 2 дня. Препарат отменяется в день начала химиотерапии.
7. Если количество лейкоцитов в крови не уменьшается в течение двух дней, то рекомендуется начать химиотерапию без дальнейшего приема гидроксикарбамида на фоне проведения сеансов лейкоцитаферезов.
8. Если на фоне гиперлейкоцитоза (более $100 \times 10^9/\text{л}$) имеются очевидные признаки «лейкостазов» (спутанное сознание, интерстициальное поражение легких за счет сосудистого компонента, одышка), наряду с обязательным приемом гидроксикарбамида на фоне волеической нагрузки целесообразно проведение 1—2 сеансов лейкоцитафереза с целью быстрой редукции опухолевой массы.
9. Если после первого сеанса лейкоцитафереза удалось уменьшить объем опухолевой массы на 30—40% и количество лейкоцитов составляет менее $100 \times 10^9/\text{л}$, то сразу начинают курс химиотерапии. В план лечения обязательно включают выполнение плазмафереза в объеме 0,8—1,5 л после введения цитостатических препаратов.

10. В указанной ситуации целесообразно сначала ввести только цитарабин и выполнить плазмаферез, а введение антрациклинов отложить на дни курса 3—5 или 5—7, а первые два-три дня выполнять плазмаферезы в дни введения цитарабина. Так как клиренс цитарабина очень высок, то плазмаферез не повлияет на его концентрацию в плазме, в то же время плазмаферез может повлиять на концентрацию антрациклиновых антибиотиков, у которых период полувыведения достаточно длительный.
11. На время проведения плазмафереза в случае постоянной инфузии цитарабина введение препарата прерывается, а по окончании процедуры возобновляется с пересчетом скорости введения препарата на оставшееся время в рамках 24-часовой инфузии. В случае введения цитарабина дважды в сутки процедура плазмафереза выполняется через 3—4 ч после введения препарата.
12. Выполнение плазмаферезов показано и при более низком количестве лейкоцитов, если на фоне введения цитостатических препаратов развивается синдром лизиса опухоли: высокая лихорадка, дыхательная недостаточность, признаки почечной и печеночной недостаточности, загруженность, нарушения сознания, усиление геморрагического синдрома и др.
13. На фоне всех лечебных мероприятий при лечении гиперлейкоцитоза больным необходимы массивные трансфузии тромбоцитов (при однократном введении следует вводить 8—10 доз). Низкие показатели гемоглобина, тромбоцитов, альбумина не должны являться противопоказанием к выполнению плазмаферезов, но к этой процедуре необходимо подготовить должный объем заместительной терапии (трансфузии эритроцитосодержащих сред, концентратов тромбоцитов, альбумина, СЗП).
14. Если количество лейкоцитов больше $100 \times 10^9/\text{л}$, но менее $150 \times 10^9/\text{л}$ и нет синдрома лейкостазов, то от процедуры лейкоцитафереза можно воздержаться.
15. Если количество лейкоцитов у больного ОМЛ превышает $150 \times 10^9/\text{л}$, то лейкоцитаферезы можно считать необходимой процедурой в сочетании со всеми остальными методами циторедукции и профилактики/лечения цитолитического синдрома.
16. В ходе индукции больным ОМЛ проводится профилактика инвазивных микозов (позаконазол, 200 мг 3 раза в сутки внутрь, в виде суспензии, после еды); см. протокол лечения и профилактики инвазивных микозов.

Лечение гиперлейкоцитозных форм ОПЛ

Гиперлейкоцитоз при ОПЛ является, бесспорно, одним из наиболее тяжелых и urgentных состояний в гематологии. При этом количество лейкоцитов, которое при ОПЛ может расцениваться как гиперлейкоцитоз, по данным различных авторов, начинается уже с $10 \times 10^9/\text{л}$ [25]. Частота лейкоцитоза с показателями $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ и $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ при ОПЛ составляет 20—25% и < 5% соответственно [26]. Высокий лейкоцитоз при ОПЛ, как и в других случаях, — фактор неблагоприятного прогноза. Больные ОПЛ с гиперлейкоцитозом должны быть отнесены к группе высокого риска с высокой частотой ранней летальности; до появления АТРА она достигала 50—70%, но и в условиях современных терапевтических возможностей составляет 10—20%. По данным некоторых исследователей, часть больных умирает до начала лечения и, соответственно, до регистрации и включения в исследования [27]. Как следствие, показатели ранней и очень ранней (до 48 ч) смертности могут достигать 42% [28]. Кроме того, в данной группе больных высока частота рецидивов, в том числе экстрамедуллярных с вовлечением ЦНС. ОПЛ с гиперлейкоцитозом чаще диагностируется у детей, чем у взрослых, в большинстве случаев ассоциирован с микрогранулярным вариантом (M3v) опухолевых клеток (вариантный ОПЛ), выявлением короткой изоформы транскрипта PML/RARA α (*bcr3*), мутацией FLT3 и экспрессией CD56. У этих больных сильнее выражены признаки коагулопатии и высока частота манифестации заболевания с геморрагического синдрома, преимущественно интракраниальных гематом (14%). У 79% больных первыми клиническими проявлениями становятся признаки лейкостазов в виде гипоксемии (34%), кровохарканья и диффузной альвеолярной кровоточивости (21%), интракраниальных, интраокулярных и желудочно-кишечных кровотечений [29].

Среди пациентов с ОПЛ, которым в условиях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проводилось лечение по программе AIDA, начальный лейкоцитоз $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ был выявлен у 2 из 35 больных (5,7%). У этих больных была достигнута ремиссия, сохраняющаяся до настоящего времени [30].

Поскольку в настоящее время имеются высокоэффективные патогенетические препараты для лечения ОПЛ, наиболее перспективным подходом к лечению больных ОПЛ из группы высокого риска представляется применение сочетанной терапии третиноином (АТРА) с триоксидом мышьяка (АТО), а также с добавлением цитостатических препаратов [26, 31]. При этом введение цитостатических препаратов для достижения быстрой циторедукции рекомендуется начать уже в первый день лечения через несколько часов после первого приема

АТРА [25]. Для этого большинством авторов используется идарубицин в дозе 12 мг/м², 2–3 введения [29]. Лейкоцитаферезы для достижения циторедукции в данной ситуации не используются из-за риска тяжелых опасных для жизни кровотечений, обусловленных как возрастанием вероятности коагулологических нарушений, так и необходимостью инвазивной процедуры — катетеризации центральной вены [25, 29, 32]. Больным с количеством лейкоцитов в дебюте ОПЛ $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ показана профилактика дифференцировочного синдрома (дексаметазон в дозе 8–10 мг 2 раза в сутки) с первого дня терапии. Поскольку в неотложных ситуациях не всегда возможно точно установить этиологию респираторного дистресс-синдрома у больного с гиперлейкоцитозом на фоне поражения легких (лейкостазы, цитолиз, дифференцировочный синдром, гиперволемиа), а также полиорганной недостаточности, доза дексаметазона с первого дня терапии может быть увеличена до 20 мг/м² 2 раза в сутки.

Таким образом, основными принципами ведения гиперлейкоцитоза при ОПЛ являются:

1. При ОПЛ гиперлейкоцитоз встречается крайне редко (< 5% случаев).
2. Сопровождается тяжелыми коагулологическими нарушениями и симптомами лейкостазов, высока частота интракраниальных гематом, являющихся причиной ранней и очень ранней (в течение 48 ч) смертности.
3. От проведения инвазивных процедур, в том числе выполнения обычного центрального венозного доступа, в первые дни лечения рекомендуется воздержаться до купирования коагулологических нарушений. Описано развитие массивной гематомы шеи, приведшей к сдавлению дыхательных путей, у больного с рецидивом ОПЛ через 17 ч после неудачной попытки катетеризации внутренней яремной вены, начала химиотерапии и развития СЛО [33]. В условиях плохо контролируемого гемостаза методом выбора при обеспечении сосудистого доступа является использование периферически имплантируемых центральных венозных катетеров (ПИ-ЦВК), устанавливаемых через кубитальную или брахиальную вены в полость правого предсердия. ПИ-ЦВК можно безопасно установить даже при самых выраженных нарушениях гемостаза, а высокопоточный ПИ-ЦВК позволяет обеспечить достаточный объем инфузионной терапии.
4. Выполнение лейкоцитаферезов и терапия гидроксикарбамидом с циторедуктивной целью при ОПЛ не показаны.
5. Терапия АТРА 45 мг/м²/сут должна быть начата немедленно, как только на основании клинических и/или морфологических данных заподозрен диагноз ОПЛ.

6. Начало введения АТО отложить до снижения лейкоцитоза менее $10 \times 10^9/\text{л}$.
7. Циторедукция достигается **только** назначением химиотерапии (идарубицин, $12 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$), которая должна быть начата в первый день лечения через несколько часов после первого приема АТРА. Число необходимых введений идарубицина — 2—3 (в случае включения больного в протокол лечения с АТО см. соответствующий протокол).
8. С целью профилактики СЛО, а также для коррекции коагулогических нарушений возможно выполнение сеансов плазмафереза. Введение идарубицина желательно выполнять после плазмафереза.
9. С целью профилактики дифференцировочного синдрома с первого приема АТРА показано профилактическое введение дексаметазона в дозе 8—10 мг/сут; при наличии острого респираторного дистресс-синдрома доза может быть увеличена до терапевтической (20 мг/сут) уже с первого дня терапии. После снижения лейкоцитоза (через 2—3 дня) доза дексаметазона постепенно снижается вплоть до полной отмены.

Лечение гиперлейкоцитозных форм ОЛЛ

При ОЛЛ лейкоцитаферезы выполняют лишь при экстремальном числе лейкоцитов (более $200 \times 10^9/\text{л}$), при этом частота полной ремиссии и ранняя смертность у этих больных соответствует таковым при меньших показателях лейкоцитов, но долгосрочные результаты, конечно, отличаются в худшую сторону [34].

При ОЛЛ, по данным трех исследований, выполненных Российской группой по лечению острых лейкозов, одно из которых — многоцентровое (включало 140 больных), количество гиперлейкоцитозных форм составило 12,5%. Ранняя смертность в первом исследовании 1995—1999 гг. у больных с гиперлейкоцитозом была выше: 16,7% в сравнении с 9,5%, однако в дальнейшем эти показатели стали составлять 6,7% и 4,5%. Эти цифры также свидетельствуют об эффективном использовании программы циторедукции и профилактики СЛО, которые используются в кооперированных исследованиях с 2001 г.

Основными принципами ведения гиперлейкоцитоза при ОЛЛ являются:

1. При ОЛЛ гиперлейкоцитоз редко сопровождается клиническими проявлениями синдрома лейкостазов.
2. Если диагноз ОЛЛ установлен, всем больным начинают терапию преднизолоном в качестве предфазы в дозе $60 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ в течение 7 сут.

3. Если количество лейкоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$ (например, $300\text{—}400 \times 10^9/\text{л}$ и даже более) и/или выявляется большой объем экстрамедуллярного поражения, терапию преднизолоном проводят в том же режиме. В первые сутки предфазы доза преднизолона может быть снижена на 50% (с целью профилактики СЛО, в случае высокой чувствительности опухолевых клеток к преднизолону). В дальнейшем предфаза преднизолоном проводится в полных дозах.
4. Если в течение 5 дней предфазы преднизолоном количество лейкоцитов не снижается, процент бластных клеток в крови остается прежним, то можно, без выполнения костномозговой пункции, заменить преднизолон на дексаметазон в дозе $10 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ и на 8-й день начать введение цитостатических препаратов, предусмотренных протоколом (даунорубин, винкристин).
5. Если в ходе проведения предфазы преднизолоном отмечается нарастание лейкоцитоза и/или объема экстрамедуллярного поражения, показан немедленный переход на терапию дексаметазоном ($10 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$), а при неэффективности циторедукции следует сразу начать введение цитостатических препаратов, предусмотренных протоколом (ранее 8-го дня).
6. При высокой чувствительности опухолевых клеток к преднизолону и, как следствие, быстром цитолизе в ходе предфазы с развитием глубокой лейкопении (например, снижение количества лейкоцитов с $300 \times 10^9/\text{л}$ до $0,1 \times 10^9/\text{л}$ за несколько дней) возможно отложить начало цитостатической терапии на 7—14 дней (иногда, в случае развития опасных для жизни осложнений, вплоть до восстановления миелопоэза).
7. При ОЛЛ возможно развитие метаболических нарушений вследствие СЛО в период циторедуктивной предфазы, поэтому рекомендуется жесткое соблюдение общих принципов ведения больных с большой опухолевой массой.
8. Показания к выполнению лейкоцитаферезов при ОЛЛ ограничены. Их можно рекомендовать при лейкоцитозе свыше $500 \times 10^9/\text{л}$, но в большинстве случаев показаны консервативные методы.
9. При литическом снижении количества лейкоцитов на фоне циторедуктивной предфазы на фоне жесткого мониторинга и коррекции метаболических и коагуляционных нарушений, функции почек, при появлении признаков СЛО может рассматриваться вопрос о проведении плазмафереза. При ОЛЛ к этому методу прибегают очень редко, в большинстве случаев достаточно консервативных методов.
10. При отсутствии явных клинических признаков нейрорлейкемии целесообразно отложить выполнение плановой люмбальной пункции

с интратекальным введением цитостатических препаратов (в рамках нейропрофилактики) до снижения лейкоцитоза менее $30 \times 10^9/\text{л}$ (учитывая высокую вероятность ложноположительных результатов исследования СМЖ).

Профилактика синдрома лизиса опухоли при лимфопролиферативных заболеваниях

При терапии лимфопролиферативных заболеваний с целью предотвращения гиперурикемии при большой опухолевой массе перед началом интенсивной химиотерапии всегда должна проводиться префаза (чаще циклофосфамид и глюкокортикоиды), помогающая постепенно уменьшить опухолевую массу и предотвратить развитие СЛО.

Литература

1. Porcu P, Farag S, Marcucci G et al. Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 2002; 6:15–23.
2. Marbello L, Ricci F, Nosari AM et al. Outcome of hyperleukocytic adult acute myeloid leukaemia: A single-center retrospective study and review of literature. *Leuk Res* 2008; 32:1221–1227.
3. Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol* 2017; 10:147–154.
4. Ganzel C, Becker J, Mintz PD et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. *Blood Rev* 2012; 26:117–122.
5. Bunin NJ, Pui CH. Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 3:1590–1595.
6. Галстян Г. М., Кесельман С. А., Городецкий В. М. и др. Сочетанное проведение химиотерапии гемобластозов и терапии острой дыхательной недостаточности в реанимационных условиях. *Терапевтический архив* 2009; 81:37–43.
7. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127:3–11.
8. Mamez AC, Raffoux E, Chevret S et al. Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016; 8194: 1–8.
9. Hölzig K, Moog R. Leukocyte depletion by therapeutic leukocytapheresis in patients with leukemia. *Transfus Med Hemother* 2012; 39:241–245.
10. Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM et al. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma* 2001; 42:67–73.

11. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28(3):145—284.
12. Шатров В. А. Лечебный плазма- и цитаферез в терапии лейкозов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1984. 22 с.
13. Bruserud O, Liseth K, Stammesfet S et al. Hyperleukocytosis and leukocytapheresis in acute leukaemias: Experience from a single centre and review of the literature of leukocytapheresis in acute myeloid leukaemia. *Transfus Med* 2013; 23:397—406.
14. Thiebaut A, Thomas X, Belhabri A et al. Impact of pre-induction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Ann Hematol* 2000; 79:501—506.
15. Barrett CL, Louw VJ, Webb MJ. Exchange transfusion as a life-saving intervention in three patients with different haematological malignancies with severe hyperleukocytosis where leukapheresis was not available. *Transfus Apher Sci* 2013; 49:397—402.
16. Wang CW, Lin KH, Lin YP et al. Blood exchange transfusion as an emergency treatment for hyperleukocytosis in leukemia: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1991; 32:387—390.
17. Aqai N, O'Doherty U. Leukocytapheresis for the treatment of hyperleukocytosis secondary to acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014(1):457—460.
18. Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н. Лечение острых лейкозов. М.: МЕД-пресс-информ, 2004. 223 с.
19. Соколов А. Н., Паровичникова Е. Н., Куликов С. М. и др. Долгосрочные результаты лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в многоцентровом клиническом исследовании ОМЛ 06.06. *Клиническая онкогематология* 2012; 5:30—38.
20. Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Соколов А. Н. и др. Особенности индукционной терапии больных с гиперлейкоцитозом в дебюте острого миелобластного лейкоза. *Гематология и трансфузиология* 2014; 59:124.
21. Troitskaya V, Parovichnikova E, Sokolov A et al. Induction therapy in patients with acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Haematologica* 2014; 99:568—569.
22. Паровичникова Е. Н., Клясова Г. А., Соколов А. Н. и др. Первые результаты лечения острых миелоидных лейкозов взрослых по протоколу ОМЛ 01.10 Научно-исследовательской группой центров России. *Терапевтический архив* 2012; 84:10—15.
23. Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Клясова Г. А. и др. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра. *Терапевтический архив* 2014; 86:14—23.
24. Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Соколов А. Н. и др. Лечение взрослых больных острыми миелоидными лейкозами с гиперлейкоцитозом в дебюте заболевания. *Терапевтический архив* 2015; 87:33—40.

25. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113:1875—1891.
26. Kelaidi C, Ades L, Fenaux P. Treatment of acute promyelocytic leukemia with high white cell blood counts. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3:e2011038.
27. Micol JB, Raffoux E, Boissel N et al. Management and treatment results in patients with acute promyelocytic leukaemia (APL) not enrolled in clinical trials. *Eur J Cancer Clin Oncol* 2014; 50:1159—1168.
28. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia* 2011; 25:1128—1134.
29. Daver N, Kantarjian H, Marcucci G et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. *Br J Haematol* 2015; 168:646—653.
30. Сидорова А. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н. и др. Результаты лечения больных острым промиелоцитарным лейкозом по протоколу AIDA. *Гематология и трансфузиология* 2016; 61:177.
31. Hu J, Liu Y, Wu C et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid / arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *PNAS* 2009; 106:3342—3347.
32. Vahdat L, Maslak P, Miller WH et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: Impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMNIRAR-a isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994; 84:3843—3849.
33. Галстян Г. М., Будянский В. М., Шулутко Е. М. и др. Случай тяжелого геморрагического осложнения при катетеризации центральной вены у больного острым промиелоцитарным лейкозом. *Проблемы гематологии и переливания крови* 1997; 4:32—34.
34. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM et al. Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood* 1992; 79: 871—875.

**Профилактика, диагностика
и лечение инфекционных
осложнений у пациентов
с гематологическими
заболеваниями**

Глава 3. Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями

Высокая частота инфекционных осложнений у больных с гематологическими заболеваниями (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1), особенно в период нейтропении, диктует необходимость назначения препаратов для профилактики. Профилактика показана при инфекциях, вызванных грибами и вирусами в группе высокого риска. Профилактика бактериальных инфекций становится менее актуальной по причине увеличения колонизации слизистой кишечника полирезистентными бактериями и как следствие этого — развития инфекций, вызванных данными возбудителями.

Профилактика инфекций, вызванных бактериями

Профилактика бактериальных инфекций реципиентам аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) допустима только после предварительного исследования у них колонизации слизистой оболочки кишечника микроорганизмами. Профилактику бактериальных инфекций проводят реципиентам аллогенных ГСК, не имеющим колонизации слизистых оболочек кишечника энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра или карбапенемаз, штаммами *Pseu-*

domonas aeruginosa, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* и другими бактериями, устойчивыми к фторхинолонам. Перед назначением фторхинолона для профилактики необходимо исследовать мазок со слизистой прямой кишки, исследование повторяют каждые 7 дней. Профилактику отменяют при назначении системных антибиотиков по поводу лихорадки в период нейтропении или появлении колонизации слизистой кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями. Для профилактики используют фторхинолон — ципрофлоксацин, по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки, или левофлоксацин, по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки. Назначают фторхинолон перед ТГСК с 1-го дня кондиционирования, отменяют — при количестве лейкоцитов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ или при назначении системных антибиотиков по поводу возникшей инфекции или при появлении колонизации полирезистентными бактериями.

Профилактика бактериальных инфекций у других категорий больных исключена по причине неэффективности из-за высокой частоты детекции полирезистентных бактерий. Профилактическое применение фторхинолонов приводит к достоверному увеличению частоты инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, и необходимости назначения карбапенемов. Отсутствие в протоколе лечения острых лейкозов антимикробной профилактики означает регулярный мониторинг (1 раз в неделю) взятия ректальных мазков по детекции микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку кишечника, которые следует принимать во внимание для модификации противомикробной терапии у больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и неинформативными исследованиями клинически значимых образцов. Не назначают антибиотики с целью деколонизации полирезистентных бактерий со слизистой желудочно-кишечного тракта.

Профилактика пневмоцистной пневмонии [1]

Профилактика является обязательной:

- больным острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ);
- реципиентам аллогенных ГСК;
- при терапии алемтузумабом;
- при использовании программы с включением флударабина + циклофосфида + ритуксимаба (пациенты с хроническим лимфолейкозом, лимфомами);
- при лечении глюкокортикоидными препаратами (при различных гематологических заболеваниях).

Препарат для профилактики назначают больным ОЛЛ с 14-го дня полихимиотерапии (ПХТ) и проводят весь период лечения, включая этап

поддерживания; реципиентам аллогенных ГСК — от дня констатации приживления костного мозга в течение 6 месяцев и более, включая весь период иммуносупрессивной терапии до повышения количества CD4+ более 200 клеток в 1 мм³. Длительность профилактики при использовании указанных препаратов (алемтузумаб; флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб; глюкокортикоиды) составляет от 6 месяцев и более.

Профилактика пневмоцистной пневмонии также рекомендована:

- больным лимфопролиферативными заболеваниями на курсах ПХТ R-СНОР14 или эскалированный ВЕАСОРР;
- при лечении нуклеозидными препаратами (флударабин, кладрибин, микофенолата мофетил) — особенно в длительном режиме, повторными курсами, при лучевой терапии опухоли центральной нервной системы (или метастазов) с использованием высоких доз глюкокортикоидов.

Препаратом выбора для профилактики является триметоприм/сульфаметоксазол, назначают по 480 мг ежедневно, альтернативный препарат — пентамидин, применяется в дозе 300 мг в виде аэрозоля через респираторный ингалятор или внутривенно каждые 3—4 недели.

Использование триметоприма/сульфаметоксазола ежедневно одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*.

Пациенты, инфицированные *Pneumocystis jirovecii*, не должны находиться в одной палате с другими иммунокомпрометированными больными.

Профилактика инфекций, вызванных грибами [2, 3]

Цель профилактического применения противогрибковых препаратов — предупреждение развития инвазивных микозов в группах высокого риска их возникновения. Различают первичную и вторичную профилактику.

Первичная противогрибковая профилактика показана:

- реципиентам аллогенных ГСК в период гранулоцитопении;
- реципиентам аллогенных ГСК с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при назначении глюкокортикоидов в дозе ≥ 1 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон;
- больным острым миелобластным лейкозом на этапе индукции, на этапе консолидации — при ожидаемой длительной нейтропении;
- больным апластической анемией (во время введения анти тимоцитарного глобулина — АТГ).

Первичная противогрибковая профилактика

Для реципиентов аллогенных ГСК в период гранулоцитопении и пребывания в палате с фильтрами высокой степени очистки воздуха препаратом выбора для профилактики является флуконазол, 400 мг в сутки внутривенно или внутрь, альтернативные препараты — микафунгин, 50 мг внутривенно; вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно.

Реципиентам аллогенных ГСК в период гранулоцитопении и пребывания в палатах без фильтров высокой степени очистки воздуха; при проведении 2-й и последующих трансплантаций назначают антимикотики, активные против плесневых грибов:

- микафунгин, по 50 мг 1 раз в сутки внутривенно;
- вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно;
- позаконазол в суспензии, по 200 мг 3 раза в сутки внутрь;
- позаконазол в таблетках, по 300 мг 2 раза в 1-й день, далее по 300 мг 1 раз в сутки.

Реципиентам аллогенных ГСК в период гранулоцитопении при наличии у них перед кондиционированием каких-либо изменений в легких и отсутствии инвазивного микоза в анамнезе (например, после новой коронавирусной инфекции, у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и др.) назначают антимикотики, активные против мицелиальных грибов:

- вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно;
- позаконазол в суспензии, по 200 мг 3 раза в сутки внутрь;
- позаконазол в таблетках, по 300 мг 2 раза в 1-й день, далее по 300 мг 1 раз в сутки.

Реципиентам аллогенных ГСК с РТПХ при назначении глюкокортикоидов в дозе ≥ 1 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон для противогрибковой профилактики назначают:

- позаконазол в таблетках или в суспензии (дозирование см. выше) — при нормальной функции печени и возможном применении препаратов перорально; при отсутствии удлинения интервала QT;
- вориконазол внутривенно или перорально — при нормальной функции печени; при отсутствии удлинения интервала QT;
- анидулафунгин, 200 мг в 1-й день, далее 100 мг 1 раз в сутки, или микафунгин, 50 мг 1 раз в сутки, — при повышении активности печеночных ферментов. В случае нормализации активности печеночных ферментов необходимо назначить позаконазол или вориконазол.

Реципиентам аутологичных ГСК в период гранулоцитопении противогрибковую профилактику не проводят.

Больным острым миелоидным лейкозом противогрибковые препараты для профилактики назначают во время индукции. Профилактика на этапе консолидации ПХТ также рекомендована при курсах ПХТ, приводящих к длительной нейтропении. Препаратом выбора для профилактики является позаконазол в суспензии (по 200 мг 3 раза в сутки после еды) или в таблетках (по 300 мг 2 раза в 1-й день, затем по 300 мг 1 раз в сутки, прием препарата не зависит от приема пищи).

Больным апластической анемией во время введения АТГ назначают для профилактики флуконазол (400 мг в сутки, внутривенно или внутрь).

Назначение и отмена первичной противогрибковой профилактики

Антимикотики для профилактики назначают реципиентам аллогенных ГСК с 1-го дня предтрансплантационного кондиционирования; реципиентам с РТПХ и терапией преднизолоном в дозе ≥ 1 мг/кг в сутки — с 1-го дня применения глюкокортикоидов; больным острым миелобластным лейкозом — с 1-го дня послекурсового периода; больным апластической анемией — за 2 дня до введения АТГ (в день назначения преднизолона).

Критериями отмены противогрибковых препаратов являются:

- у реципиентов аллогенных ГСК без РТПХ — восстановление гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$);
- у больных с РТПХ при наличии всех следующих факторов — контроль над РТПХ, снижение дозы преднизолона до 0,15–0,3 мг/кг в сутки, количество гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лимфопении и цитомегаловирусной инфекции. Особое внимание при отмене профилактического приема противогрибковых препаратов, активных в отношении плесневых грибов, следует уделять больным с доказанной или предполагаемой РТПХ легких. При наличии мокроты у больных с РТПХ легких необходимо во всех случаях проводить микологическое исследование на плесневые грибы. При обнаружении плесневых грибов в мокроте даже при минимальных изменениях в легких следует назначать позаконазол (суспензия, по 400 мг 2 раза в сутки после еды), или позаконазол в таблетках (по 300 мг 2 раза в 1-й день, затем по 300 мг 1 раз в сутки), или изавуконазол (по 200 мг 3 раза в сутки в 1–2-й дни, затем по 200 мг 1 раз в сутки в таблетках или внутривенно), или вориконазол (по 200 мг 2 раза в сутки в таблетках, у больных с весом > 85 кг суточную дозу вориконазола в таблетках назначают из расчета 8 мг/кг в сутки, максимальное — по 300 мг 2 раза в сутки);
- у больных острыми миелоидными лейкозами — восстановление гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$);

- у больных апластической анемией — через 10 дней после окончания введения АТГ.

Вторичная противогрибковая профилактика

Проводится больным, у которых в анамнезе был инвазивный микоз, вызванный плесневыми грибами (инвазивный аспергиллез, мукомикоз и др.), а также диссеминированный инвазивный кандидоз (инвазия в органы). Больным, у которых была кандидемия без диссеминации в органы, профилактику не проводят.

Вторичная противогрибковая профилактика показана при курсах ПХТ, сопровождающихся нейтропенией, и при назначении иммуносупрессивных препаратов. Для вторичной профилактики назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза, с 1-го дня послекурсового периода или при количестве гранулоцитов $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, а также в течение всего периода применения иммуносупрессивных препаратов.

Противогрибковые препараты, используемые для вторичной профилактики больным, в анамнезе у которых возникали:

- Кандидемия с диссеминацией в органы или хронический диссеминированный кандидоз:
 - ▲ флуконазол, по 400 мг в сутки внутривенно или внутрь;
 - ▲ каспофунгин, по 50 мг в сутки внутривенно;
 - ▲ микафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно;
 - ▲ анидулафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.
- Инвазивный аспергиллез:
 - ▲ вориконазол (таблетки/внутривенно), по 200 мг 2 раза в сутки;
 - ▲ позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки (после еды);
 - ▲ позаконазол (таблетки), по 300 мг 2 раза в 1-й день, далее по 300 мг 1 раз в сутки;
 - ▲ изавуконазол (таблетки/внутривенно), по 200 мг 3 раза в сутки в 1—2-й дни, затем по 200 мг 1 раз в сутки.
- Мукомикоз:
 - ▲ позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки (после еды);
 - ▲ позаконазол (таблетки), по 300 мг 2 раза в 1-й день, далее по 300 мг 1 раз в сутки;
 - ▲ изавуконазол (таблетки/внутривенно), по 200 мг 3 раза в сутки в 1—2-й дни, затем по 200 мг 1 раз в сутки.

Амфотерицин В не назначают для профилактики инвазивных микозов по причине его высокой токсичности. При вторичной профилактике вориконазол, позаконазол, изавуконазол следует применять осторожно при курсах ПХТ, включающих винкристин, поскольку они мо-

гут потенцировать нейротоксичность. Меньше взаимодействия с винкристином у изавуконазола, поскольку препарат является слабым ингибитором цитохрома P450 в сравнении с позаконазолом и вориконазолом. Назначать эти препараты следует не ранее чем через 3—5 дней от даты последнего введения винкристина.

Противогрибковые препараты, назначенные для вторичной профилактики, отменяют при восстановлении гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Профилактика герпесвирусных инфекций [4, 5]

Противовирусные препараты для профилактики назначают серопозитивным по вирусу простого герпеса (ВПГ) — реципиентам аллогенных ГСК, больным острыми лейкозами. Антивирусная профилактика ВПГ не требуется для серонегативных больных острыми лейкозами и после ТГСК, даже если донор серопозитивный по ВПГ.

Препараты для профилактики:

- ацикловир внутривенно, 250 мг/м² или 5 мг/кг каждые 12 часов;
- ацикловир в таблетках, по 200 мг 3 раза в сутки;
- валацикловир, по 500 мг 2 раза в сутки;
- фамцикловир по 500 мг 2 раза в сутки.

Применяют в течение 3—5 недель с 1-го дня ПХТ или кондиционирования при ТГСК. Перевод с пероральной на внутривенную форму проводят у больных с мукозитом. У реципиентов аллогенных ГСК с РТПХ или получающих иммуносупрессивную терапию, включая глюкокортикоиды, период профилактического приема препаратов более продолжительный. Отменяют противовирусные препараты пациентам только после разрешения симптомов мукозита.

Профилактику инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster, проводят серопозитивным реципиентам аллогенных ГСК, назначая следующие препараты:

- ацикловир, 800 мг 2 раза в сутки;
- валацикловир, 500 мг 2 раза в сутки.

Длительность профилактики составляет не менее 1 года и удлиняется пациентам с РТПХ или иной иммуносупрессивной терапией.

Профилактика серопозитивным пациентам после трансплантации аутологичных ГСК является дискуссионной.

Литература

1. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(9):2397—2404.

2. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:709—718.
3. Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102:433—444.
4. Styczynski J, Reusser P, Einsele H et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:757—770.
5. Ljungman P, Camara R, Cordonnier C et al. Management of CMV, HHV-66 HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 227—240.

Глава 4. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Инфекции относятся к частым осложнениям при лечении заболеваний системы крови, наиболее часто наблюдаются при всех типах лейкозов (острых и хронических) и лимфом (агрессивных и индолентных), но могут выявляться и при неопухолевых гематологических заболеваниях (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1). Особенно высокая частота инфекций наблюдается у больных острыми лейкозами и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК). Так, у пациентов с *de novo* острыми миелоидными лейкозами развитие инфекций сохраняется высоким на этапе как индукции (98%), так и консолидации (89%), при острых лимфобластных лейкозах — на этапе индукции (55%) [1, 2]. После первой алло-ТГСК инфекции кровотока развиваются у 39,2% пациентов, частота их возникновения выше в фазу приживления трансплантата, в период нейтропении (31,0%), но и после приживления трансплантата возможно их развитие, особенно у больных с реакцией «трансплантат против хозяина», и частота составляет 11,8% [3]. У других пациентов с гематологическими заболеваниями частота инфекционных осложнений варьирует от 10% до 40%, этот показатель выше в период индукции ремиссии, при

резистентном течении опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима.

Инфекционные осложнения у пациентов с гематологическими заболеваниями характеризуются разнообразием как по этиологии возбудителей, так и по локализации инфекционного процесса. Для диагностики инфекций у онкогематологических пациентов (лейкозы, лимфомы) необходимо применять комплекс микробиологических диагностических исследований, а также подходы к антимикробной терапии, которые отличаются от тактики лечения у пациентов вне нейтропении.

Факторы риска и источники развития инфекционных осложнений у гематологических пациентов

Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений у гематологических пациентов, является нейтропения (количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения (количество лейкоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$). Важными параметрами являются число нейтрофилов, темп их снижения, длительность нейтропении. Частота инфекций существенно увеличивается при длительности нейтропении ≥ 10 дней. Риск развития инфекций возрастает при нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов, дефектах клеточного и гуморального иммунитета, повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III—IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК). Источником развития инфекции, как правило, является желудочно-кишечный тракт, когда активно происходит транслокация микроорганизмов со слизистой оболочки, поврежденной в результате химиотерапии. Другие «входные ворота» инфекции при нейтропении — это ЦВК.

Этиология инфекционных осложнений

Этиологическая структура возбудителей у гематологических пациентов разнообразна и включает бактерии, грибы (дрожжевые и плесневые), вирусы. В первые 7—10 дней инфекционный процесс, как правило, бывает обусловлен бактериями, а по мере удлинения нейтропении возрастает риск возникновения инвазивного аспергиллеза [1]. Характерной особенностью возбудителей инфекций в гематологии сегодня является тенденция к увеличению доли грамотрицательных

микроорганизмов, которые составляют от 49% до 57%, в то время как в 1990–е годы на них приходилось около 30% [3–5]. В этиологии ведущие позиции занимают те же бактерии, что и в более ранний период, — это *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., однако среди них существенно возросла доля штаммов с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам [6]. К наиболее распространенным механизмам резистентности у *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* относят продукцию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), которая определяется у 40–60% штаммов, а в последние годы и продукцию карбапенемаз, особенно среди *Klebsiella pneumoniae* с частотой 40–50% [7]. Устойчивость к карбапенемам (имипенему и меропенему) среди штаммов *Pseudomonas aeruginosa* составляет 40–50%, среди *Acinetobacter baumannii* — 65–70% [7]. Среди грамположительных бактерий отмечен рост резистентности *Enterococcus faecium* к ванкомицину с 8,3% (2002–2009 гг.) до 23,4% (2010–2017 гг.) [8]. Для грибов рода *Candida* характерно снижение доли *Candida albicans* до 30% и широкое видовое разнообразие *Candida non-albicans* [9].

Клинические проявления инфекций

Для инфекций периода нейтропении/лейкопении характерными признаками являются:

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

Под лихорадкой подразумевают однократно зарегистрированное повышение температуры тела $\geq 38,0$ °С, не связанное с другими причинами (реакции на трансфузии компонентов крови, на вводимые медикаменты, опухолевая лихорадка).

Существует обобщающий термин «фебрильная нейтропения», включающий все случаи фебрильной температуры у пациентов с нейтропенией/лейкопенией. В 1990-е годы наиболее частым проявлением фебрильной нейтропении (около 50% случаев) являлась лихорадка неясной этиологии, к которой относят только повышение температуры без каких-либо других проявлений инфекции в период нейтропении [10]. Реже встречались клинически и микробиологически доказанные инфекции. К клинически доказанным относят случаи инфекции, которые удастся верифицировать с помощью физикальных или инстру-

ментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Наиболее частыми проявлениями клинически доказанных инфекций являются пневмония, инфекция мягких тканей, перианальная инфекция (в том числе парапроктит). Микробиологическим подтверждением инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры. В последнее время возможности диагностики инфекционных осложнений существенно расширились как за счет внедрения новых и совершенствования ранее используемых методов, так и сокращения времени исследования благодаря введению в лабораторную практику автоматических анализаторов и новых технологий для идентификации микроорганизмов. В настоящее время у пациентов с острыми лейкозами преобладают клинически доказанные инфекции (44—47%), среди них пневмонии (23—35%) и инфекции кожи и мягких тканей (12—21%), реже регистрируют лихорадку неясной этиологии (29—39%), частота выделения микроорганизмов из кровотока составляет 17—24% [1, 2].

Диагностика инфекционных осложнений

Во всех случаях появления температуры у больных с гематологическими заболеваниями, особенно в период нейтропении/лейкопении, следует активно использовать диагностические подходы, направленные на выявление как очагов инфекции, так и возбудителей.

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от пациента должны быть взяты незамедлительно. Необходимо пристальное внимание и проведение микробиологических исследований у пациентов, принимающих глюкокортикоиды, у лиц пожилого возраста, поскольку инфекционный процесс может протекать с нормотермией или умеренным субфебрилитетом.

Ежедневный осмотр пациента

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

- Активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности.
- Ежедневный осмотр слизистой оболочки ротоглотки при нейтропении, особенно десен. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв.
- Осмотр кожи для выявления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб (при лечении глюкокортикоидами)

септикопиемические очаги могут быть при нормальной температуре тела).

- Осмотр места установки венозного катетера.
- Внимательная аускультация грудной клетки (жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии).
- Тщательная пальпация живота [первые симптомы псевдомембранозного колита — появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки)].

Микробиологические и серологические исследования

Гемокультура

Для микробиологического исследования крови используют автоматический анализатор для гемокультур. Проводят исследование у пациентов с температурой ≥ 38 °С или наличии септикопиемических очагов на коже. Кровь берут одновременно из вены и из ЦВК или только из вены при отсутствии ЦВК в 2—4 флакона (аэробы/анаэробы), предназначенных для инкубирования в автоматическом анализаторе для гемокультур. На основании разницы во времени регистрации положительной гемокультуры, взятой одновременно из ЦВК и из вены, может быть заподозрено инфицирование ЦВК. В этом случае положительная гемокультура, взятая из ЦВК, опережает на 2 часа и более положительную гемокультуру из вены. Кровь для микробиологического исследования проводят с максимальным соблюдением правил асептики, в каждый флакон вводят 10 мл крови пациента. При отсутствии ЦВК кровь для микробиологического исследования берут из одной вены в достаточном количестве 20—40 мл и в дальнейшем распределяют взятый объем в 2—4 флакона (по 10 мл в каждый флакон). Введение меньшего объема крови снижает вероятность получения положительной гемокультуры. При инфекции кровотока выделение коагулазонегативных стафилококков и *Corynebacterium* spp. должно быть подтверждено двумя положительными гемокультурами, поскольку эти микроорганизмы принадлежат к облигатной микрофлоре, и детекция их только в одном из двух флаконов расценивается как контаминация исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора).

Центральный венозный катетер

ЦВК удаляют и направляют на микробиологическое исследование при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию (разница во времени детекции положительной гемокультуры, взятой одновременно из вены и из ЦВК), при выделении из гемокультуры дрожжевых или

плесневых грибов, при переводе пациента из другого стационара с ЦВК (высокая вероятность инфицирования ЦВК). Для бактериологического исследования в лабораторию направляют асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5—6 см в стерильной емкости. Исследование ЦВК проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым подтверждением инфицирования ЦВК является выделение микроорганизмов в количестве ≥ 15 колониеобразующих единиц (КОЕ) при полуколичественном исследовании или $\geq 10^3$ КОЕ/мл — при количественном исследовании.

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

Моча

Показаниями для исследования являются клинические симптомы инфекции мочевыводящих путей, лейкоцитурия, лихорадка более 5 дней в период нейтропении. Для микробиологического исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи, проводят исследования на наличие бактерий, дрожжевых грибов и вирусов (у больных после алло-ТГСК). Бактериурия является диагностически значимой, если выделен один микроорганизм в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Микробиологическое исследование мочи повторяют на следующий день, если выделены два микроорганизма в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Повторное выделение тех же микроорганизмов, что и в первом исследовании, подтверждает наличие инфекции мочевыводящих путей. В гематологии наиболее частыми возбудителями инфекции мочевыводящих путей в стационаре являются энтеробактерии, среди них *Escherichia coli*, далее следуют *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*. Неоднократное выделение из мочи *Candida* spp. у пациентов с фебрильной нейтропенией может свидетельствовать о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза. Определяют чувствительность к антибиотикам всех микроорганизмов, выделенных в диагностически значимых количествах.

Спинномозговая жидкость

Показания к исследованию — наличие симптомов менингита, «мозговая» симптоматика на фоне фебрильной нейтропении, обнаружение очага (очагов) в головном мозге при компьютерной томографии / спиральной компьютерной томографии (КТ/СКТ) или магнитно-резо-

нансной томографии (МРТ). Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) включает микроскопию, посев на бактерии и грибы, определение антигена *Cryptococcus* spp. (глюкороксиломаннан), определение антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) у пациентов с инвазивным аспергиллезом легких или околоносовых пазух, определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) герпесвирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), при наличии нейтрофильного цитоза — определение антигенов бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, стрептококков группы В), при наличии очагов в головном мозге — определение ДНК *Toxoplasma gondii* методом ПЦР [группу риска представляют реципиенты аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)].

Кал

Исследование проводят у пациентов с диареей для определения токсинов *Clostridioides difficile* в кале. Если результат этого теста оказывается отрицательным, проводят исследование на герпесвирусы (цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа). Не рекомендовано исследование на дисбактериоз по причине малой диагностической информативности.

Слизистая оболочка ротоглотки

Исследования мазка со слизистой оболочки ротоглотки проводят при наличии признаков стоматита (мукозита). Проводят культуральное исследование на грамотрицательные бактерии и дрожжевые грибы. При выделении грамотрицательных бактерий осуществляют идентификацию до вида, определение чувствительности к антибиотикам, детекцию БЛРС у энтеробактерий, определение продукции карбапенемаз у *Enterobacterales* и *Pseudomonas aeruginosa* [используемые методы: метод инактивации карбапенемов — carbapenem inactivation method (CIM) или модифицированный метод инактивации карбапенемов — modified carbapenem inactivation method (mCIM)], определение групп карбапенемаз при положительном фенотипическом тесте mCIM или CIM. Исследование продукции карбапенемаз является обязательным, если *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы к карбапенемам. При выделении дрожжевых грибов со слизистой оболочки ротоглотки проводят только идентификацию до вида.

Слизистая оболочка пищевода

Исследования проводят при клинической картине эзофагита, боли по ходу пищевода. Во время эзофагоскопии проводят соскоб со слизистой оболочки пищевода (браш-метод при нейтропении) или биопсию

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

Ректальные мазки

Исследование проводят с целью детекции колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и грибами рода *Candida*. Больные с колонизацией полирезистентными грамотрицательными бактериями составляют группу риска развития инфекций, вызываемых этими микроорганизмами.

Исследование показано:

- в качестве скрининга в группе высокого риска развития инфекций у пациентов с острыми лейкозами, апластической анемией, больных в отделении реанимации, у реципиентов аллогенных ГСК — при поступлении в стационар, затем каждые 7 дней до восстановления гранулоцитов в крови или лейкоцитов $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией длительностью от 4—5 дней и отсутствием диагностически значимых результатов исследований;
- при перианальной инфекции (трещина, парапроктит и др.).

С учетом чувствительности грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из ректальных мазков, может быть проведена коррекция antimicrobial терапии при отсутствии диагностически значимых результатов исследований из клинически значимых образцов от пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией. Обращают внимание на выделение полирезистентных грамотрицательных бактерий — *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, энтеробактерий с продукцией БЛРС или карбапенемаз.

Слизистая оболочка носовых ходов

Исследования мазка со слизистой оболочки носовых ходов проводят по следующим показаниям:

- наличие некроза слизистой оболочки носового хода [посев только на плесневые (мицелиальные) грибы];
- исследование колонизации *Staphylococcus aureus* у больных с пиодермией, а также при первом поступлении в стационар (исследование однократное). Больные с колонизацией слизистых *Staphylococcus aureus* имеют более высокий риск развития инфекции кровотока, вызванной данным микроорганизмом.

Септикопиемические очаги на коже

Проводят биопсию септикопиемических очагов кожи (инфильтраты в дерме любых размеров, возникшие при гипертермии) или некроза с захватом области без некротического поражения. Проводят гистологическое и микробиологическое (культуральное) исследование биоптатов на наличие бактерий, грибов, микобактерий; микроскопию с окраской по Граму, Цилю—Нильсену, калькофлюором белым. Проводят биопсию образований, давность которых составляет 1—2 дня. Биопсия является обязательной при наличии некроза кожи и мягких тканей (подозрение на мукормикоз), и в этих случаях для микробиологического исследования осуществляют как биопсию некроза, так и прилегающего участка без некроза.

Жидкость бронхоальвеолярного лаважа

Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) проводят при наличии изменений в легких. БАЛ для микробиологического исследования выполняют в течение первых 48 часов после КТ/СКТ грудной клетки. Исследование жидкости БАЛ включает цитологию мазков, микроскопию мазков световую (окраска по Граму, Цилю—Нильсену) и флюоресцентную (окраска калькофлюором белым для детекции мицелия грибов), микробиологическое (культуральное) исследование на бактерии, включая *Legionella* spp. и грибы, флюоресцентную микроскопию *Pneumocystis jirovecii*, молекулярно-биологическое исследование для определения ДНК *Pneumocystis jirovecii* методом ПЦР, определения антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в жидкости БАЛ, молекулярно-биологические исследования на микобактерии методом ПЦР, определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydo-philum pneumoniae* методом ПЦР, определения ДНК герпесвирусов и ДНК/РНК респираторных вирусов (гриппа, в частности подтипа H1N1 гриппа А, парагриппа, респираторного синцитиального вируса, коронавируса, метапневмовируса человека) методом ПЦР.

Определение антигена *Legionella pneumophila* в моче

Проводится при наличии пневмонии с признаками консолидации.

Определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан)

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

- мониторинг в период нейтропении у пациентов острыми миелоидными лейкозами и у реципиентов аллогенных ГСК, если не прово-

дится профилактика противогрибковыми препаратами, активными в отношении плесневых грибов;

- у пациентов с факторами риска (длительность нейтропении ≥ 10 дней, применение глюкокортикоидов, флударабина или алемтузумаба) и радиологическими признаками, характерными для инвазивного аспергиллеза в период нейтропении;
- при клинико-радиологических признаках, подозрительных в отношении инвазивного аспергиллеза независимо от нейтропении.

Исследование проводят не менее двух раз в течение 5 дней. Антиген *Aspergillus* определяют до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов. Тест включен в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза. Положительные значения индекса оптической плотности определения антигена *Aspergillus*: в сыворотке крови — $\geq 0,5$, в жидкости БАЛ — $\geq 1,0$, в СМЖ — $\geq 1,0$ [11]. Тест входит в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза.

Определение антигена *Candida* (маннан) и антител к *Candida* (антиманнан)

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

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

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

Определение антигена *Cryptococcus* (глюкуронооксиломаннан)

Определение антигена *Cryptococcus* (глюкуронооксиломаннана) выполняется при подозрении на инфекцию, вызванную криптококком, у пациентов с факторами риска (Т-клеточный иммунодефицит) возникновения этой инфекции. Группу риска составляют пациенты, получающие лечение глюкокортикоидами, флударабином, алемтузумабом, циклоспорином. Определяют антиген в СМЖ, в крови, жидкости БАЛ, моче. Тест включен в критерии диагностики инвазивного

криптококкоза. Высокую чувствительность и специфичность имеет латекс-тест (качественный результат).

Определение антител *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*

Исследования антител *Mycoplasma pneumoniae* (IgM, IgG), *Chlamydophila pneumoniae* (IgM, IgG) в крови показаны при пневмонии

Инструментальные методы исследования

Органы грудной полости

Показаниями к проведению КТ органов грудной полости являются:

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

КТ/СКТ во всех случаях проводят без предварительной рентгенографии грудной клетки. Рентгенография органов грудной клетки относится к малоинформативным методам исследования у гематологических пациентов и исключена для диагностики инфекционных осложнений.

Органы брюшной полости

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

- при сохраняющейся лихорадке (колебания температуры в течение суток от 37 до 39 °С), особенно у больных вне лейкопении (для диагностики гепатолиенального кандидоза);
- при диагностированном аспергиллезе легких или мукормикозе (для исключения диссеминации);
- для контроля выявленных ранее изменений.

При диагностике гепатолиенального кандидоза контрольное исследование проводят не ранее чем через 1 месяц терапии системными противогрибковыми препаратами и вне лейкопении. Редукция очагов происходит медленно.

Головной мозг

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

- при наличии симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС);

- при диагностике инвазивного аспергиллеза легких / околоносовых пазух или мукормикоза для исключения диссеминации.

Сердце

Эхокардиографию (ЭхоКГ), включая чреспищеводную ЭхоКГ, обязательно проводят для исключения бактериального эндокардита при:

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

Чреспищеводную ЭхоКГ назначают при сохраняющейся гипертермии и отрицательных результатах ЭхоКГ.

В табл. 1 суммированы диагностические исследования у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

Таблица 1. Показания к проведению диагностических исследований у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями

Показания	Исследование
Температура ≥ 38 °С, впервые возникшая	Взятие крови в 2—4 флакона для гемокультуры (вена—катетер или вена)
Температура ≥ 38 °С в течение ≥ 5 дней и лейкопения	Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю. Микробиологическое исследование мочи. Ректальный мазок. КТ легких
Температура ≥ 38 °С, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении	УЗИ брюшной полости. Определение антигена <i>Candida</i> (маннан) и антител <i>Candida</i> (антиманнан) в крови. КТВР или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ
Катетер-ассоциированная инфекция	Взятие одновременно крови из вены и из ЦВК для микробиологического исследования. Положительная гемокультура из ЦВК получена раньше на 2 часа и более, чем из вены, — удаление ЦВК ввиду высокой вероятности его инфицирования
Ожидаемая нейтропения (лейкопения) > 10 дней	Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> 2 раза в неделю
Стоматит	Мазок со слизистой ротоглотки
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$). Исследование — соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия
Некроз слизистой оболочки носового хода	Мазок или биоптат со слизистой оболочки носа
Гайморит	Микробиологическое исследование содержимого околоносовой пазухи, полученного при пункции

Таблица 1 (окончание). Показания к проведению диагностических исследований у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями

Показания	Исследование
Симптомы инфекции мочевыводящих путей. Лейкоцитурия	Микробиологическое исследование мочи
Пневмония	КТ легких. Бронхоальвеолярный лаваж после КТ легких в течение 24—48 часов. Полное исследование жидкости БАЛ (микроскопия, микробиологическое исследование на бактерии и грибы, определение галактоманна, флюоресцентная микроскопия на <i>Pneumocystis jirovecii</i> , определение ДНК вирусов, <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>). Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i>
Симптомы менингита. «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении. Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция. Полное исследование СМЖ (см. текст), включая исследование на антиген <i>Cryptococcus</i> (глюкуронооксиломаннан)
Диарея	Исследование кала на токсин <i>Clostridioides difficile</i> . Герпесвирусы
Парапроктит. Трещина в области прямой кишки	Ректальный мазок
Образования (инфильтраты) на коже или некроз	Биопсия. Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата
КТВР — КТ высокого разрешения.	

Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа

В первые сутки, как правило, единственным симптомом инфекционного осложнения бывает лишь повышение температуры тела, а информацию о бактериемии или пневмонии у больных с нейтропенией удастся получить не раньше чем на второй день инфекционного эпизода. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у гематологических пациентов с фебрильной нейтропенией, особенно из группы риска (онкогематология, цитопении, миелодисплазии, иммунодефицитные состояния и др.), является эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов, когда их применяют при первых признаках инфекции, при лихорадке, до идентифи-

кации возбудителей инфекции. В то же время эмпирический подход к назначению антибиотиков является относительным, поскольку выбор antimicrobных препаратов определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей и их антибиотикочувствительностью.

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

При фебрильной нейтропении в 1-й линии назначают внутривенно антибиотик с активностью против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, — пиперациллин/тазобактам, 4,5 г 3 раза в сутки, или цефепим/сульбактам, 4 г 2 раза в сутки, или цефоперазон/сульбактам, 4 г 2 раза в сутки (клиническая эффективность низкая при фебрильной нейтропении у больных острыми лейкозами). Цефепим, 2 г 2 раза в сутки, остается препаратом выбора только для беременных с заболеваниями системы крови и фебрильной нейтропенией. Показаниями к назначению антипсевдомонадных карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем, биापенем) в 1-й линии фебрильной нейтропении являются септический шок; пневмония с дыхательной недостаточностью [11].

В Российской Федерации отсутствуют стационары с низкой частотой детекции энтеробактерий с продукцией БЛРС, поэтому при фебрильной нейтропении недопустимо назначение цефепима (исключение — беременные) или цефтазидима. В 1-й линии терапии фебрильной нейтропении не назначают цефтриаксон, цефоперазон, фторхинолоны.

При неэффективности (персистирующая фебрильная нейтропения) и отсутствии клинически значимых микробиологических исследований (отрицательная гемокультура) проводят замену антибиотиков 1-й линии на антипсевдомонадный карбапенем (имипенем, меропенем или биапенем) или на antimicrobные препараты согласно чувствительности микроорганизмов, выделенных из ректальных мазков. Замена антибиотиков 1-й линии может быть проведена в 1—7-й дни после их назначения и определяется клиническим состоянием пациента. Если после назначения антибиотиков появляются новые симптомы, такие как озноб, дыхательная недостаточность, положительные биомаркеры сепсиса (например, положительный тест на прокальцитонин), замена может быть проведена через 5—6 часов от начала их применения. В этих случаях замены antimicrobных препаратов важно принимать

во внимание грамотрицательные бактерии, колонизирующие слизистую кишечника.

Модификацию антимикробной терапии проводят на основании клинических симптомов, инструментальных и микробиологических исследований. При неэффективности карбапенемов и сохранении фебрильной нейтропении добавляют противогрибковые препараты — эхинокандины (каспофунгин, микафунгин или анидулафунгин), вориконазол, амфотерицин В; при орофарингеальном кандидозе и эзофагите — флуконазол внутривенно или эхинокандин.

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов проводят на 4—7-й дни персистирующей фебрильной нейтропении в группе высокого риска возникновения инвазивных микозов (пациенты с острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом, агрессивными лимфомами, реципиенты аллогенных ГСК, при длительной терапии глюкокортикоидами и др.) при условии отсутствия у них других клинических симптомов, а также радиологических и лабораторных данных за иную инфекцию или другой инвазивный микоз. Назначают один антимикотик, исключены сочетания. Препарат выбора — каспофунгин (70 мг внутривенно в 1-й день, далее по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки), микафунгин (100 мг один раз в сутки внутривенно), анидулафунгин (200 мг внутривенно в 1-й день, далее по 100 мг 1 раз в сутки внутривенно); альтернативные — вориконазол (6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки в 1-й день, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки), амфотерицин В (0,8—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки), липидные формы амфотерицина В (3 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) [12]. Как правило, температура нормализуется в течение первых трех дней применения антимикотика, и общая длительность применения противогрибковых препаратов при эмпирическом назначении составляет 10—14 дней.

Превентивная терапия инвазивного микоза

Показаниями к превентивному назначению противогрибковых препаратов являются пневмония с радиологическими признаками, нехарактерными для инвазивного аспергиллеза, которая сохраняется или прогрессирует (увеличение объема поражения или появление новых очагов) на фоне применения антибиотиков у пациентов с факторами риска возникновения инвазивного аспергиллеза (нейтропения ≥ 10 дней) или при положительном результате определения антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в крови в отсутствие пневмонии. Превентивное

назначение противогрибковых препаратов проводят пациентам, входящим в группу высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза (острый лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, реципиенты аллогенных ГСК).

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

Лечение микробиологически подтвержденных инфекций [13]

Грамотрицательные возбудители

Энтеробактерии с продукцией БЛРС, Enterobacter spp.

Препарат выбора — антипсевдомонадный карбапенем (имипенем, меропенем или биापенем). Вне нейтропении, особенно при инфекции мочевыводящих путей, может быть использован эртапенем. Карбапенемы применяют в стандартных дозах.

Энтеробактерии с продукцией карбапенемаз [14]

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

Таблица 2. Дозы антибиотиков, рекомендуемые для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз (все препараты вводят внутривенно)

Препарат	Доза
Цефтазидим/авибактам	2,5 г каждые 8 часов, инфузия в течение 2 часов
Меропенем	2 г каждые 8 часов, продленная инфузия в течение 3 часов
Имипенем/циластатин	1 г каждые 8 часов
Дорипенем	1 г каждые 8 часов, продленная инфузия в течение 4 часов
Эртапенем	1 г каждые 24 часа или 1 г каждые 12 часов. Используют в режиме «двух карбапенемов» при отсутствии других опций

Таблица 2 (окончание). Дозы антибиотиков, рекомендуемые для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз (все препараты вводят внутривенно)

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

Pseudomonas aeruginosa

Выбор антимикробных препаратов проводится согласно чувствительности выделенных штаммов, назначают сочетание антибиотиков. При инфекциях кровотока, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, часто наблюдается диссеминация в легкие, и в этих случаях необходимо использовать антибиотики, для которых характерна высокая концентрация в ткани легких. Такими параметрами обладает цефтолозан/тазобактам, который активен против *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам, без продукции карбапенемаз [15]. Альтернативу цефтолозану/тазобактаму составляет цефтазидим/авибактам. Препараты для лечения представлены в табл. 3.

Таблица 3. Лечение инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (все препараты вводят внутривенно)

Препарат	Доза
Цефтолозан/тазобактам	1,5 или 3 г (при пневмонии) каждые 8 часов, инфузия в течение 1 часа
Цефтазидим	Нагрузочная доза 1–2 г, затем 6 г в сутки посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Цефепим	Нагрузочная доза 15 мг/кг в течение 30 минут, затем 6 г в сутки посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Пиперациллин/тазобактам	Нагрузочная доза 2,25 г затем 16,2 г в сутки посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Цефтазидим/авибактам	2,5 г каждые 8 часов, продленная инфузия в течение 2 часов

Таблица 3 (окончание). Лечение инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (все препараты вводят внутривенно)

Препарат	Доза
Азтреонам	Нагрузочная доза 1—2 г, затем 6 г в сутки посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Дорипенем	1 г каждые 8 часов, инфузия в течение 4 часов
Меропенем	Нагрузочная доза 1—2 г, затем по 2 г каждые 8 часов, продленная инфузия в течение 3 часов
Имипенем/ циластатин	1 г каждые 6—8 часов
Биापенем	0,6 г каждые 12 часов, инфузия в течение 2—3 часов
Фосфомицин	Нагрузочная доза 2—4 г, затем по 16—24 г посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Колистин	Нагрузочная доза 6—9 млн МЕ, затем по 4,5 млн МЕ каждые 12 часов
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2—2,5 мг/кг, инфузия в течение 2 часов, далее по 1,25—1,5 мг/кг каждые 12 часов, инфузия в течение 1 часа
Ципрофлоксацин	400 мг каждые 8 часов, инфузия в течение 30—60 минут
Левифлоксацин	500 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 50—60 минут
Тобрамицин	8 мг/кг 1 раз в сутки, инфузия в течение 60 минут
Амикацин	25 мг/кг 1 раз в сутки, инфузия в течение 60 минут

Acinetobacter baumannii

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

Stenotrophomonas maltophilia

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

Грамположительные возбудители***Коагулазонегативные стафилококки***

Являются причиной инфекций кровотока, занимая второе место среди возбудителей катетер-ассоциированных инфекций. Подтверждают инфекцию двумя положительными гемокультурами. Около 80% штаммов устойчивы к оксацилину. Препарат выбора для лечения — ванкомицин, альтернатива — даптомицин.

Enterococcus spp.

У гематологических пациентов в основном вызывают инфекции кровотока, далее следуют инфекции мочевыводящих путей, редко — эндокардиты. Штаммы *Enterococcus faecium* (70%) преобладают над *Enterococcus faecalis* (30%). Препарат выбора в лечении инфекций, вызванных *Enterococcus faecalis*, — ампициллин (97% чувствительные). Антибиотикорезистентность более высокая среди *Enterococcus faecium* — около 23% устойчивы к ванкомицину [8]. При выделении из гемокультуры устойчивых к ванкомицину *Enterococcus faecium* препаратами выбора являются даптомицин (10—12 мг/кг в сутки), линезолид.

Staphylococcus aureus

У гематологических пациентов *Staphylococcus aureus* могут быть причиной инфекции кровотока, пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, эндокардита. Преобладают штаммы, чувствительные к оксациллину, около 20—30% штаммов устойчивы к оксациллину. Антибиотики, используемые для лечения, указаны в табл. 4. При тяжелом течении инфекции в отдельных случаях сочетают даптомицин с линезолидом. Длительность лечения не менее 2 недель.

Другие грамположительные бактерии редко вызывают инфекции, их лечение проводят на основании общих принципов.

Таблица 4. Лечение инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecium* (все препараты вводят внутривенно) [13]

Микроорганизмы	Препараты	Дозы
<i>Staphylococcus aureus</i> , чувствительные к оксациллину	Оксациллин	2 г каждые 4 часа
	Цефазолин	2 г каждые 8 часов (максимальная доза 12 г в сутки)
	Цефтаролин	600 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 60 минут
	Ванкомицин	Нагрузочная доза 25—30 мг/кг, затем 15—20 мг/кг каждые 8—12 часов (разовая доза не должна превышать 2 г), инфузия в течение 1,5—2 часов
<i>Staphylococcus aureus</i> , устойчивые к оксациллину	Ванкомицин	Нагрузочная доза 25—30 мг/кг, затем 15—20 мг/кг каждые 8—12 часов (разовая доза не должна превышать 2 г), инфузия в течение 1,5—2 часов (не рекомендован к назначению при инфекциях, вызванных <i>Staphylococcus aureus</i> с МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл ввиду низкой клинической эффективности)
	Линезолид	600 мг каждые 12 часов, внутривенно или внутрь
	Тедизолид	200 мг каждые 24 часа, внутрь или внутривенно в течение 1 часа (не применяют для лечения инфекций кровотока и пневмонии)
	Даптомицин	10—12 мг/кг каждые 24 часа, инфузия в течение 30 минут (препарат не применяют для лечения пневмонии)
	Телаванцин	10 мг/кг каждые 24 часа, инфузия в течение 1 часа

Таблица 4 (окончание). Лечение инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecium* (все препараты вводят внутривенно) [13]

Микроорганизмы	Препараты	Дозы
<i>Staphylococcus aureus</i> , устойчивые к оксациллину	Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 часов (не показан для лечения инфекций кровотока), применяют при интраабдоминальной инфекции, при инфекции кожи и мягких тканей
	Цефтаролин	600 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 60 минут
<i>Enterococcus faecium</i> , чувствительные к ванкомицину	Ванкомицин	Нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг каждые 8–12 часов (разовая доза не должна превышать 2 г), инфузия в течение 1,5–2 часов
	Даптомицин	10–12 мг/кг каждые 24 часа, инфузия в течение 30 минут
<i>Enterococcus faecium</i> , устойчивые к ванкомицину	Линезолид	600 мг каждые 12 часов, внутривенно или внутрь (следует применять при инфекциях, вызванных штаммами с МПК даптомицина > 4 мкг/мл)
	Тедизолид	200 мг каждые 24 часа, внутрь или внутривенно, инфузия в течение 1 часа (не применяют в лечении инфекций кровотока и пневмонии)
	Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 часов (не показан для лечения инфекций кровотока, инфекций мочевыводящих путей)

При инфекциях кровотока не используют тигециклин, телаванцин и тедизолид, при пневмонии — тедизолид.

Отдельные инфекции, требующие особого лечения, у иммунокомпрометированных больных

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes вызывают инфекции кровотока и менингоэнцефалит. Инфекция возникает преимущественно у больных с нарушениями Т-клеточного звена иммунитета [16]. Характерным является стремительное развитие инфекции — в течение 2–3 часов изменяется клиническая картина: возникает нарушение сознания вплоть до комы, определяются ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. Препарат выбора для лечения инфекции, вызванной *Listeria monocytogenes*, — ампициллин, по 2 г 6 раз в сутки внутривенно, при менингоэнцефалите — в сочетании с гентамицином, 5 мг/кг в сутки внутривенно. Больным с нейтропенией и инфекцией ЦНС дополнительно назначают меропенем, по 2 г 3 раза в сутки. Меропенем отменяют при восстановлении гранулоцитов и продолжают лечение сочетанием ампициллина с гентамицином. Альтернативный препарат — триметоприм/сульфаметоксазол (расчет дозы по триметоприму,

15 мг/кг в сутки, дозу разделяют на 3 введения). Такая доза используется у больных с вовлечением и без вовлечения ЦНС в инфекционный процесс. Длительность лечения инфекции без вовлечения ЦНС составляет 14 дней, менингита — 21 день, энцефалита или абсцессов в головном мозге — от 6 недель и более, эндокардита — 4–6 недель. При инфекции ЦНС отмену антибиотиков выполняют только при полной регрессии изменений в головном мозге.

Legionella pneumophila

Legionella pneumophila являются грамотрицательными бактериями, вызывают пневмонии. Препараты выбора для лечения инфекции, вызванной *Legionella pneumophila*, — моксифлоксацин (400 мг 1 раз в сутки), или левофлоксацин (500–750 мг 1 раз в сутки), или азитромицин (500 мг 1 раз в сутки), альтернативный препарат — цiproфлоксацин (400 мг внутривенно 3 раза в сутки или 750 мг внутрь 2 раза в сутки), при тяжелом течении — сочетание фторхинолона с тигециклином (1-е введение 100 мг, далее по 50 мг каждые 12 часов) [17]. Длительность лечения составляет от 8 до 21 дня, при тяжелом течении и у реципиентов аллогенных ТГСК — более продолжительный период.

Clostridioides difficile

Факторами патогенности *Clostridioides difficile* являются токсины А и В [18]. Токсин А — энтеротоксин, нарушает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Токсин В — цитотоксин, оказывает цитопатический эффект, сильнее токсина А в 1000 раз, наличие его является обязательным для развития инфекции. Около 10% штаммов *Clostridioides difficile* продуцируют бинарный токсин. Штаммы *Clostridioides difficile*, не продуцирующие токсины, не являются патогенными. Клиническими проявлениями инфекции, вызванной *Clostridioides difficile*, являются диарея при обнаружении токсина *Clostridioides difficile* в кале, псевдомембранозный колит (эндоскопическая диагностика). Лечение диареи, обусловленной *Clostridioides difficile*, включает помимо назначения антибиотиков отмену или сокращение числа используемых антибиотиков широкого спектра действия, а также ингибиторов протонной помпы [18]. При нетяжелом течении инфекции (диарея, температура, боль в животе) — метронидазол, по 500 мг 3 раза в сутки перорально или внутривенно, при тяжелом течении (повышение уровня креатинина на 50% и более от исходного значения, снижение уровня альбумина) — ванкомицин, по 125 мг 4 раза в день перорально или введение в оро- или назогастральный зонд, либо тигециклин, по 50 мг каждые 12 часов внутривенно, первое введение 100 мг; при рецидиве

инфекции — ванкомицин, по 125 мг 4 раза в день перорально. Длительность лечения составляет 10 дней.

Назначение антибиотиков в зависимости от локализации инфекции

Мукозит, гингивит

Мукозит чаще обусловлен грибами рода *Candida* и герпесвирусами, реже — грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, бактериями порядка *Enterobacteriales*). Лечение согласно выделенным микроорганизмам. При мукозите III—IV степени — ванкомицин, или даптомицин, или линезолид ввиду высокой вероятности развития сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*.

Пневмония

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

Инфекция перианальной области

Диагностику и тактику лечения инфекций перианальной области (парапроктит, обострение геморроя и другие) — см. ниже в настоящей главе. Схемы антимикробной терапии включают препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий (цефоперазон/сульбактам + амикацин, или цефепим/сульбактам + метронидазол, или антипсевдомонадный карбапенем или пиперациллин/тазобактам + амикацин). При неэффективности добавляют антибиотики,

активные против грамположительных бактерий (ванкомицин, или телаванцин, или линезолид, или тедизолид, или даптомицин), при выделении *Candida* spp. из ректального мазка — флуконазол, 400 мг внутривенно 1 раз в сутки).

Критерии прекращения антимикробной терапии

При лихорадке неясной этиологии в период нейтропении/лейкопении антибиотики отменяют через 72 часа, если у пациента не было нестабильной гемодинамики в этот эпизод инфекции и нормальная температура отмечается в течение 48 часов. Отмену антибиотиков проводят при условии возможности наблюдения за больным в стационаре в последующие 48 часов.

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

Лечение пациентов в амбулаторных условиях

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

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

Перианальная инфекция у гематологических пациентов¹

Нейтропения существенным образом меняет клинику и течение инфекционных процессов, формирование воспалительных изменений в тканях может быть отсроченным и иметь атипичные формы. Так, формирование абсцессов в условиях нейтропении происходит редко, изменения в тканях могут представлять собой воспалительные инфильтраты и некрозы [19]. Кроме того, нейтропения определяет возможность для появления дополнительных механизмов инфицирования — распространения микроорганизмов в ткани и кровоток со слизистой кишечника, через повреждения кожи анального канала и перианальной области. Поэтому в условиях нейтропении частыми источниками инфицирования параректальной клетчатки становятся анальные трещины, язвы, эрозивные проктиты, дерматиты и другие процессы, нарушающие барьерную функцию кожи и слизистой. Опасность перианальной инфекции на фоне нейтропении обусловлена высокой (до 30%) вероятностью развития сепсиса.

Клиническая картина

Признаками перианальной инфекции у больных в состоянии нейтропении обычно являются боль в аноректальной области и лихорадка. Оценка характера изменений в тканях является основой для выбора тактики лечения.

Диагностика

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

Диагноз перианальной инфекции устанавливается клинически на основании симптомов, характеризующих воспаление: боль в перианальной области, эритема, скопление жидкости или образование свища. При обследовании пациентов с нейтропенией важно учитывать, что инвазивные диагностические процедуры (ректальное исследование и ректоскопии) у этой категории больных связаны с опасностью диссеминации инфекции в ткани и кровоток. Если диа-

¹ См. подробнее — гл. 7 «Перианальные инфекционные осложнения у пациентов с заболеваниями системы крови», стр. 135.

гноз перианальной инфекции сомнителен у пациента с болью в перианальной области и недостаточностью клинических признаков, проводится визуализация с помощью МРТ или КТ/СКТ органов малого таза. МРТ-признаками перианальной инфекции является наличие полостей в параректальной клетчатке, скоплений жидкости, дефектов стенки прямой кишки и свищевых ходов. У больных с нейтропенией при наличии клинических данных достаточным МРТ-признаком перианальной инфекции является отек параректальной клетчатки. Во всех случаях проводят микробиологическое исследование ректальных мазков, при лихорадке — микробиологическое исследование крови (гемокультура).

Лечение [20]

1. Антибактериальная терапия (см. выше в главе).
2. Хирургическое лечение.

При наличии аноректальной инфекции у иммунокомпрометированных больных, особенно с нейтропенией, необходимо назначать во всех случаях антибиотики с активностью против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, и анаэробов по причине высокой вероятности развития у них сепсиса.

Показанием к операции является наличие абсцесса или некроза. Выполняют дренирование полостей, некрэктомию. При тяжелой инфекции (флегмона таза, свищи 3—4-й степени сложности) оперативное дренирование сочетают с наложением отводящей колостомы. Хирургическое вмешательство во всех случаях проводят на фоне антибиотиков под общим обезболиванием. Критерием отмены антибиотиков является отсутствие симптомов перианальной инфекции.

Пациенты с абсолютным количеством нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ имеют более высокие показатели излечения при использовании хирургического дренирования, а пациенты с нейтропенией и отсутствием флюктуации в очаге поражения более успешно лечатся применением только антибиотиков [21].

Прогноз при перианальной инфекции зависит от клинической ситуации. Летальность больных, связанная с перианальной инфекцией в онкогематологии, составляет менее 5%.

Литература

1. Охмат В. А., Клясова Г. А., Паровичникова Е. Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. Гематология и трансфузиология 2017; 62(1):9—15. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15.

2. Охмат В. А., Клясова Г. А., Паровичникова Е. Н. и др. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. *Онкогематология* 2017; 12(3):31—40. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-123-31-40.
3. Ахмедов М. И., Клясова Г. А., Паровичникова Е. Н. и др. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2022; 17(1):121—134. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134.
4. Клясова Г. А., Сперанская Л. Л., Миронова А. В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематология и трансфузиология* 2007; 52(1):11—18.
5. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Marco F et al. Changing epidemiology of bloodstream infection in a 25-years hematopoietic stem cell transplant program: current challenges and pitfalls on empiric antibiotic treatment impacting outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(3):603—612. DOI: 10.1038/s41409-019-0701-3.
6. Averbuch D, Tridello G, Hoek J et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: Intercontinental prospective study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis* 2017; 65(11): 1819—1828. DOI: 10.1093/cid/cix646.
7. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018.
8. Федорова А. В., Клясова Г. А., Фролова И. Н. и др. Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования. *Онкогематология* 2021; 16(1):45—54.
9. Клясова Г. А., Охмат В. А. Антимикробная терапия // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 1067—1114.
10. Клясова Г. А., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н. и др. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования. *Терапевтический архив* 1998; 70(7):15—21.
11. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98(12):1826—1835.
12. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(5): 709—718.
13. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 2013; 98(12):1836—1847.

14. Rodríguez-Bano J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(5):337.e1–337.e21.
15. Kollef M, Nováček M, Kivistik U et al. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19(12):1299–1311.
16. Pagliano P, Arslan F, Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia. *Infez Med* 2017; 25(3):210–216.
17. Lanternier F, Ader F, Pilmis B. Legionnaire’s disease in compromised hosts. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31(1):123–135.
18. Debast SV, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(Suppl 2):1–26.
19. Штыркова С. В., Клясова Г. А., Данишян К. И. и др. Перианальная инфекция у больных гемобластозами: факторы риска и возможности профилактики. *Терапевтический архив* 2016; 7:72–77.
20. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM et al. Clinical practice guideline for the management of anorectal abscess, fistula-in-ano, and rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum* 2016; 59(12):1117–1133.
21. Grewal H, Guillem JG, Quan SH et al. Anorectal disease in neutropenic leukemic patients. Operative vs. nonoperative management. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:1095–1099.

Глава 5. Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами, у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Инфекции относятся к частым осложнениям при лечении заболеваний системы крови, наиболее часто наблюдаются при всех типах лейкозов (острых и хронических) и лимфом (агрессивных и индолентных), но могут выявляться и при неопухолевых гематологических заболеваниях (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1). Высокотехнологичные методы лечения в гематологии и особенности иммунодефицита у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (лейкозы и лимфомы) ассоциированы с увеличением частоты оппортунистических инфекций и прежде всего инфекционных осложнений, вызванных грибами. У гематологических пациентов в структуре инвазивных микозов ведущую позицию занимает инвазивный аспергиллез, далее следует инвазивный кандидоз, но в последние годы мукормикоз конкурирует с инвазивным кандидозом по частоте выявления. В данной главе представлены характеристика инфекционного процесса, вызванного грибами, особенности диагностики и лечения в зависимости от выделенного возбудителя.

Диагностика и лечение кандидоза [1, 2]

Кандидоз полости рта и глотки (орофарингеальный кандидоз)

Возбудители

Среди возбудителей преобладают *Candida albicans*, часто в сочетании с бактериями. Другие виды выделяют реже, в основном от больных, длительно принимающих противогрибковые препараты.

Факторы риска

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

Симптомы инфекции

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

Диагностика

При наличии симптомов берут мазок с измененной слизистой оболочки для микробиологического исследования (культуральное исследование, посев). При выделении *Candida* spp. проводят идентификацию до вида. Чувствительность к противогрибковым препаратам определяют при длительном или рецидивирующем орофарингеальном кандидозе.

Показания к назначению противогрибковых препаратов

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

Лечение

Препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно. Флуконазол не назначают при выделении *Candida krusei* или *Candida glabrata*. При детекции *Candida krusei* или *Candida glabrata* применяют нистатин (5—8 г в сутки), при выраженном мукозите у больных с фебрильной лейкопенией — эхинокандин (микафунгин, или каспофунгин, или анидулафунгин). При неэффективном применении флуконазола проводят замену на эхинокандин (микафунгин, по 100 мг 1 раз в сутки; каспофунгин, 70 мг в 1-й день, затем 50 мг в сутки; анидулафунгин, 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг в сутки); позаконазол (суспензия, внутрь после еды), по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 400 мг 1 раз в день; или вориконазол (таблетки), по 200 мг 2 раза

в сутки внутрь; или амфотерицин В, 0,3—0,5 мг/кг в сутки внутривенно. Длительность лечения составляет 7—10 дней. Более длительное применение системных противогрибковых препаратов приводит к появлению штаммов грибов, устойчивых к флуконазолу.

Кандидоз пищевода

Возбудители

Среди возбудителей преобладают *Candida albicans*.

Факторы риска

Факторы риска те же, что при орофарингеальном кандидозе.

Симптомы инфекции

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

Диагностика

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

Показания к назначению противогрибковых препаратов

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

Лечение

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

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

Инвазивный кандидоз

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

Возбудители

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

Факторы риска

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

Симптомы инфекции

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

Диагностика

Диагноз инвазивного кандидоза базируется на выделении грибов из стерильных в норме образцов при микроскопии (прямая микроскопия, цитология или гистология) или в культуре (посев). К стерильным образцам относят кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты. При подозрении на инвазивный кандидоз кровь для микробиологического исследования у взрослых берут в 4—6 флаконов для гемокультур, при необходимости исследование повторяют. При выделении *Candida* spp. из гемокультуры проводят ежедневно дополнительные посеvy крови в 2 флакона до получения двух отрицательных результатов подряд; для исключения диссеминации — офтальмоскопию с расширением зрачка (консультация офтальмолога), а также ультразвуковое исследование (УЗИ), или компьютерную томографию / спиральную компьютерную томографию (КТ/СКТ) с контрастированием, или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости. Инструментальные исследования повторяют при восстановлении гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$). Все штаммы *Candida* spp., выделенные из стерильных в норме образцов, идентифицируют до вида и исследуют чувствительность к противогрибковым препаратам. На фоне лечения инвазивного

кандидоза противогрибковыми препаратами может изменяться чувствительность (возможно формирование приобретенной резистентности) и вид возбудителя.

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

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

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

Лечение

Основными принципами лечения кандидемии (инвазивного кандидоза) являются:

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

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

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

Для штаммов *Candida* spp. характерной является высокая способность к формированию биопленок, которая составляет 50% и преобладает у *Candida tropicalis* и *Candida krusei* (80%) [3]. Удаление ЦВК является обязательным у больных вне гранулоцитопении и в случаях повторного выделения *Candida* spp. из гемокультуры на фоне терапии противогрибковыми препаратами. Замену ЦВК по проводнику не проводят.

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

Длительность лечения

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

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

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Симптомы

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

Диагностика

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

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

Лечение

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

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

Инвазивный кандидоз центральной нервной системы

У взрослых гематологических пациентов инвазивный кандидоз центральной нервной системы (ЦНС) возникает при диссеминации кандид из крови или является осложнением нейрохирургических операций (шунтирование и др.). Проявления кандидоза ЦНС — менингит (ведущее), также возможны множественные абсцессы в веществе головного мозга, большого размера солитарный абсцесс, эпидуральные абсцессы.

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

Диагностика

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

Лечение

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

Вориконазол и флуконазол хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Итраконазол, позаконазол, амфотерицин В, липидные формы амфотерицина В плохо проходят через гематоэнцефалический барьер, и эти препараты не назначают при кандидозном менингите. В то время как в веществе головного мозга создаются высокие концентрации липидной формы амфотерицина В, причем у липосомального амфотерицина В они выше, чем у липидного комплекса амфо-

терицина В или обычного амфотерицина В. Применение липидной формы амфотерицина В показано при наличии очагов в головном мозге. Комбинация амфотерицина В с флуцитозином обладает синергидным действием. В лечении кандидоза ЦНС эхинокандины не применяют.

Длительность лечения

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

Кандидозный эндофтальмит

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

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

Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит, тромбофлебит

У иммунокомпрометированных гематологических пациентов эти осложнения возникают при гематогенной диссеминации *Candida* spp.; симптомы соответствуют аналогичной локализации инфекции бактериальной природы. Для диагностики проводят необходимые инструментальные и лабораторные исследования — электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), КТ/МРТ органов грудной полости, доплерографические исследования, УЗИ сосудов, консультации

кардиолога, кардиохирурга, ангиохирурга, микробиологические (бактериологические) исследования крови, микробиологические (бактериологические), цитологические и гистологические исследования биоптатов. Диагноз устанавливают на основании обнаружения *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца или присутствия непосредственной связи между выделением *Candida* spp. из гемокультуры и появлением симптомов диссеминации инфекционного процесса. Препарат выбора — каспофунгин, альтернативный препарат — липидные формы амфотерицина В. Флуконазол назначают при стабилизации симптомов инфекции и выделении *Candida* spp., чувствительных к флуконазолу. Оперативное лечение включает удаление инфицированных клапанов сердца, перикардэктомия при перикардите. Длительность лечения кандидозного эндокардита после хирургического вмешательства составляет не менее 6 недель; при наличии абсцессов и других осложнений — более продолжительный период. Если операцию на клапанах не проводят, то назначают пожизненно флуконазол в дозе 400—800 мг в сутки внутрь или внутривенно 1 раз в сутки. Лечение кандидозного перикардита и миокардита продолжается несколько месяцев.

Кандидоз мочевыводящих путей

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

Показанием к назначению противогрибковых препаратов являются наличие признаков инфекции и неоднократное (не менее двух раз) выделение *Candida* spp. из мочи, а также бессимптомная кандидурия у больных с нейтропенией. Бессимптомная кандидурия у больных вне нейтропении свидетельствует о колонизации слизистой оболочки

нижних отделов мочевыводящих путей кандидами, лечение противогрибковыми препаратами не проводят. У этой категории пациентов устранение факторов риска, например отмена антибиотиков или глюкокортикоидов либо удаление катетера из мочевого пузыря, приводит к прекращению выделения кандид из мочи.

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

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

Диагностика и лечение криптококкоза

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

Симптомы

Основное проявление — менингоэнцефалит. У гематологических пациентов, в отличие от ВИЧ-инфицированных пациентов, симптомы криптококкового менингита и менингоэнцефалита не столь выражены, чаще всего беспокоят повышение температуры, головная боль, нарушение сознания, а при запоздалом лечении развивается сопор.

У 30—50% пациентов с криптококкозом удается выделить *Cryptococcus* spp. из гемокультуры. У 25—50% пациентов с криптококкозом возникает диссеминация в другие органы, такие как простата, кожа, печень, почки, селезенка и кости. Инфицирование простаты может являться источником реактивации криптококкоза после прекращения лечения. Клинические проявления криптококкоза неспецифичны и зависят от локализации процесса.

Диагностика

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

Диагноз устанавливают на основании:

- выделения *Cryptococcus* spp. из гемокультуры или СМЖ или обнаружения дрожжеподобных грибов в СМЖ при микроскопии;
- выявления антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксилманнан) в СМЖ.

Ложноположительные результаты антигена *Cryptococcus* могут быть при инфекциях, вызванных *Trichosporon*, или *Capnocytophaga canimorsus*, или *Stomatococcus mucilaginosus* либо при обнаружении ревматоидного фактора.

Лечение

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

в сутки внутривенно или перорально. Альтернативный препарат для лечения криптококкоза — вориконазол (дозирование как при инвазивном аспергиллезе).

Микозы, вызванные редкими дрожжеподобными грибами [4]

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

Микозы, вызванные *Saprochaete capitata*

В структуре фунгемий не превышают 0,5%. Фунгемии, вызванные *Saprochaete capitata* (синонимы *Trichosporon capitatum*, *Geotrichum capitatum*, *Ascotrichosporon capitatum*, *Blastoschizomyces capitatus*) в сравнении с *Candida* spp., характеризуются высокой частотой диссеминации в паренхиматозные органы (60—80%) и высокой летальностью (50—60%). К факторам риска относят нейтропению, наличие ЦВК. Диагноз ставят на основании выделения *Saprochaete capitata* из гемокультуры, хотя бы однократно, или из биоптатов органов и тканей. Идентификацию до вида проводят с помощью современных тест-систем или масс-спектрометрии, а не на основании микроскопии или культуральных свойств. Во всех случаях выделения *Saprochaete capitata* из гемокультуры выполняют КТ (с контрастированием) или МРТ органов брюшной полости ввиду высокой вероятности диссеминации. Симптомы инфекции, вызванной *Saprochaete capitata*, аналогичны симптомам при кандидемии — высокая температура, озноб, артериальная гипотензия. Лечение вклю-

чает удаление ЦВК во всех случаях, назначение вориконазола (1-й день 12 мг/кг в сутки внутривенно, доза разделяется на два приема, далее — 8 мг/кг в сутки, при стабилизации состояния — перевод на пероральную форму вориконазола, по 200 мг 2 раза в сутки) или амфотерицина В (1 мг/кг в сутки ± флуцитозин). При отсутствии эффекта от монотерапии можно использовать сочетание вориконазола с амфотерицином В. Амфотерицин В заменяют на липидные формы амфотерицина В (3—5 мг/кг в сутки) в случаях повышения креатинина, непереносимости амфотерицина В или неэффективности. Против *Saprochaete capitata* проявляют активность *in vitro* также итраконазол и позаконазол, неактивен флуконазол. Не рекомендовано применение эхинокандинов по причине природной резистентности *Saprochaete capitata*.

Микозы, вызванные *Malassezia* spp.

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

Микозы, вызванные *Trichosporon* spp.

Эти грибы очень широко распространены в окружающей среде, часто колонизируют кожу, особенно перианальную область, иногда слизистые оболочки верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Основным проявлением инвазивных микозов, вызванных *Trichosporon* spp. у гематологических пациентов, является фунгемия (75%)

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

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

Микозы, вызванные *Rhodotorula* spp.

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

льные операции, инъекционная наркомания. Диагностика основана на выделении *Rhodotorula* spp. из гемокультуры или других стерильных в норме образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов).

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

Микозы, вызванные *Saccharomyces* spp.

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

Микозы, вызванные *Geotrichum candidum*

Geotrichum candidum (*Galactomyces candidus*) генетически родственны *Saprochaete capitata*; описаны единичные случаи инвазивной инфекции у гематологических пациентов, способны вызывать эпидемические вспышки в стационарах. В основе диагностики выделение грибов из гемокультуры (кровь) или других стерильных в норме образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов и др.). Препаратом выбора является амфотерицин В (1 мг/кг в сутки), альтернатива — липидные формы амфотерицина В (3 мг/кг в сутки). Применение флуконазола, вориконазола и эхинокандинов не рекомендовано.

Инвазивный аспергиллез [5, 6]

Инвазивный аспергиллез в настоящее время является ведущей грибковой инфекцией в гематологической практике. В структуре инвазивных

микозов у гематологических пациентов доля инвазивного аспергиллеза достигает 80%. Первичный очаг локализуется в легких (90—95%) и в придаточных пазухах носа (5—10%). Инвазивный аспергиллез преобладает у реципиентов аллогенных ГСК, особенно неродственных, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами и миелодиспластическим синдромом. Основные возбудители *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*, реже — *Aspergillus niger* и другие виды.

Факторы риска

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

Инвазивный аспергиллез легких

Симптомы

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

Диагностика инвазивного аспергиллеза легких

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

Радиологические особенности инвазивного аспергиллеза легких

Ранняя радиологическая диагностика инвазивного аспергиллеза легких возможна только по данным КТ/СКТ. Рентгенографию рутинно не используют в диагностике инвазивного аспергиллеза по причине позднего выявления изменений в легких. Радиологические проявле-

ния инвазивного аспергиллеза легких не являются строго специфичными. На раннем этапе инфекции определяется симптом «ореола» (в центре некротизированная ткань легкого, окруженная зоной кровоизлияния), в более отдаленные сроки — симптом «серпа» (формирование воздушной полости в виде полумесяца) или образование полости. Характерными также являются очаги с ровными контурами или инфильтраты треугольной формы, обращенные основанием к плевре, преобладает их субплевральное расположение. У реципиентов аллогенных ГСК вне нейтропении, получающих лечение преднизолоном по поводу реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), доминируют изменения в легких, неспецифичные для инвазивного аспергиллеза, — это центролобулярные очаги небольших размеров или изменения по типу бронхиолита. При диагностике инвазивного аспергиллеза следует провести КТ или МРТ головного мозга с целью исключения диссеминации. У больных, излеченных от инвазивного аспергиллеза, в легких могут определяться остаточные изменения в виде паренхиматозных тяжей или небольших полостей.

Микологические исследования

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

Мониторинг исследований

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

При повышении количества гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9$ /л объем поражения в легких может увеличиваться на фоне улучшения клинического состояния пациента. Модификацию противогрибковой терапии при этом не проводят.

Радиологические проявления, характерные для инвазивного аспергиллеза, могут быть при инфекции, вызванной другими микроорга-

низмами, или при иных патологических состояниях. Это следует учитывать, особенно когда диагноз инвазивного аспергиллеза установлен только на основании данных радиологического исследования без микологического подтверждения.

Лечение инвазивного аспергиллеза

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

Препаратами выбора являются вориконазол (по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки в 1-й первый день, затем по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки; у больных с высокой массой тела пероральная доза составляет 8 мг/кг, максимально — по 300 мг 2 раза в сутки, прием натошак или через 1 час после еды), изавуконазол, по 200 мг каждые 8 часов в течение 2 дней, далее по 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально [6]. Изавуконазол в сравнении с вориконазолом имеет достоверно меньшую токсичность, разрешен больным с нарушениями функции печени, проявляет активность не только против *Aspergillus* spp., но против и грибов рода *Mucorales*, не приводит к удлинению интервала QT. Больным печеночными порфириями не назначают азолы, для лечения используют эхинокандин. Альтернативные антимикотики для лечения инвазивного аспергиллеза легких — липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг в сутки внутривенно), липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг в сутки). Лечение амфотерицином В инвазивного аспергиллеза легких не показано, отмечена низкая эффективность эхинокандинов в режиме монотерапии.

В качестве терапии первой линии инвазивного аспергиллеза не используют сочетание противогрибковых препаратов. Сочетание противогрибковых препаратов (вориконазол + эхинокандин в стандартных дозах) применяют при неэффективности антимикотика 1-й линии.

Хирургическое лечение инвазивного аспергиллеза легких включает удаление очага, который расположен около крупных сосудов или перикарда, при кровохарканье из солитарного очага, при инвазии грибов в плевральную полость или ребра.

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

Инвазивный аспергиллезный риносинусит

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

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

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

Резистентный инвазивный аспергиллез

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

Проводят модификацию противогрибковой терапии, которая включает добавление второго антимикотика к ранее назначенному (например, к вориконазолу добавляют эхинокандин), или назначают противогрибковый препарат другой группы, отменяя препарат первой линии (назначение липидного комплекса амфотерицина В, 5 мг/кг в сутки, или липосомального амфотерицина В, 3 мг/кг в сутки).

Инвазивный аспергиллез ЦНС

Поражение аспергиллами ЦНС происходит в результате диссеминации — гематогенной или из соседнего органа (инвазия грибов из околоносовых пазух). В критерии диагностики входят неврологические симптомы, выявление очага в головном мозге при КТ/СКТ или МРТ (по показаниям с контрастированием); наличие первичного очага инвазии аспергиллами в легких или околоносовых пазухах. В части случаев может быть определен положительный антиген *Aspergillus* (галактоманнан) в СМЖ (индекс оптической плотности ≥ 1). Препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза ЦНС — липосомальный амфотерицин В (5—10 мг/кг в сутки) или липидный комплекс

амфотерицина В (5 мг/кг в сутки); альтернативный — изавуконазол или вориконазол (дозы как при лечении инвазивного аспергиллеза легких). Если лечение проводили липидной формой амфотерицина В, то после стабилизации состояния, но не ранее чем через 2 недели, можно перейти на пероральный прием азолов (вориконазол, изавуконазол). Противогрибковые препараты, включая амфотерицин В, интратекально или в очаг поражения не вводят. Хирургическое лечение заключается в резекции очага в головном мозге, которую проводят при условии, что не будет усугубления неврологических нарушений. Лечение длительное, составляет несколько месяцев.

Мукормикоз [7]

Мукормикоз занимает второе место после инвазивного аспергиллеза в структуре инвазивных микозов, вызванных плесневыми грибами у гематологических пациентов. Частота мукормикоза у гематологических пациентов не превышает 0,5%, в структуре инвазивных микозов составляет до 13%. Мукормикоз преобладает у больных острыми лейкозами и реципиентов аллогенных ГСК, характеризуется агрессивным течением с преимущественным поражением легких, частой диссеминацией (25—40%), высокой летальностью (50—60%). Возбудители — грибы *Mucorales*, среди них наиболее часто инфекцию у человека вызывают *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Lichtheimia (Absidia)* spp., *Cunninghamella* spp., *Rhizomucor* spp., *Apophysomyces* spp., *Saksenaea* spp.

Мукормикоз характеризуется разнообразием по локализации первичного очага в отличие от инвазивного аспергиллеза. По локализации выделяют риноцеребральный (риносинусит, риноорбитальный, риноцеребральный), легочный, кожный, гастроинтестинальный, почечный, абдоминальный мукормикоз, мукормикоз костей и суставов.

Факторы риска возникновения мукормикоза во многом схожи с таковыми для инвазивного аспергиллеза и включают длительную гранулоцитопению (количество гранулоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), которая составляет ≥ 3 недель, алло-ТГСК, отсутствие ремиссии гемобластоза, лечение глюкокортикоидами и другими иммуносупрессивными препаратами. К дополнительным факторам риска, ассоциированным с развитием мукормикоза, относят сахарный диабет, тяжелые травмы и обширные ожоги. Следует отметить, что вориконазол не активен в отношении *Mucorales*, и в период его применения может возникать мукормикоз на фоне сохраняющейся иммуносупрессии. Важным компонентом метаболизма *Mucorales* spp. является железо, поэтому пациентов с гемосидерозом относят к группе высокого риска по возникновению мукормикоза, как и пациентов, получающих лечение дефероксамином.

Мукормикоз легких

Симптомы

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

Диагностика

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

Радиологические особенности

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

Микологическая диагностика

Серологических маркеров диагностики нет. Исследуют жидкость БАЛ, биоптаты органов или тканей. Диагноз устанавливают на основании обнаружения несептированного мицелия при флуоресцентной микроскопии либо при гистологическом исследовании биоптата или детекции культуры грибов *Mucorales* spp. из исследуемых образцов. Вероятность получения культуры *Mucorales* spp. выше из биоптатов, чем из жидкости БАЛ.

Лечение

Мукормикоз легких характеризуется крайне агрессивным течением. Лечение необходимо начинать при первых признаках инфекции, поскольку промедление в назначении антимикотиков приводит к увели-

чению частоты летальных исходов. Препаратами выбора для лечения являются липидные формы амфотерицина В (липосомальный амфотерицин или липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг в сутки), альтернативный — изавуконазол [по 200 мг внутривенно каждые 8 часов в течение 2 дней (6 доз), далее по 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально]. Замену липидной формы амфотерицина В на изавуконазол (в таблетках) или позаконазол (предпочтение назначению в таблетках, а не в суспензии по причине более стабильных концентраций в крови) проводят при положительной динамике в легких по данным КТ высокого разрешения и стабильном состоянии больного. При отклонении в показателях функции печени следует назначать изавуконазол и исключать применение позаконазола.

При диссеминации *Mucorales* spp. в головной мозг препаратом выбора является липосомальный амфотерицин, дозы которого могут быть увеличены до 10 мг/кг в сутки. При неэффективности к липидным формам амфотерицина В добавляют эхинокандин или позаконазол.

Лечение мукормикоза антимикотиками длительное, несколько месяцев. Критерием для отмены противогрибковых препаратов является регрессия очагов в легких. Всем больных, имевшим мукормикоз в анамнезе, во время очередных курсов полихимиотерапии проводят профилактику препаратом, при использовании которого был достигнут клинический эффект, — изавуконазолом (по 200 мг 3 раза в сутки в таблетках или внутривенно в 1-й день, далее по 200 мг 1 раз в сутки) или позаконазолом (таблетки — по 300 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 300 мг 1 раз в сутки, суспензия — по 200 мг 3 раза в сутки строго после еды).

Хирургическое лечение

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

Мукормикоз придаточных пазух носа

Эта локализация инфекции наиболее характерна для гематологических пациентов с сахарным диабетом. Клиническая картина аналогична инвазивному аспергиллезному риносинуситу, но мукормикоз протекает более агрессивно, и в течение нескольких дней происходит вовлечение в инфекционный процесс окружающих мягких тканей (не-

кроз) с деструкцией костей черепа и инвазией грибов в глазницу и головной мозг. Как правило, наблюдается одностороннее поражение грибами *Mucorales* spp. придаточных пазух носа.

Начальные симптомы заболевания включают боль, отек и покраснение на стороне поражения. В дальнейшем возникают некроз или изъязвления слизистой оболочки носовых ходов, кожи. Часто бывает гематогенная диссеминация. Клиническая картина соответствует локализации очага поражения.

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

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

Мукормикоз кожи и мягких тканей

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

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

Диагностика и лечение инвазивных микозов, вызванных редкими плесневыми грибами [8, 9]

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

Фузариоз

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

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

Сцедоспориоз

Основными возбудителями сцедоспориоза являются *Scedosporium apio-spermium* и *Scedosporium prolificans*. У иммунокомпрометированных больных преобладает диссеминированная форма инфекции с преимущественным поражением кожи, придаточных пазух носа, легких и центральной нервной системы. При сцедоспориозе головного мозга, в отличие от инвазивного аспергиллеза, может не быть изменений в легких или придаточных пазухах носа. *Scedosporium prolificans*, как и *Fusarium* spp., с высокой частотой (> 50%) выделяют из гемокультуры. Для инфекций, вызванных *Scedosporium prolificans*, характерна очень высокая летальность (до 95%) среди больных с опухолями системы крови ввиду наличия устойчивости этого микроорганизма ко многим противогрибковым препаратам, а в ряде случаев ко всем антимикотикам. Критерии диагностики сцедоспориоза включают выделение *Scedosporium* spp. из гемокультуры или других стерильных в норме образцов (аспират из придаточных пазух носа, биоптаты тканей и органов), жидкости БАЛ, мокроты. Препарат выбора — вориконазол (дозирование как при аспергиллезе), альтернативные — липосомальный или липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг) или позаконазол (суспензия или таблетки, дозирование как при мукормикозе). Возможно применение сочетания антимикотиков.

Инфекции, вызванные *Acremonium* spp.

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

Диагностика и лечение пневмоцистной пневмонии [10]

До недавнего времени большинство специалистов относили *Pneumocystis jirovecii* (ранее *Pneumocystis carinii*) к простейшим. Это подтвердилось эффективным лечением пневмоцистной инфекции препарата-

ми с антипротозойной активностью и безуспешной терапией противогрибковыми препаратами, а также отсутствием некоторых веществ в клеточной стенке пневмоцист, характерных для грибов, например эргостерола. В настоящее время *Pneumocystis jirovecii* отнесены к грибам на основании идентичности строения ряда клеточных структур, гомологичности ферментных систем, фрагментов рибонуклеиновых кислот (16S рРНК, 5S рРНК).

В общей популяции передача возбудителя происходит при непосредственном контакте с носителем *Pneumocystis jirovecii*. У иммунокомпromетированных пациентов *Pneumocystis jirovecii* вызывают тяжелую пневмонию, в большинстве случаев сопровождающуюся острой дыхательной недостаточностью. Пневмоцистная пневмония возникает прежде всего у реципиентов аллогенных ГСК, пациентов с острыми лимфобластными лейкозами, лимфопролиферативными заболеваниями, включая хронический лимфолейкоз, лимфомы, множественную миелому. Сопутствующие заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма, также ассоциированы с развитием этой инфекции. Активная профилактика пневмоцистной пневмонии привела к существенному снижению частоты подобных осложнений. Развитие пневмоцистной пневмонии на фоне профилактического приема триметоприма/сульфаметоксазола бывает обусловлено чаще всего нарушениями в режиме приема препарата, а не резистентностью. Летальность от пневмоцистной пневмонии у гематологических пациентов может достигать 30—50%, особенно у реципиентов аллогенных ГСК.

Факторы риска

Пневмоцистная пневмония возникает прежде всего у пациентов с дефицитом Т-клеточного звена иммунитета, лимфоцитопенией, низким уровнем CD4+ клеток. Основной предрасполагающий фактор в развитии пневмоцистной пневмонии — это прием глюкокортикоидов. К другим факторам относят использование цитостатических препаратов (флударабина, винкристина, циклофосфида, метотрексата), моноклональных антител (ритуксимаба, алемтузумаба), ТГСК, РТПХ.

Симптомы

Начальные признаки инфекции включают лихорадку (90%), сухой кашель, одышку, затем быстро возникает острая дыхательная недостаточность. У части пациентов, получающих глюкокортикоиды, клиническая картина может быть стертой и ухудшение происходит только после снижения дозы или отмены этих препаратов. При осмотре паци-

ента с пневмоцистной пневмонией выявляется прежде всего несоответствие между физикальными данными и тяжестью состояния, когда крайне скудная аускультативная симптоматика сочетается с выраженной дыхательной недостаточностью (одышка, артериальная гипоксемия, респираторный алкалоз).

Диагностика включает обнаружение цист, трофозоитов при флуоресцентной микроскопии или ДНК методом ПЦР в образцах жидкости БАЛ. Образцы индуцированной мокроты или смывов со слизистой оболочки бронхов и верхних дыхательных путей для диагностики пневмоцистной инфекции у гематологических пациентов не используются ввиду их низкой чувствительности.

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

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

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

Радиологические особенности

Заподозрить пневмоцистную пневмонию можно только по данным КТ органов грудной клетки.

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

Лечение

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

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

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

Литература

1. Клясова Г. А., Охмат В. А. Антимикробная терапия // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 1067—1114.
2. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:709—718.
3. Мальчикова А. О., Клясова Г. А. Формирование биопленок у изолятов *Candida spp.*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2018; 20(2):126—130.
4. Arendrup M, Boekhout T, Akova M et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(Suppl 3):76—98.

5. Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102(3):433–444.
6. Ullmann A, Aguado J, Arikan-Akdagli S et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (Suppl 1):e1–e38.
7. Cornely O, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium *Lancet Infect Dis* 2019; 19(12):e405–e421.
8. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(Suppl 3): 27–46.
9. Chen S, Perfect J, Colombo A et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(12):e375–e386.
10. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(9):2405–2413.

Глава 6. Герпесвирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Инфекции относятся к частым осложнениям при лечении заболеваний системы крови, преобладают при всех типах лейкозов (острых и хронических) и лимфом (агрессивных и индолентных), но могут выявляться и при неопухолевых гематологических заболеваниях (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1).

Герпесвирусные инфекции — группа инфекционных заболеваний, которые вызываются вирусами из семейства *Herpesviridae*, могут протекать в различных формах: локализованных, генерализованных, рецидивирующих, имеют способность к персистенции в организме человека. Герпесвирусные инфекции диагностируют чаще всего у гематологических пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (лейкозы и лимфомы лимфоидной природы) и у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), особенно в период развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), но могут выявляться и при других онкогематологических и неопухолевых гематологических заболеваниях.

Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа

Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (herpes simplex virus, HSV) вызывают у пациентов с гематологическими заболеваниями прежде всего повреждение слизистых оболочек (мукозиты), чаще вирус простого герпеса 1-го типа. До 80% взрослых пациентов с острыми миелодиспластическими лейкозами (ОМЛ) являются серопозитивными по вирусу простого герпеса. Мукозиты, вызванные вирусом простого герпеса, являются, как правило, проявлением реактивации латентной вирусной инфекции во время курсов полихимиотерапии (ПХТ) и у реципиентов ГСК. Частота герпетических мукозитов среди серопозитивных пациентов ОМЛ во время ПХТ составляет 61—66%, среди реципиентов аллогенных ГСК достигает 80%, из них основная доля возникает в первые 4 недели после трансплантации ГСК (ТГСК). При реактивации вируса простого герпеса орофарингеальные дефекты на слизистой оболочке возникают у 85—90%, в области промежности (генитальный герпес) — у 10—15% больных. Другая манифестация реактивации вируса — это эзофагит (10%). К редким проявлениям относят пневмонию (2—3% при отсутствии профилактики), гепатиты, менингит, энцефалит.

Диагностика

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

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

Лечение

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

Длительный прием ацикловира редко приводит к развитию резистентности. Резистентность к ацикловиру является следствием длительной реактивации вируса простого герпеса. В этих случаях назначают фоскарнет внутривенно, 60 мг/кг каждые 12 часов или 40 мг/кг каждые 8 часов в течение 7—21 дня или до ликвидации симптомов инфекции.

Вирус varicella-zoster

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

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

Диагностику проводят на основании выявления ДНК вируса при молекулярно-биологическом исследовании методом ПЦР. Исследуют содержимое везикул, «корочки» с везикул, биоптаты тканей, мазки со слизистой зева, спинномозговую жидкость (СМЖ), сыворотку крови и другие образцы.

Лечение проводят ацикловиром внутривенно в дозе 500 мг/м², введение каждые 8 часов. При стабилизации состояния возможен переход на пероральный прием препаратов — валацикловир (по 100 мг 3 раза в сутки), фамцикловир (по 500 мг 3 раза в сутки), ацикловир (800 мг 5 раз в сутки). Общая длительность лечения составляет не менее 7 дней. В случае ацикловир-резистентного течения вирусной инфекции используют фоскарнет (40—60 мг/кг каждые 8 часов внутривенно) в течение 2—3 недель.

Цитомегаловирус

Цитомегаловирус (ЦМВ) остается частым осложнением у гематологических пациентов, в частности у реципиентов алло-ГСК, может быть причиной заболевания как на раннем, так и позднем этапе после ТГСК, приводит к угнетению костномозгового кроветворения. Виремия при лимфоидных гематологических заболеваниях (хронический лимфолейкоз, лимфомы, острый лимфобластный лейкоз) и множественной миеломе достигает 13,6%, в то время как при миелоидных гемобластозах составляет 3,9%. Выделяют ЦМВ-инфекцию и ЦМВ-болезнь. При ЦМВ-инфекции определяется виремия и лихорадка в сочетании или без подавления костномозгового кроветворения. В эру превентивной терапии после алло-ТГСК наиболее частыми проявлениями ЦМВ-болезни являются поражение костного мозга (до 20% реципиентов), энтероколит (около 10% реципиентов), гастрит (около 5% реципиентов), гепатит (около 1–5% реципиентов), геморрагический цистит (около 1–5% реципиентов), ЦМВ-пневмония (около 1%). Другие формы в эру превентивной терапии, такие как миокардит, менингит, ретинит, встречаются редко (< 1% случаев). В случае ЦМВ-болезни вирус определяется в биоптате или из образцов, полученных в ходе инвазивных вмешательств (жидкость бронхоальвеолярного лаважа — БАЛ, СМЖ), при наличии симптомов, ассоциированных с локализацией мест получения образцов для исследования. Наряду с пневмонией, энцефалитом, ретинитом может развиваться поражение желудочно-кишечного тракта, диагностика которого является наиболее трудной, особенно у пациентов с РТПХ.

Диагностика

У реципиентов до ТГСК исследуют наличие антител к ЦМВ.

Для диагностики инфекции или болезни используют молекулярно-биологическое исследование, включая количественное исследование методом ПЦР. Всем реципиентам алло-ГСК следует проводить мониторинг определения ДНК ЦМВ не реже 1 раза в неделю. Длительность мониторинга составляет не менее 100 дней. Удлинение мониторинга рекомендовано у реципиентов с острой или хронической РТПХ, имевших ЦМВ-инфекцию в раннем периоде ТГСК, а также у реципиентов после несовместимой или неродственной ТГСК.

Всем пациентам с подозрением на ЦМВ-пневмонию показано выполнение компьютерной томографии грудной клетки и выполнение бронхоскопии с БАЛ.

Лечение

Препаратом 1-й линии является ганцикловир, 10 мг/кг/сутки внутривенно, дозу разделяют на два введения. При резистентности назначают фоскарнет, 60 мг/кг 3 раза в сутки (введение дозы в течение 1 часа) или 90 мг/кг 2 раза в сутки (введение дозы 1,5–2 часа). Длительность лечения составляет не менее 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если вирусемия продолжает определяться через 2 недели.

Внутривенный иммуноглобулин G (IgG) человеческий может добавляться к комплексной терапии ЦМВ-болезни при уровне IgG в крови менее 4 г/л или при персистирующей инфекции.

Вирус Эпштейна—Барр

Следует различать инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна—Барр, когда одновременно с появлением симптомов определяется ДНК вируса в биоптате/аспирате пораженного органа, и реактивацию инфекции, когда при отсутствии клинических симптомов выявляется положительная ДНК вируса Эпштейна—Барр.

Проявления инфекции могут быть в виде инфекционного мононуклеоза, хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр, а также опухоли, ассоциированной с вирусом Эпштейна—Барр. В ряде случаев ДНК вируса выявляют при пневмонии смешанного генеза в жидкости БАЛ или энцефалите в СМЖ, однако убедительных данных о том, что вирус Эпштейна—Барр способен самостоятельно вызвать пневмонию или энцефалит, не существует. Частота лимфопролиферативного заболевания, ассоциированного с вирусом Эпштейна—Барр, составляет у реципиентов ауто-ГСК около 0,07%, алло-ГСК — 0,45–4%; наиболее высокая частота после гаплоидентичной ТГСК (до 25%) и после деплеции Т-клеток (12–29%). Реципиенты после неродственной или частично совместимой ТГСК или после деплеции Т-клеток составляют группу риска в отношении развития опухоли, ассоциированной с вирусом Эпштейна—Барр.

Диагностика — детекция вирусной ДНК методом ПЦР (количественный метод). Мониторинг ДНК вируса Эпштейна—Барр в группе высокого риска (алло-ТГСК) необходимо проводить еженедельно в течение 3 месяцев после ТГСК, более продолжительный период — при хронической РТПХ, после гаплоидентичной ТГСК, а также среди пациентов с ранней реактивацией вируса Эпштейна—Барр.

Лечение лимфопролиферативного заболевания, ассоциированного с вирусом Эпштейна—Барр, проводят ритуксимабом. Антивирусные

препараты и иммуноглобулин не рекомендованы для лечения. Иммуноглобулины также не рекомендованы для профилактики EBV-инфекции.

Вирус герпеса человека 6-го типа

Среди вирусов герпеса человека 6-го типа выделяют тип А и тип В. Реактивация вируса может приводить к развитию энцефалита, угнетению костномозгового кроветворения, пневмонии, быть причиной диареи. Энцефалит, вызванный вирусом герпеса человека 6-го типа, является редким проявлением инфекции, описаны случаи при неродственной ТГСК. В СМЖ пациентов с энцефалитом, вызванным вирусом герпеса человека 6-го типа, определяется повышенный уровень белка, в половине случаев бывает плеоцитоз. Компьютерная томография головного мозга может быть нормальной, изменения определяются при магнитно-резонансной томографии.

Перед трансплантацией показано исследование антител IgG и IgM к вирусу герпеса человека 6-го типа у донора и реципиента для определения риска реактивации.

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

Лечение включает назначение ганцикловира или фоскарнета, возможно сочетанное применение препаратов. Профилактика инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, не проводится.

Литература

1. Styczynski J, Reusser P, Einsele H et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(10):757–770.
2. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi–sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(4):227–240.

Глава 7. Перианальные инфекционные осложнения у пациентов с гематологическими заболеваниями

Инфекции перианальной области нередки при всех типах лейкозов (острых и хронических) и лимфом (агрессивных и индолентных) и других гематологических заболеваниях, протекающих с цитопенией и иммуносупрессией (апластическая анемия, миелодиспластический синдром и другие), — заболеваниях с кодами МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1.

Определение. Клинические формы перианальной инфекции

Термином «перианальная инфекция» (ПИ) обозначают инфекционный процесс, который приводит к проникновению микроорганизмов в параректальные ткани и кровотока [1, 2].

Среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями частота различных аноректальных заболеваний достигает 43%, инфицирование параректальных тканей развивается у 11% [3, 4].

Инфекционные процессы в перианальной области, развивающиеся в условиях тяжелой иммуносупрессии, существенно отличаются от классических парапроктитов у иммунокомпетентных больных. Поми-

мо параректальных абсцессов и свищей, инфекционные поражения могут быть представлены воспалительными инфильтратами (параректальный целлюлит), некрозами кожи анального канала и перианальной области, некротизирующим фасциитом (гангрена Фурнье), поражением мягких тканей вследствие гематогенного распространения инфекции и др. [1]. В ряде случаев инфекционный процесс может развиваться в глубоких клетчаточных пространствах малого таза, с формированием пельвиоректальных абсцессов и поражением органов малого таза. Кроме того, такие заболевания, как анальные трещины, язвы, проктиты, дерматиты, которые не представляют опасности для обычных пациентов, могут служить источником инфекции с последующим развитием сепсиса у пациентов с лейкозами, лимфомами [1, 5]. Частота выявления отдельных форм воспаления зависит от выборки пациентов. Среди пациентов с острыми лейкозами и перенесших трансплантацию костного мозга инфильтраты составляют от 42% до 73,9% наблюдений [4]. В группах с широким спектром гематологических нозологий самой частой (42—76%) формой ПИ является аноректальный абсцесс. Доля пациентов с ПИ, требующих хирургического лечения, составляет 13,5% [2].

Характерными чертами ПИ являются рецидивирующее течение и высокая частота развития сепсиса. Сепсис среди пациентов с ПИ регистрируется в 20—33% случаев, развитие сепсиса характерно для пациентов с нейтропенией [1, 3, 6]. ПИ является одной из причин развития септического шока у больных с нейтропенией. Частота рецидивов ПИ у пациентов с опухолями системы крови составляет 20—31%, а при тяжелой нейтропении этот показатель достигает 73,7% [3].

Факторы риска

К факторам риска развития ПИ относят нейтропению, химиотерапию и наличие аноректальных заболеваний [5].

Важнейшим фактором риска развития ПИ является нейтропения. По данным исследования, выполненного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2016—2018 гг., 78% случаев ПИ развивались в период нейтропении [1]. Основная часть как первичных, так и повторных эпизодов ПИ были выявлены в период проведения химиотерапии (64,39% и 80,77% соответственно).

Среди пациентов с ПИ чаще встречаются пациенты с острыми лейкозами (ОМЛ — 41,7%, ОЛЛ — 13,6%), неходжкинскими лимфомами (19,7%), волосатоклеточным лейкозом. Вероятной причиной такого распределения являются высокие дозы цитостатиков, длительные периоды нейтропении и частые мукозиты у этих больных [5].

Другой причиной развития ПИ является наличие персистирующих источников инфекции в прямой кишке. Наличие аноректальных заболеваний является предиктором развития ПИ у пациентов с иммуносупрессией. По данным литературы, частота развития ПИ среди пациентов с предшествовавшими аноректальными заболеваниями составляет 73,7% против 33,3% при отсутствии этого фактора [3].

Патогенез

Общепринятое объяснение патогенеза аноректального абсцесса (острого парапроктита), а также аноректальных свищей — это воспаление околопрямокишечной клетчатки, обусловленное распространением воспалительного процесса из анальных крипт и анальных желез (криптогландулярный механизм) [13—15]. Он встречается у 90% иммунокомпетентных пациентов с аноректальными абсцессами и связан с проникновением инфекции через крипты анального канала в анальные железы. Рецидивы инфекции при криптогландулярном механизме связаны с персистирующей инфекцией в пораженной крипте анального канала или наличием свища. В таком случае рецидивы ПИ не зависят от наличия гранулоцитопении и могут проявляться рецидивирующими абсцессами или формированием свищей.

Другой механизм инфицирования связан с проникновением инфекции через нарушенные тканевые барьеры. Такой тип инфицирования характерен для пациентов с тяжелой иммуносупрессией, нейтропенией и чаще встречается среди онкогематологических больных. Отсутствие нейтрофилов определяет возможность для распространения бактериальной флоры в ткани и кровотоков как со слизистой кишечника, так и через повреждение кожи анального канала и периаанальной области [1, 5]. Поэтому в условиях нейтропении частыми источниками инфицирования параректальной клетчатки становятся анальные трещины, язвы, эрозивный проктит, дерматит и другие процессы, нарушающие барьерную функцию кожи и слизистой [1, 5]. Результатом инфицирования дефектов периаанальной кожи или анодермы является формирование воспалительных инфильтратов, которые могут регрессировать или трансформироваться в абсцесс или некроз.

Также описан гематогенный механизм развития ПИ, с развитием васкулита и последующим некрозом тканей [14].

Возбудители периаанальной инфекции

Наиболее распространенными микроорганизмами, культивируемыми из крови и прямой кишки при ПИ, являются представители семейства

энтеробактерий и энтерококки [4]. Преобладание энтеробактерий в качестве возбудителей отличает ПИ от других видов инфекций кожи и мягких тканей, возбудителями которых являются стрептококки или стафилококки. По данным исследования, выполненного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, среди возбудителей ПИ, выделенных из прямой кишки, отмечено преобладание энтеробактерий — 63,96% за счет штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp., колонизация слизистой кишечника резистентными штаммами выявлена в 54% наблюдений, из которых энтеробактерии с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра составили 40,5% и ванкомицин-устойчивые штаммы *Enterococcus faecium* — 13,5% [1].

Диагностика

При обследовании пациентов с опухолями системы крови следует принимать во внимание, что клинические признаки и лабораторные показатели в значительной степени зависят от таких факторов, как поражение кроветворной системы, применение глюкокортикоидов и цитостатиков, наличия множественных очагов инфекции.

Самым частым проявлением ПИ является аноректальная боль — 86—100% случаев [1, 2]. Аноректальная боль может быть единственным симптомом ПИ у пациентов с нейтропенией [2]. Боль не является специфическим признаком ПИ (т. к. присутствует при различных заболеваниях анального канала), однако если нет боли, то с высокой вероятностью инфекция найдена не будет.

Такой показатель, как гипертермия, не всегда может подтвердить или опровергнуть наличие ПИ. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих современную химиотерапию и глюкокортикоиды, достаточно часто развитие тяжелых инфекций при иммуносупрессии не сопровождается лихорадкой [1]. Этот показатель тем более трудно учитывать в диагностике у пациентов, имеющих несколько очагов инфекции. По той же причине существуют трудности в определении истинной причины повышения септических маркеров и бактериемии.

Оценка местного статуса является основным и часто единственным критерием как для установления диагноза, так и для последующего мониторинга инфекционного процесса. Важно учитывать, что инвазивные диагностические процедуры (ректальное исследование и ректоскопии) у этой категории больных связаны с опасностью диссеминации инфекции в ткани и кровотоки [4].

Наличие местных признаков ПИ следует оценивать клинически и с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). В настоящее

время МРТ является стандартным диагностическим методом для оценки аноректальных абсцессов и свищей у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [7]. МРТ является необходимым инструментом как для диагностики, так и для оценки динамики инфекционного процесса после операции. МРТ-признаками ПИ является наличие полостей в параректальной клетчатке, скоплений жидкости, дефектов стенки прямой кишки и свищевых ходов. У больных с нейтропенией при наличии клинических данных достаточным МРТ-признаком ПИ является отек параректальной клетчатки.

Следует отметить, что у пациентов с нейтропенией местные проявления инфекции могут быть крайне скудными или отсутствовать. Обострение заболеваний анального канала может сопровождаться инфицированием параректальной клетчатки, фебрильной лихорадкой и бактериемией. Развитие сепсиса на фоне обострения заболеваний анального канала у пациентов с тяжелой степенью нейтропении в ряде случаев происходит без видимых местных признаков воспаления. Таким образом, в условиях нейтропении обострение заболеваний анального канала должно быть расценено как источник инфекции. С целью мониторинга микрофлоры выполняют мазок или биопсию с поверхности раны. При температуре тела 38 °С и выше исследуют гемокультуру. При рассмотрении ПИ как источника сепсиса учитывают наличие источника инфицирования в периаанальной области и видовое соответствие микроорганизмов, выделенных из прямой кишки и крови.

Рецидивом считают появление любого из признаков ПИ после достижения излечения в предыдущем эпизоде.

Лечение

Важной особенностью лечения ПИ является необходимость учитывать многие факторы, определяющие тактику. К таким факторам относят форму воспаления, наличие или отсутствие показаний к оперативному лечению, наличие нейтропении, ее предполагаемую длительность, тяжесть состояния пациента, наличие других инфекционных осложнений и терапию, проводимую на момент регистрации ПИ.

Если лечение острого парапроктита у иммунокомпетентных больных только хирургическое, то наличие ПИ у больных с нейтропенией является показанием к срочному началу антибактериальной терапии.

При выявлении ПИ у больных назначают внутривенно антибиотики, активные против грамотрицательных бактерий, анаэробов и энтерококков. Модификацию антибактериальной терапии проводят согласно клиническим данным (при сохраняющейся фебрильной ней-

тропени и местных признаках воспаления) и результатам микробиологических исследований. Лечение антибиотиками считают эффективным при регистрации нормальной температуры тела и редукции клинических симптомов воспаления. Эффективность антибактериальной терапии при адекватном назначении составляет 83,1% [1].

Показанием к операции является наличие абсцессов, очагов деструкции тканей, перфорации прямой кишки [1, 2, 4]. Выполняют дренирование абсцессов, некрэктомию. Дренирование абсцессов выполняют параректальным доступом под общим обезболиванием. С целью очищения гнойных полостей и послеоперационных ран интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде используют гидримпульсную санацию раневой поверхности. Антибактериальная терапия должна быть начата до операции и продолжена в послеоперационном периоде до нормотермии и регресса местных признаков воспаления. Дренирование абсцесса может сочетаться с наложением колостомы пациентам с обширными параректальными ранами, тяжелым соматическим статусом (4 балла по шкале ECOG), длительной нейтропенией, сепсисом. Показания к формированию кишечной стомы у пациентов с нейтропенией должны определяться индивидуально исходя из объема поражения и тяжести состояния пациента. В послеоперационном периоде контроль хирургического статуса осуществляется визуально и с помощью МРТ.

Даже при достижении контроля над инфекционным процессом репарация ран у пациентов с нейтропенией является сложной проблемой. В то же время в условиях нейтропении и отсутствия барьерной функции грануляций сокращение площади раневой поверхности является важнейшим фактором купирования инфекционного процесса. С целью стимуляции репарации ран у пациентов с нейтропенией возможно применение современных методов лечения гнойных ран, таких как вакуум-терапия. Воздействие на рану отрицательного давления обеспечивает постоянное дренирование экссудата, уменьшение бактериальной обсемененности, уменьшение площади раневого ложа и стимуляцию репаративных процессов [8, 9]. Возможно сочетание вакуумной повязки и постоянной инстилляцией растворов антисептиков. С этой целью при формировании вакуумной повязки на дно раны устанавливают дренаж для инстилляцией растворов антисептиков, после чего раневое ложе заполняют полиуретановой губкой. Для герметизации используют прозрачную пленку, под которую погружают дренажный порт. В фазе воспаления используют разрежение -120 мм рт. ст., в период репарации для стимуляции роста грануляций — переменное разрежение -50 — -80 мм рт. ст. Замену компонентов системы осуществляют через 48 часов. Следует отметить, что применение

вакуум-терапии возможно как у стомированных пациентов, так и без наложения стомы, с применением фиксаторов Стомагезив и гелевых повязок на зону ануса [8, 9].

Профилактика рецидивов

Для профилактики рецидивов ПИ, связанных с наличием анальных трещин, оперативное лечение не имеет преимуществ перед консервативным. Следует отметить, что риск инфицирования вследствие нарушения кожного барьера существует для всех пациентов с выраженной иммуносупрессией, гранулоцитопенией, в период проведения химиотерапии. Для этой когорты больных существенное значение в предотвращении ПИ и ее рецидивов имеет гигиена, лечение заболеваний анального канала и санация периаанальной области.

При поражении крипт анального канала или параректальных свищах хирургическое устранение источника инфицирования имеет принципиальное значение для профилактики рецидивов. Наличие параректального свища увеличивает вероятность рецидива ПИ при продолжении химиотерапии с 11,9% до 25,9%. Высокая частота рецидивов сохраняется и после паллиативного дренирования криптогенных абсцессов. В то же время хирургическое лечение параректальных свищей, выполненное перед началом химиотерапии или в межкурсовых промежутках, позволяет избежать повторных эпизодов ПИ [1, 4]. Возможными методиками хирургического лечения свищей (с учетом продолжающейся терапии цитостатиками) являются иссечение и проведение дренирующей лигатуры [1, 4].

Прогноз

Среди факторов, влияющих на прогноз течения ПИ и стратегию антибактериальной терапии, большое значение имеет продолжительность периода нейтропении. С увеличением срока нейтропении от 1—14 до 30 дней и более связано увеличение частоты бактериемии с 12,5% до 28% ($p < 0,05$); сочетания ПИ с другими инфекциями; необходимости модификации антибактериальной терапии с 16,7% до 40% ($p < 0,05$); увеличение длительности применения антибиотиков (8,3 vs 23,1 дня; $p < 0,05$) [1].

В современных исследованиях показатель летальности, связанной с ПИ, не превышает 5% [4]. Снижение летальности авторы связывают с ранней диагностикой и ранним началом антимикробной терапии, применением колониестимулирующего фактора для сокращения периодов нейтропении. Однако развитие ПИ увеличивает показатель

общей летальности у онкогематологических пациентов с 22,2% до 41,2% ($p = 0,059$) [3]. Помимо непосредственной угрозы для жизни пациента инфекционные осложнения, требующие длительного лечения, препятствуют реализации программ цитостатической терапии и оказывают негативное влияние на онкологический прогноз.

Литература

1. Штыркова С. В., Клясова Г. А., Карагюлян С. Р. и др. Особенности перианальных инфекционных осложнений у больных с гранулоцитопенией и опухолевыми заболеваниями системы крови. *Колопроктология* 2020; 19(4): 10—21. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-10-31.
2. Grewal H, Guillem JG, Quan SH et al. Anorectal disease in neutropenic leukemic patients. Operative vs. nonoperative management. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1095—1099. DOI: 10.1007/BF02049810.
3. Solmaz S, Korur A, Gereklioğlu Ç et al. Anorectal complications during neutropenic period in patients with hematologic diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8(1):e2016019. DOI: 10.4084/MJHID.2016.019.
4. Chen CY, Cheng A, Huang SY et al. Clinical and microbiological characteristics of perianal infections in adult patients with acute leukemia. *PLoS One* 2013; 8(4):e60624. DOI: 10.1371/journal.pone.0060624.
5. Штыркова С. В., Клясова Г. А., Данишян К. И. и др. Перианальная инфекция у больных гемобластозами: факторы риска и возможности профилактики. *Терапевтический архив* 2016; 7:72—77. DOI: 10.17116/terarkh201688772-77.
6. Loureiro RV, Borges VP, Tomé AL et al. Anorectal complications in patients with haematological malignancies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30(7):722—726. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001133.
7. Haliloglu N, Gulpinar B, Ozkavukcu E et al. Typical MR imaging findings of perianal infections in patients with hematologic malignancies. *Eur J Radiol* 2017; 93:284—288. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.05.046.
8. Newton K, Pearce L, Briggs M et al. The impact of postoperative packing of perianal abscess cavities: a multicentre randomised controlled trial. *Colorectal Dis* 2022; 24(Suppl 1):16.
9. Banasiewicz T, Hermann J, Krokowicz L, Drews M. “Sandwich technique” with bridging, a modification of negative pressure wound therapy for anal fistulas. *Tech Coloproctol* 2015; 19(3):173—175.

**Профилактика, диагностика
и лечение геморрагических
и тромботических осложнений
у пациентов
с гематологическими
заболеваниями**

Глава 8. Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений при гематологических заболеваниях

Общие сведения о геморрагических нарушениях

Геморрагические проявления могут встречаться при широком спектре гематологических заболеваний, в частности при любых онкогематологических заболеваниях (все типы острых и хронических лейкозов, все типы агрессивных и индолентных лимфом, апластическая анемия, миелодиспластические синдромы и т. д.), и также могут выявляться при любых неопухолевых гематологических заболеваниях (наследственные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопатии, иммунные тромбоцитопении, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и т. д.) — заболевания с кодами МКБ-10: C81-C96, D45-D47, D50-D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1.

Геморрагические проявления у гематологических пациентов отличаются многообразием и могут быть обусловлены как самим заболеванием, так и его осложнениями, в том числе вследствие проведения специфической терапии, а также появиться в результате проводимой антитромботической терапии. Геморрагические проявления могут встречаться на любом этапе диагностики и лечения гематологического заболевания. Для предотвращения геморрагических нарушений требуется динамический лабораторный контроль за показателями периферической крови и коагулограммы. Если появляются признаки гемор-

рагического синдрома или лабораторные параметры указывают на выраженную гипокоагуляцию, необходимо решить вопрос о прекращении антикоагулянтной терапии в случае ее проведения или о снижении доз препаратов.

Клинические проявления

Геморрагический синдром может проявляться в виде экхимозов и петехиальных высыпаний; носовых, десневых, луночковых, геморроидальных, маточных и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК); гематурии или геморрагического цистита; кровоизлияний в орбиту; внутримозговых гематом и кровоизлияний в центральную нервную систему (ЦНС), забрюшинных гематом, гемартрозов, гематом мягких тканей и межмышечных гематом. Геморрагический синдром может быть спонтанным или посттравматическим/провокационным (после травм, инвазивных вмешательств и др.). С целью ранней диагностики геморрагических осложнений необходимо регулярно осматривать кожные покровы и слизистые больного, активно выяснять, имеются ли какие-либо проявления геморрагического синдрома.

При наследственных коагулопатиях и тромбоцитопатиях необходим тщательный сбор анамнеза с уточнением наличия кровоточивости у самого пациента, а также у его родственников первой линии, начиная с детства. Для наследственных коагулопатий и тромбоцитопатий характерно несоответствие тяжести воздействия (травмы и др.) степени выраженности геморрагического синдрома.

Лабораторная диагностика

Для определения конкретного нарушения, вследствие которого появились геморрагические проявления, помимо тщательного сбора анамнеза и жалоб, а также оценки проводимой специфической терапии, в том числе химиотерапии (ХТ), обязательно проведение поэтапного лабораторного обследования.

Необходимо проведение следующих исследований:

1. Исследование периферической крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, тромбоцитов (с подсчетом при микроскопии), лейкоцитов, лейкоцитарной формулы — обязательно при диагностике, далее — по показаниям, с целью оценки динамики гематологических показателей и для контроля эффективности лечения. При снижении количества тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ геморрагические осложнения высоковероятны. Однако не всегда тяжесть

геморрагических проявлений прямо коррелирует со степенью тромбоцитопении.

2. Коагулограмма с определением скрининговых показателей:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- тромбиновое время (ТВ);
- протромбин по Квику или международное нормализованное отношение (МНО);
- плазменная концентрация фибриногена.

3. Далее в зависимости от полученных результатов скрининговой коагулограммы проводятся уточняющие тесты:

- при изолированном увеличении АЧТВ:
 - ▲ активность фактора Виллебранда (vWF:RCo) и антигена фактора Виллебранда (vWF-ag);
 - ▲ активность факторов свертывания крови VIII (FVIII), IX (FIX), XI (FXI), XII (FXII);
 - ▲ волчаночный антикоагулянт;
- при изолированном снижении протромбина по Квику (увеличении МНО):
 - ▲ активность факторов свертывания крови II (FII), V (FV), VII (FVII), X (FX);
- при одновременном повышении АЧТВ и снижении протромбина по Квику или снижении активности нескольких факторов свертывания крови необходимо определение волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител (IgM/IgG к кардиолипину и β 2-гликопротеину I);
- при отсутствии изменений в скрининговой коагулограмме при наличии геморрагических проявлений:
 - ▲ агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, адреналином, ристомиицином, коллагеном, арахидоновой кислотой;
 - ▲ определение функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитофлуориметрии;
 - ▲ активность фактора свертывания крови XIII (FXIII).

Пациентам с выявленным снижением активности FVIII или FIX рекомендуется выполнить определение специфического ингибитора к сниженному фактору.

При выявлении положительного волчаночного антикоагулянта и/или антифосфолипидных антител (IgM/IgG к кардиолипину, β 2-гликопротеину I) необходимо проведение повторного их определения через 12 недель для подтверждения/исключения антифосфолипидного синдрома.

Для исследования показателей гемостаза забор крови производят строго натощак, с помощью вакуумных пробирок. **Забор крови из**

катетеров запрещен! Кровь набирают в пробирки, содержащие 3,2% цитрат натрия, в соотношении 1:9. Исследование должно проводиться не позднее 2 часов после забора крови. Достоверность результатов агрегабельности тромбоцитов можно оценить только при содержании в крови тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

У пациентов с гематологическими заболеваниями уменьшение активности протромбина по Квику (повышение МНО) может быть обусловлено различными видами приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса, в первую очередь вследствие тяжелой патологии печени, механической желтухи, вторичного антифосфолипидного синдрома, токсического действия антикоагулянтов непрямого действия, эндогенного дефицита витамина К, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний системы крови, системного амилоидоза и нефротического синдрома. Кроме того, подобные изменения характерны для наследственного дефицита К-зависимых факторов свертывания крови.

4. Биохимический анализ крови: общий белок, альбумины, общий, прямой и непрямой билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза — при диагностике, далее по показаниям.

Выполнение биохимического анализа крови необходимо для уточнения функциональной способности печени, почек, что важно для установления диагноза и выбора адекватной терапии.

5. Тромбоэластография, пространственная тромбодинамика и определение тромбинового потенциала могут выполнены при отсутствии возможности проведения полноценного коагулологического исследования в качестве ориентировочных тестов. Установление диагноза, выбор препаратов, определение доз и режима их введения на основании интегральных тестов невозможны.
6. Молекулярно-генетическая диагностика мутаций генов *FI*, *FII*, *FV*, *FVII*, *FVIII*, *FIX*, *FX*, *FXI*, *FXII*, *FXIII* рекомендуется при выявлении у пациента изолированного снижения одного из перечисленных факторов свертывания крови для исключения или подтверждения наследственных форм заболеваний.

Лабораторную оценку состояния системы свертывания крови осуществляют при первичном обследовании больного, до начала проведения специфической терапии, в том числе перед каждым курсом ХТ (по показаниям), а также в случае развития геморрагических осложнений на любом этапе наблюдения и лечения гематологического пациента.

Инструментальная диагностика

Рекомендуется всем пациентам с геморрагическими проявлениями на любом этапе обследования и лечения, наблюдения пациента и позволяет визуализировать кровотечения/кровоизлияния различных локализаций, а также позволяет оценить эффективность проводимой гемостатической терапии.

По показаниям проводится: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС); колоноскопия; бронхоскопия; видеокапсульная эндоскопия; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, мочевыводящих путей, забрюшинного пространства, органов малого таза, суставов (при наличии гемартрозов); рентгенологическое исследование органов грудной клетки, суставов; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, головного мозга, брюшной полости; магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки, головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, суставов, мягких тканей.

Медикаментозная терапия

Геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии

Тяжелые геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии диктуют необходимость применения антидотов. При передозировке гепаринов в качестве антидота используют протамина сульфат: 1 мг его нейтрализует 80—120 МЕ гепарина в крови. Действие препарата после в/в введения наступает мгновенно и продолжается в течение 2 часов. После в/в введения образуется комплекс протамин—гепарин, который может разрушаться с высвобождением гепарина. При передозировке может снижаться свертываемость крови, поскольку сам протамина сульфат проявляет антикоагулянтную активность. Если гепарин вводится в/в капельно, необходимо прекратить его инфузию и ввести 25—30 мг протамина сульфата.

При передозировке варфарина и значительном увеличении МНО (более 4.0) без геморрагических проявлений необходима коррекция дозы варфарина. Назначают препараты витамина К₁. Для купирования геморрагического синдрома при передозировке варфарина используют концентраты факторов протромбинового комплекса (концентрат II + IX + X или концентрат II + VIIa + IX + X), которые вводят в/в в дозе 20—30 МЕ/кг. Альтернативой введения концентратов факторов протромбинового комплекса является свежемороженая

плазма (СЗП) в дозе 15—30 мл/кг. Для купирования геморрагического синдрома в некоторых случаях используют также и эптаког альфа (активированный).

При передозировке прямых ингибиторов фактора свертывания крови Ха (ривароксабан, аписксабан) используется андексанет альфа, 400 мг болюсно с продолжением в/в инфузии со скоростью 4 мг/мин в течение 2 часов.

Антидот дабигатрана этексилата — идаруцизумаб: вводится по 2,5 мг в/в дважды с интервалом в 15 мин.

Разработан и универсальный антидот для всех прямых пероральных антикоагулянтов и гепаринов — цирапарантаг — вводится однократно 100 мг в/в.

Решение о возможности применения или возобновления медикаментозной профилактики тромботических нарушений при цитостатической терапии должно приниматься на основании оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска у каждого больного.

Геморрагический синдром у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях

В случае развития геморрагического синдрома у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях используются по показаниям:

1. Трансфузии компонентов крови (дозы и режимы введения зависят от ситуации):

- СЗП;
- криопреципитат;
- концентрат нативной плазмы;
- тромбоконцентрат.

2. Препараты шунтирующего действия применяются реже:

- эптаког альфа (активированный) в дозе 90—120 мкг/кг с интервалом в 2—3 часа (15—30 мкг/кг с интервалом 4—6 часов при гипопроконвертинемии), вводится в/в;
- антиингибиторный коагулянтный комплекс в дозе 30—100 Ед/кг с интервалом в 12—24 часа — до купирования кровотечения, вводится в/в.

При использовании препаратов шунтирующего действия возможны тромботические осложнения. Необходимо наблюдение за пациентом и проведение лабораторного мониторинга.

3. При дефиците факторов свертывания крови проводятся инфузии препаратов:

- концентрат FVII — при наследственной гипопроконвертинемии;

- концентраты FVIII, октоког альфа, мороктоког альфа, симоктоког альфа, эфмороктоког альфа, лоноктоког альфа, руриоктоког альфа пэгол, туроктоког альфа — при гемофилии А;
- концентраты FIX, нонаког альфа, албутрепенонаког альфа — при гемофилии В;
- эптаког альфа (активированный), антиингибиторный коагулянтный комплекс — при ингибиторной гемофилии А/В, некоторых видах наследственных тромбоцитопатий, гипопроконвертинемии;
- концентраты факторов протромбинового комплекса (II+VIIa+IX+X): при гипопротромбинемии, гипопроконвертинемии, болезни Стюарта—Прауэр.

Дозы и режимы введения препаратов индивидуальны, зависят от конкретной ситуации: вида кровотечения, объективного состояния пациента, коморбидности, сопутствующей терапии и др.

4. Антифибринолитические препараты: транексамовая кислота, 750 мг 2—3 раза в сутки внутрь или 10—15 мг/кг в/в каждые 8 часов до купирования кровотечения.

Особенности диагностики и лечения геморрагического синдрома при отдельных заболеваниях

Миелопролиферативные заболевания

Кровотечения после хирургических и инвазивных вмешательств у больных с миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) наблюдаются в 10,5% случаев, то есть у каждого десятого больного. Причины возникновения геморрагического синдрома у этой категории больных могут быть различными.

Приобретенный синдром Виллебранда возникает вследствие появления структурного или функционального дефекта vWF. Его следует заподозрить у больных МПЗ с геморрагическим синдромом и тромбоцитозом, при количестве тромбоцитов крови $1000 \times 10^9/\text{л}$ и более. Однако этот синдром описан также и у больных с нормальным количеством тромбоцитов. Механизм приобретенного синдрома Виллебранда объясняется связыванием vWF тромбоцитами и лейкоцитами, повышением протеолиза vWF, что приводит к уменьшению в крови крупных мультимеров. При этом возникают спонтанные носовые кровотечения, ЖКК, экхимозы и т. д. Лабораторные признаки приобретенного синдрома Виллебранда такие же, как и наследственной болезни Виллебранда. Несмотря на имеющиеся доказательства эффективности ма-

лых доз ацетилсалициловой кислоты у больных с тромбоцитозом при истинной полицитемии (ИП), даже при тромбоцитозе от назначения антиагрегантов лучше воздержаться, если активность vWF ниже 30%. Циторедуктивная терапия, уменьшая количество тромбоцитов при тромбоцитозе, также уменьшает и тяжесть приобретенного синдрома Виллебранда. Поэтому у больных МПЗ с геморрагическим синдромом и тромбоцитозом циторедуктивная терапия может оказаться эффективной в лечении нарушений гемостаза. При кровотечениях после хирургических вмешательств введение концентрата vWF (концентрата FVIII + vWF) оказывается эффективным для остановки кровотечения в 20—75% случаев. Другие методы лечения — транексамовая кислота, трансфузии донорских концентратов тромбоцитов.

Дисфункция тромбоцитов может быть обусловлена как приемом антиагрегантов, которые получают многие больные МПЗ, учитывая высокий риск тромботических осложнений, так и приемом анальгетиков из-за болей в костях, при инфаркте селезенки и т. д. Однако кроме нарушений, обусловленных лечением, дисфункция тромбоцитов может быть вызвана самим заболеванием.

Тромбоцитопения может быть вызвана прогрессированием заболевания, гиперспленизмом, лечением гидроксикарбамидом, руксолитинибом, бусульфаном и т. д.

Нарушения коагуляционного гемостаза вследствие приема больными антагонистов витамина К, прямых пероральных антикоагулянтов, низкомолекулярных гепаринов (НМГ), нефракционированного гепарина (НФГ) для профилактики тромботических осложнений.

Печеночная дисфункция с нарушением синтеза факторов свертывания, вызванная инфильтрацией печени, синдромом Бадда—Киари, тромбозом портальной вены, гепатитом и т. д. Гипокоагуляция может прийти на смену тромбоцитозу и гиперкоагуляции, вызвавшим тромбозы в портальной системе.

Инфекция и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Больные МПЗ предрасположены к инфекционным осложнениям, обусловленным лекарственной миелосупрессией, нейтропенией при бластном кризе, продвинутых стадиях миелофиброза и т. д.

Приобретенная гемофилия с выработкой антител к FVIII.

Сосудистые катастрофы — кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка, возникшие в результате тромбозов вен портальной системы, селезеночной вены. ЖКК выявляются у 20% больных МПЗ.

Принципы коррекции гемостаза у пациентов с МПЗ в зависимости от причины геморрагического синдрома представлены в табл. 1.

Таблица 1. Лечение больных МПЗ с геморрагическим синдромом

Причина геморрагического синдрома у пациента с МПЗ	Лечение
Приобретенный синдром Виллебранда	Циторедуктивная терапия
	Транексамовая кислота
	Введение концентрата FVIII + vWF
Дисфункция тромбоцитов	Отмена антиагрегантов
	Отмена нестероидных противовоспалительных средств
	Оптимизация или начало циторедуктивной терапии
	Трансфузия тромбоцитов
Тромбоцитопения	Оптимизация циторедуктивной терапии
	Трансфузия тромбоцитов
Антикоагулянтная терапия	Отмена антикоагулянтов, при необходимости реверсия их действия антидотами
Печеночная дисфункция	Трансфузии СЗП
	Витамин К ₁
	Концентраты протромбинового комплекса
	Трансфузия тромбоцитов
Приобретенная гемофилия	Эптаког альфа (активированный)
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс
	Иммуносупрессия
	Плазмаферез
Кровотечение из варикозных вен пищевода, желудка	ЭГДС, зонд Блэкмора
	Трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт
	Ингибиторы JAK2 (руксолитиниб)

Иммунная тромбоцитопения

У пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) при тяжелых и угрожающих жизни кровотечениях (ЖКК, забрюшинные гематомы, кровоизлияния в ЦНС) или перед неотложными операциями для быстрого повышения количества тромбоцитов наряду с глюкокортикоидами следует дополнительно вводить внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Другие варианты терапии включают трансфузии тромбоцитов (возможно в комбинации с ВВИГ) и экстренную спленэктомию.

Возможны следующие варианты неотложной терапии:

- Введение ВВИГ. Курсовая доза 2 г/кг, распределенная на 2—5 последовательных введений; суточная доза от 0,4 до 1 г/кг.

- Пульс-терапия метилпреднизолоном, 500—1000 мг в сутки в/в капельно в течение 3—5 дней, 2—6 циклов с интервалом в 10—21 день.
- Пульс-терапия дексаметазоном, по 40 мг в/в ежедневно в течение 4 дней, 1—4 цикла с интервалом в 2—4 недели.
- При некупируемом кровотечении — комбинированная терапия глюкокортикоидами и ВВИГ, ВВИГ и трансфузии тромбоконцентрата, возможно присоединение агонистов тромбопоэтина.
- Спленэктомия при неэффективности консервативных методов лечения.

Сопроводительная терапия проводится на основании решения врачебного консилиума:

- Трансфузия тромбоцитарной массы рекомендуется в случаях угрожающего жизни кровотечения при неэффективности стандартной терапии. Количество доз индивидуально, но не менее 4—6.
- Трансфузии тромбоконцентрата в сочетании с ВВИГ, глюкокортикоидами.
- Трансфузии СЗП в объеме не менее 1 л (не более двух трансфузий).
- Антифибринолитические препараты: транексамовая кислота, 15—20 мг/кг каждые 8 часов, или эpsilon-аминокапроновая кислота, 1—5 г каждые 4—6 часов, максимально 24 г в сутки. Применять с осторожностью, так как увеличивается риск тромбозов.

Острые лейкозы и миелодиспластический синдром

Тромбоцитопения при острых лейкозах и миелодиспластическом синдроме (МДС) является одним из симптомов костномозговой недостаточности и в 10—30% случаев выявляется в дебюте заболевания. Проявлением дисплазии в мегакариоцитарном ростке является обнаружение в анализе крови макроформ тромбоцитов, поэтому геморрагический синдром может развиваться при умеренной тромбоцитопении в связи с наличием функциональной неполноценности тромбоцитов. При развитии аллосенсибилизации целесообразно проведение 4—10 сеансов лечебного плазмафереза для повышения эффективности трансфузий концентратов тромбоцитов.

Особенности лечения геморрагического синдрома при остром промиелоцитарном лейкозе приведены в соответствующей клинической рекомендации.

Особенности диагностики и лечения геморрагического синдрома при менорагиях, внутричерепных кровоизлияниях и кровоизлияниях в ЦНС приведены в соответствующих приложениях по сопроводительной терапии в гематологии.

Литература

1. Руководство по гематологии в 3 томах / под ред. А. И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2005.
2. Галстян Г. М., Гапонова Т. В., Шерстнев Ф. С. и др. Клиническое использование криосупернатантной плазмы. *Гематология и трансфузиология* 2020; 65(3):351—359. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-351-359.
3. Галстян Г. М., Гапонова Т. В., Жибурт Е. Б. и др. Клиническое использование криопреципитата. *Гематология и трансфузиология* 2020; 65(1): 87—114. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114.
4. Зозуля Н. И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2010.
5. Зозуля Н. И. и др. Национальные клинические рекомендации «Редкие коагулопатии: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X», 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/149_2 (дата обращения: август 2023).
6. Зозуля Н. И. и др. Национальные клинические рекомендации «Гемофилия», 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/127_2 (дата обращения: август 2023).
7. Момот А. П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ, 2006.
8. Пантелеев М. А., Васильев С. А., Синауридзе Е. И. и др. Практическая коагулология. М.: Практическая медицина, 2011. 192 с.
9. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018.
10. Falanga A, Rickles FR. Management of thrombohemorrhagic syndromes (THS) in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007(1):165—171. DOI: 10.1182/asheducation-2007.1.165.
11. Gunz FW. Hemorrhagic thrombocytopenia: a critical review. *Blood* 1960; 15:706.
12. Nayward CPM. How I investigate for bleeding disorders. *J Lab Hem* 2018; 40(Suppl 1):6—14.
13. Lissitchkov T, Madan B, Khayat CD, Zozulya N et al. Fibrinogen concentrate for treatment of bleeding and surgical prophylaxis in congenital fibrinogen deficiency patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18:815—824. DOI: 10.1111/jth.14727.
14. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379:811—822.
15. Nakar C, Shapiro A. Hemophilia A with inhibitor: immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time. *Transfus Apher Sci* 2019; 58(5):578—589.
16. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(23):3829—3866.
17. Scripcă OR, Pădurariu C, Boricean NG, Botoș L. Leukemic retinopathy, the first manifestation in a case of acute myelogenous leukemia. *Rom J Ophthalmol* 2018; 62(1):72—77.

Глава 9. Терапия аномальных маточных кровотечений при гематологических заболеваниях

Общие сведения

Аномальные маточные кровотечения — распространенная патология у женщин с гематологическими заболеваниями, которая включает нарушения менструального цикла, связанные с частотой, регулярностью, продолжительностью и объемом теряемой крови у пациенток. Частота встречаемости аномальных маточных кровотечений в общей популяции женщин варьирует от 14% до 30%, у пациенток с гематологическими заболеваниями частота маточных кровотечений неизвестна.

Аномальные маточные кровотечения встречаются при любых гематологических заболеваниях (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1) — как при онкогематологических заболеваниях (острые и хронические лейкозы, агрессивные и индолентные лимфомы, множественная миелома, плазмочитомы, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, состояние после аллогенной и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови и костного мозга и другие), так и при неопухолевых заболеваниях системы крови (идиопатическая тромбоцитопения, гемофилии и иные коагулопатии, аутоиммунная гемолитическая анемия, гистиоцитозы и другие).

Основные причины аномальных маточных кровотечений у пациенток с гематологическими заболеваниями:

1. Экстрагенитальная патология: врожденные или приобретенные нарушения гемостаза, тромбоцитопения.
2. Аномальные маточные кровотечения в период диагностики и лечения основного гематологического заболевания, обусловленные тромбоцитопенией и коагулологическими нарушениями, а также после самопроизвольных родов или оперативного родоразрешения на фоне гематологического заболевания.
3. Органическая патология: полип, лейомиома, гиперплазия эндометрия, злокачественные новообразования, патология яичников, шейки матки.

Диагностика маточных кровотечений

Аномальные маточные кровотечения проявляются обильными, длительными (более 7 дней), иногда болезненными кровянистыми выделениями из половых путей.

Обязательные методы первичного обследования

1. Клинико-anamnestическое обследование: жалобы, анамнез, прием, осмотр, консультация акушера-гинеколога первичная, повторная, во время которой необходимо получить информацию у пациентки о приеме препаратов, которые могут провоцировать аномальные маточные кровотечения, в частности: эстроген-гестагенные препараты (комбинированные пероральные контрацептивы), антикоагулянты прямого и непрямого действия, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).
2. Лабораторная диагностика:
 - Клинический анализ крови: уровень гемоглобина, количество тромбоцитов (в том числе с подсчетом в мазке крови при микроскопии), лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, СОЭ.
 - Биохимический анализ крови: уровень общего белка, мочевого кислоты, общего билирубина, мочевины, креатинина, калия, натрия, кальция, глюкозы, железа сыворотки, активность АСТ, АЛТ, ЛДГ.
 - Развернутая коагулограмма: АЧТВ, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена, XIIa-зависимый фибринолиз, фактор VIII, фактор Виллебранда, агрегация тромбоцитов с ристомидином.
 - Тромбоэластограмма (при наличии показаний и возможности): она позволяет оценить все компоненты системы свертывания крови в рамках одного исследования, оценить эффективность антикоагу-

лянтной и гемостатической терапии. Тромбоэластограмма особенно показана пациенткам с острым промиелоцитарным лейкозом в дебюте заболевания, когда тромбоцитопения сочетается с гипофибриногенемией, вызванной избыточной активацией фибринолиза.

3. Инструментальная диагностика:

- Трансвагинальное ультразвуковое исследование.

Дополнительные методы обследования

Проводятся при необходимости (по клиническим показаниям):

1. МРТ органов малого таза.
2. Определение онкомаркеров в сыворотке крови (при подозрении на злокачественные образования матки, яичников): РЭА (раково-эмбриональный антиген — рак матки, рак яичников), СА-125 (рак яичников, рак матки, рак молочной железы), СА15-3 (рак молочной железы), ХГЧ (хорионкарцинома яичника), СА72-4 (рак яичников), НЕ4 (рак яичников).
3. Гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса (при внутриматочной патологии) с последующим гистологическим и, при необходимости, микробиологическим исследованием биоптатов, отделяемого.

Повторные лабораторные и инструментальные исследования проводятся по клиническим показаниям на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения пациентки с гематологическим заболеванием.

Лечебная тактика при маточных кровотечениях

Диагностика, тактика ведения и выбор метода терапии аномальных маточных кровотечений у пациенток с гематологической патологией осуществляется совместно с гематологом. Лечение проводится дифференцированно, в соответствии с выявленной патологией.

Основные цели лечения

1. Остановка кровотечения.
2. Профилактика рецидивов маточных кровотечений.

Осуществление гемостаза возможно как посредством консервативных мероприятий, так и в ряде случаев оперативным путем.

Консервативные методы гемостаза

1. Заместительная гемотранфузионная терапия компонентами крови:
 - концентрат тромбоцитов;
 - свежемороженая плазма;

- криопреципитат;
- эритроцитсодержащие компоненты крови.

2. Ингибиторы фибринолиза:

- транексамовая кислота, от 250—500 до 1000—1500 мг внутрь 3—4 раза в сутки или 1000 мг в/в 3—4 раза в сутки, курс лечения 5—7 дней; аprotинин и другие.

3. Гормональный гемостаз:

Может проводиться комбинированными пероральными контрацептивами или препаратами группы гестагенов.

Гормональный гемостаз комбинированными эстроген-гестагенными пероральными контрацептивами целесообразно проводить:

- женщинам раннего и активного репродуктивного возраста, которые не относятся к группе риска относительно развития пролиферативных процессов эндометрия;
- пациенткам, у которых диагностическое выскабливание проводилось не более 3 месяцев назад и при этом не было выявлено патологических изменений эндометрия.

Различают монофазные, двухфазные и трехфазные комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы:

- Монофазные пероральные контрацептивы содержат в каждой таблетке одну и ту же дозу обоих компонентов. Различаются соотношением эстрогенной и гестагенной составляющих, а также видом гестагена. В качестве эстрогена, как правило, используют этинилэстрадиол (по строению наиболее близкий к эндогенному эстрадиолу). Содержание этинилэстрадиола в монофазных комбинированных контрацептивах колеблется от 0,02 до 0,05 мг, содержание гестагена, как правило, — от 0,075 до 0,25 мг.
- Двухфазные пероральные контрацептивы состоят из таблеток двух типов, предназначенных для приема соответственно в первую и вторую фазы менструального цикла. При этом содержание эстрогена во всех таблетках одинаково, а гестагена больше в таблетках, принимаемых во второй фазе.
- Трехфазные пероральные контрацептивы включают таблетки трех видов, каждый из которых содержит разные количества эстрогена, и гестагена.

Гемостатическая терапия комбинированными контрацептивами проводится монофазными препаратами, содержащими этинилэстрадиол и гестагены группы норстероидов, по схеме: норэтистерон, до 5 таблеток в день в первые сутки до достижения гемостаза с постепенным ежедневным снижением дозы на 1 таблетку в день с общей продолжительностью терапии 21 день с первого дня гемостатической терапии, далее перерыв 7 дней с дальнейшим приемом в режиме конт-

рацепции; или продолжение приема в непрерывном режиме (в зависимости от клинической ситуации).

В эту группу входят препараты:

- 1) этинилэстрадиол, 30 мкг + левоноргестрел, 150 мкг;
- 2) этинилэстрадиол, 20 мкг + дезогестрел, 150 мкг;
- 3) этинилэстрадиол, 30 мкг + дезогестрел, 150 мкг;
- 4) этинилэстрадиол, 30 мкг + диеногест, 2 мг;
- 5) этинилэстрадиол, 20 мкг + гестоден, 75 мкг;
- 6) этинилэстрадиол, 20 мкг + дроспиренон, 3 мг;
- 7) этинилэстрадиол, 30 мкг + дроспиренон, 3 мг;
- 8) этинилэстрадиол, 30 мкг + диеногест, 2 мг;
- 9) этинилэстрадиол, 35 мкг + ципротерон ацетат, 2 мг;
- 10) этинилэстрадиол, 35 мкг + ципротерон ацетат, 2 мг;
- 11) этинилэстрадиол, 35 мкг + ципротерон ацетат, 2 мг.

Гемостатическая терапия препаратами группы гестагенов, такими как дидрогестерон, 10 мг, или норэтистерон, 5 мг, проводится по схеме: норэтистерон, до 5 таблеток в день в первые сутки до достижения гемостаза, затем снижение дозы на 1/2—1 таблетку в день до приема 1 таблетки 1 раз в день с последующей отменой или продолжением приема в непрерывном режиме, в зависимости от клинической ситуации.

При тяжелых меноррагиях целесообразно «выключение» менструации агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) — гозерелин, 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней, курс терапии до 6 месяцев.

При длительном маточном кровотечении также проводится утеротоническая терапия окситоцином в/в капельно, по 10 МЕ в 100 мл физиологического раствора до прекращения кровотечения. Данная терапия применяется при исключении органической патологии матки.

У гематологической пациентки с аномальным маточным кровотечением и показаниями к лечению в раннем или позднем послеродовом периоде проводится терапия, направленная на подавление лактации, — каберголин, 2 таблетки по 0,5 мг однократно в первый день после родов, или для подавления установившейся лактации по 0,25 мг (1/2 таблетки) 2 раза в сутки каждые 12 ч в течение 2 дней (общая доза 1 мг).

При достижении гемостаза (купирование кровотечения) в последующем проводится противорецидивная терапия пероральными контрацептивами в контрацептивном или непрерывном режиме (постоянно).

При подозрении на эндометрит или его подтверждении либо с профилактической целью целесообразно назначение антибактериальной терапии после получения результатов посева флоры из влагалища и чувствительности к антибиотикам.

Хирургические методы гемостаза

При неэффективности или неприменимости в определенной клинической ситуации консервативных методов гемостаза могут применяться хирургические методы остановки маточного кровотечения. В предоперационном периоде у пациенток с выраженной тромбоцитопенией, анемией проводится заместительная гемотрансфузионная терапия компонентами крови: концентрат тромбоцитов, свежезамороженная плазма, криопреципитат, эритроцитсодержащие компоненты крови.

1. Гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки, резектоскопия при наличии внутриматочной патологии. Данная операция преследует как диагностическую (для исключения органической патологии полости матки), так и лечебную цель остановки маточного кровотечения.
2. Эмболизация (окклюзия кровеносных сосудов эмболизирующим веществом) — этот метод применяется как самостоятельно, так и при подготовке к гистерэктомии, с целью уменьшения интраоперационной кровопотери.
3. Абляция эндометрия (деструкция базального слоя эндометрия): лазерная, термальная, микроволновая, электрохирургическая моно- и биполярная. Преимуществами метода являются миниинвазивность, низкая частота интра- и послеоперационных осложнений, снижение продолжительности пребывания в стационаре, ускоренная реабилитация.
4. Гистерэктомия — наиболее радикальный метод лечения аномального маточного кровотечения, применяется при угрожающем жизни кровотечении, не купируемом иными методами, или при наличии органической патологии матки и может проводиться либо открытым (лапаротомным) доступом, либо минимально инвазивными способами (вагинально или лапароскопически).

Методы профилактики аномальных маточных кровотечений

В репродуктивном периоде для профилактики аномальных маточных кровотечений у пациенток с гематологической патологией в период проведения химиотерапии или другого лечения с риском развития маточных кровотечений проводится циклическая или непрерывная терапия комбинированными пероральными контрацептивами или гестагенами во 2-й фазе менструального цикла до 6 месяцев или агонистами ГнРГ (гозерелин, 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней, курс терапии до 6 месяцев).

У пациенток с гематологической патологией в пре- и постменопаузальном периоде при необходимости исключения функции яичников для профилактики аномальных маточных кровотечений (медикаментозная менопауза) применяются гестагены в непрерывном режиме — до 6 месяцев и агонисты ГнРГ (гозерелин, 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней, курс терапии до 6 месяцев).

Литература

1. Прилепская В. Н., Гогаева Е. В. Ожирение и репродуктивная система женщины // В кн.: Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕД-пресс информ, 2004. С. 283—320.
2. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕД-пресс информ, 2004. 520 с.
3. Краснополский В. И., Серова О. Ф., Туманова В. А., Зароченцева Н. В. Патогенетическое обоснование лечения дисменореи. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2005; 4(1):72—77.
4. Карахалис Л. Ю., Федорович О. К. Профилактически-реабилитационное лечение женщин с гиперандрогенией после родов. Российский вестник акушера-гинеколога 2006; 2:55—59.
5. Пасман Н. М., Снисаренко Е. А., Теплицкая А. Л. и др. Лечебный эффект низкодозированных оральных контрацептивов при маточных кровотечениях пубертатного периода. РМЖ 2006; 14(1):38—41.
6. Уварова Е. В., Савельева И. С. Комбинированные оральные контрацептивы в аспекте сохранения репродуктивного здоровья сексуально активных подростков и молодежи. РМЖ 2006; 14(18):1320—1324.
7. Руководство по контрацепции / под ред. В. Н. Прилепской. 2-е изд. М.: МЕД-пресс информ, 2010.
8. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 678—703.
9. Уварова Е. В. Маточные кровотечения пубертатного периода // В кн.: Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 193—204.
10. Подгорная А. С., Дивакова Т. С. Современные технологии в лечении меноррагий у женщин. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности 2013; 1(9):23—33.
11. Кузнецова И. В. Гормональная контрацепция как метод лечения женщин с аномальными маточными кровотечениями. Медицинский совет 2017; 20: 182—187.
12. Шмидт А. А., Безменко А. А., Гайворонских Д. И. и др. Клинические протоколы (гинекология). 2-е изд. — СПб: СпецЛит, 2018.
13. Актуальные вопросы гинекологии / под ред. Л. И. Трубниковой. 2-е изд. Ульяновск: УлГУ, 2019.

14. Доброхотова Ю. Э., Сапрыкина Л. В., Филатова Л. А. и др. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии. РМЖ. Мать и дитя 2020; 3(1):55—60.
15. Аномальные маточные кровотечения. Клинические рекомендации 2021—2023. URL: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr645.pdf?ysclid=lm3j6c1cgm720767460>.
16. Доброхотова Ю. Э., Каранашева А. Х. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного и перименопаузального периода: современные алгоритмы обследования и Актуальные вопросы женского здоровья 2022; 1:8—12. DOI: 10.46393/2713122X_2022_1_8.

Глава 10.

Внутричерепные кровоизлияния у пациентов с гематологическими заболеваниями — тактика нейрохирургического лечения

Общие сведения

Внутричерепные кровоизлияния — это нередкое и ожидаемое осложнение основного заболевания и/или специфического, в том числе химиотерапевтического, лечения у гематологических пациентов, в том числе со всеми видами лейкозов и лимфом, часто сопряженное с патологией плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1). Без оказания неотложной нейрохирургической помощи массивные внутричерепные кровоизлияния у гематологических больных закономерно приводят к фатальному исходу. Из всех кровоизлияний, требующих оперативного лечения, наиболее часто у гематологических пациентов встречаются следующие (в порядке убывания): внутримозговая гематома с признаками внутричерепной гипертензии и дислокационного синдрома (в том числе с прорывом в желудочки) по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга; острые и подострые субдуральные и острые эпидуральные гематомы; декомпенсация хронической субдуральной гематомы.

Наиболее часто внутричерепные кровоизлияния встречаются при таких гематологических заболеваниях, как гемофилия, острый миелодный лейкоз, лимфомы, острый лимфобластный лейкоз, острый про-

миелоцитарный лейкоз, миелодиспластический синдром, множественная миелома, иммунная тромбоцитопения, но могут обнаруживаться и при любых других гематологических нозологиях.

Опыт нейрохирургических операций при внутричерепных кровоизлияниях у пациентов с заболеваниями системы крови, выполненных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2006 по 2019 г., показывает, что внутримозговые гематомы, в том числе с прорывом в желудочки головного мозга, служат показанием к операции в 52% случаев, острые субдуральные и эпидуральные гематомы — в 31% случаев, хронические субдуральные гематомы — в 17%. Грубые нарушения плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза наблюдаются у 96% пациентов с внутричерепными кровоизлияниями, в том числе тромбоцитопения с количеством тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ в 57% случаев, гипокоагуляция — в 39%, сочетанные нарушения гемостаза встречаются в 25%. Черепно-мозговая травма как причина внутричерепных кровоизлияний выявляется у 29% больных, нарушение венозного оттока (тромбоз синусов головного мозга) — у 6%, гипертонический криз и артериовенозная мальформация — по 4%, но в 57% случаев невозможно установить непосредственную причину внутричерепного кровоизлияния, что может говорить о его преимущественно спонтанном характере у гематологических больных. Внутричерепные кровоизлияния встречаются при различных гематологических нозологиях — это гемофилия (31%), острый миелоидный лейкоз (21%), лимфатические опухоли (12,6%), острый лимфобластный лейкоз (8,3%), острый промиелоцитарный лейкоз (8,3%), миелодиспластический синдром (8,3%), множественная миелома (6,4%), иммунная тромбоцитопения (4,1%) [1].

Нейрохирургическое вмешательство позволяет сохранить жизнь 60% гематологических пациентов с массивными внутричерепными кровоизлияниями и продолжить лечение основного онкогематологического заболевания, при этом регресса неврологической симптоматики удастся добиться более чем у 40% оперированных больных [1].

Клиническая картина

Клиническая картина зависит от локализации кровоизлияния.

Эпидуральные и острые субдуральные гематомы в большинстве случаев связаны с травмой [2, 3]. Так, у пациентов с гемофилией черепно-мозговая травма является причиной развития внутричерепных кровоизлияний в 60% случаев [1]. Спонтанные субдуральные гематомы выявляются у пациентов с грубой патологией плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза, иногда после люмбальных пункций, выполняемых в соответствии с протоколами лечения гематологического заболевания. В кли-

нической картине эпидуральных и субдуральных гематом присутствуют общемозговые симптомы — головная боль, тошнота, рвота, вялость, сонливость, апатия или тревожность, угнетение сознания. Быстро развивается гипертензионно-дислокационный стволочный синдром, который проявляется тяжелым или крайне тяжелым состоянием, угнетением сознания до комы, выраженными стволочными расстройствами, гемодинамическими нарушениями — повышением или снижением артериального давления, брадикардией. Выделяют острые субдуральные гематомы — до 2 суток с момента травмы, подострые — до 14 суток, хронические — более 14 суток. Хроническая субдуральная гематома характеризуется наличием капсулы, изолирующей ее геморрагическое содержимое от окружающего ликворного пространства.

Хроническая субдуральная гематома часто выявляется как находка при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) или КТ головного мозга у гематологических пациентов. Клинически хроническая субдуральная гематома может протекать бессимптомно либо вызывать клинику гипертензионно-дислокационного синдрома: угнетение сознания до умеренного или глубокого оглушения, головная боль, тошнота, рвота, психомоторное возбуждение, судорожный синдром, афатические нарушения, пирамидная недостаточность.

Хроническую субдуральную гематому следует дифференцировать с субдуральными гидромами с геморрагическим компонентом, которые нередко развиваются как проявление внутрочерепной гипотензии у пациентов, перенесших многократные повторные люмбальные пункции в соответствии с протоколами лечения гематологического заболевания. В случае выявления КТ/МРТ-признаков внутрочерепной гипотензии необходимо выполнить МРТ поясничного отдела позвоночника для выявления ликворной фистулы [4].

Субарахноидальные кровоизлияния у гематологических пациентов встречаются часто как спутник кровоизлияний других локализаций либо спонтанное геморрагическое осложнение, не связанное с грубой цереброваскулярной патологией. Как правило, клиническая картина соответствует I—II стадии по шкале Ханта и Хесса (табл. 1), проявляется головной болью и менингеальной симптоматикой. Причиной развития субарахноидального кровоизлияния у гематологических больных, как правило, служит патология плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза. Гораздо реже наблюдаются классические субарахноидальные кровоизлияния, связанные с разрывом артериальной аневризмы или артериовенозной мальформации. В этих случаях клиническая картина определяется генерализованным вазоспазмом, может сопровождаться развитием гипертензионно-дислокационного синдрома вследствие образования внутрочерепных гематом.

Таблица 1. Классификация тяжести состояния больного с субарахноидальным кровоизлиянием в остром периоде (шкала Ханта и Хесса)

Степень тяжести	Критерии определения степени тяжести состояния
I	Бессимптомное течение; возможна слабо выраженная головная боль или ригидность затылочных мышц
II	Головная боль умеренная или слабо выражена. Менингеальный синдром выражен. Очаговая неврологическая симптоматика в виде пареза черепно-мозгового нерва
III	Менингеальный синдром выражен. Уровень сознания — оглушение. Резко выраженная очаговая симптоматика
IV	Менингеальный синдром выражен. Уровень сознания — сопор. Выраженная очаговая симптоматика, гемипарез. Нарушение витальных функций — ранние признаки децеребральной ригидности
V	Кома различной глубины

Внутри мозговые, внутрижелудочковые и сочетанные гематомы, наряду с патологией плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза, в своем развитии связаны с артериальной гипертензией либо тромбозом венозных синусов. При остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу клиническая неврологическая симптоматика, помимо гипертензионно-дислокационного синдрома, зависит от того, в бассейне какой мозговой артерии произошло кровоизлияние. Гемипарез является характерным проявлением данного типа внутрочерепного кровоизлияния. Наиболее часто ОНМК развивается в бассейне средней мозговой артерии и сопровождается прорывом крови в желудочки мозга. Состояние пациентов оценивается как крайне тяжелое, прогноз неблагоприятный.

Напротив, спонтанные внутри мозговые гематомы нетипичных для ОНМК локализаций часто связаны с тромбозом синусов головного мозга. Клиническая картина в этих случаях более благоприятная, гипертензионно-дислокационный синдром прогрессирует медленно, отмечается появление парезов с контрлатеральной стороны, развитие афатических и ментальных расстройств.

Субтенториальные кровоизлияния локализуются в структурах головного мозга под наметом мозжечка. Клиническая картина определяется степенью воздействия на стволовые структуры мозга и локализацией кровоизлияния. Пациентов может беспокоить головная боль, тошнота, рвота, нарушение походки, головокружение. При развитии поражения стволовых структур возникает угнетение сознания, гемодинамические и дыхательные расстройства.

Инструментальная диагностика

КТ головного мозга рекомендуется практически всем пациентам с гематологическим заболеванием при поступлении в стационар для определения исходного статуса и динамики изменений как при наличии у пациентов неврологической симптоматики, так и без нее. При необходимости выполняется МРТ головного мозга.

Любое нарушение неврологического статуса, включая субъективное беспокойство пациента, требует выполнения КТ или МРТ головного мозга для исключения внутрочерепного кровоизлияния, учитывая возможность его быстрого развития и прогрессирования у гематологических пациентов.

КТ или МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием выполняется в качестве дополнительного обследования и дифференциальной диагностики внутрочерепного кровоизлияния с другой неврологической патологией.

Ангиография выполняется при подозрении на тромбоз венозных синусов, артериальную аневризму или артериовенозную мальформацию при выявлении признаков субарахноидального кровоизлияния.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика заключается в выявлении патологии плазменного и тромбоцитарного гемостаза, а также мониторинге терапии выявленных нарушений.

Рекомендуемые исследования для выявления патологии гемостаза:

- Общий (клинический) анализ крови развернутый, с подсчетом количества тромбоцитов при микроскопии мазка крови.
- Агрегация тромбоцитов с АДФ и ристомидином.
- Коагулограмма — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин, фибриноген, D-димер, антитромбин III и др.
- Тромбоэластография (при необходимости).
- Маркеры тромбофилии (при тромбозе мозговых синусов) — АЧТВ, протромбин, фибриноген, тромбиновое время, XII-а-зависимый фибринолиз, протеины С и S, гомоцистеин, агрегация тромбоцитов, D-димер, волчаночный антикоагулянт, антитела к β_2 -гликопротеину I, антитела к кардиолипину, мутации генов: фактора V Лейден (лейденская мутация), метилентетрагидрофолатредуктазы, протромбина.

Лечение

Цель лечения внутричерепных кровоизлияний заключается в достижении эффективного гемостаза для остановки кровотечения и борьба с гипертензионно-дислокационным синдромом. В случаях небольших по объему кровоизлияний, не угрожающих жизни пациента, при достижении эффективного гемостаза саногенез гематомы происходит в течение 2—3 недель. Нейрохирургическое вмешательство в данной ситуации не требуется.

При выявлении внутричерепной гематомы пациент переводится в реанимационное отделение, где проводится экстренная диагностика состояния гемостаза и коррекция тромбоцитопении и гипокоагуляции. Пациентам с дефицитом факторов свертывания препараты факторов VIII, IX, рекомбинантного активированного фактора VII или препарат активированного протромбинового комплекса (при наличии ингибитора) вводятся в рекомендуемых дозах при подозрении на внутричерепную гематому еще до направления на КТ головного мозга.

После достижения эффективного гемостаза мультидисциплинарной командой (гематолог, нейрохирург, реаниматолог) решается вопрос о возможности и целесообразности выполнения нейрохирургического вмешательства. Цель нейрохирургической операции — борьба с гипертензионно-дислокационным синдромом. Операция выполняется по жизненным показаниям. При оказании ургентной нейрохирургической помощи гематологическим пациентам принципиальным является фактор времени. Оптимальным является выполнение трепанации черепа не позднее 4 часов с момента диагностики внутричерепного кровоизлияния. Нужно учитывать, что у гематологических пациентов редко удастся добиться идеального гемостаза и выявить непосредственный источник кровотечения. Необходимо, как правило, использовать дополнительные местные гемостатические материалы — Таккомб, Серджисел. Операция заканчивается дренированием полости гематомы тонким дренажем с пассивной аспирацией.

При острых субдуральных и эпидуральных гематомах, если у пациента развиваются гипертензионно-дислокационный синдром и смещение срединных структур головного мозга более 9 мм, выполняется костно-пластическая краниотомия, удаление и дренирование гематомы. При выявлении на операции признаков отека и набухания вещества головного мозга объем вмешательства расширяется до декомпрессионной трепанации с пластикой твердой мозговой оболочки.

Субарахноидальные кровоизлияния у гематологических пациентов, как правило, требуют консервативного лечения либо эндоваскулярной

диагностики и эндоваскулярного нейрохирургического лечения. Показания к эндоваскулярному вмешательству также определяются коллегиально специалистами: нейрохирург, ангиохирург, реаниматолог, гематолог.

Внутричерепные гематомы и желудочковые кровоизлияния у гематологических пациентов требуют нейрохирургического вмешательства только по жизненным показаниям, так как любая дополнительная травма вещества головного мозга при удалении внутричерепных гематом усугубляет неврологический дефицит и, кроме того, у гематологических пациентов имеется высокий риск рецидива гематомы. При нетипичных локализациях спонтанных внутричерепных гематом требуется исключить тромбоз венозных синусов. При подтверждении тромбоза целесообразно выполнить эндоваскулярное вмешательство с целью восстановления кровотока (локальный эндоваскулярный трансвенозный тромболитический, эндоваскулярная тромбэктомия аспирационная). В случае принятия решения об открытом оперативном вмешательстве выполняется декомпрессивная краниотомия, удаление и дренирование внутричерепной гематомы. При кровоизлиянии в желудочки головного мозга у гематологических пациентов выполнение только вентрикулостомии неэффективно.

Хронические субдуральные гематомы требуют нейрохирургического лечения в плановом порядке при наличии клинических проявлений. Свою эффективность у гематологических пациентов показал подход, заключающийся в выполнении закрытого наружного дренирования хронической субдуральной гематомы [5].

При выявлении синдрома внутричерепной гипотензии назначается постельный режим, проводится внутривенная гидратация пациента. При выявлении ликворной фистулы в поясничном отделе позвоночника выполняется процедура эпидурального введения аутологичной крови в область ликворного свища с целью образования кровяного сгустка и закрытия фистулы [4].

По клиническим показаниям производится гемотрансфузионная терапия: трансфузии тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы, криопреципитата, эритроцитсодержащих компонентов крови. При тромбозах венозных синусов подбор антикоагулянтной терапии производится индивидуально с учетом лабораторных данных и факторов риска кровотечения. Исход нейрохирургических вмешательств при внутричерепных гематомах зависит от комплекса факторов (табл. 2).

Таблица 2. Прогностические факторы исхода нейрохирургических вмешательств при внутричерепных гематомах у гематологических пациентов

Благоприятные факторы	Неблагоприятные факторы
Оболочечные гематомы	Внутри мозговые, желудочковые и сочетанные гематомы
Диагностика в течение первых 4 часов	Поздняя диагностика
Контролируемые нарушения гемостаза	Неконтролируемые нарушения гемостаза
Супратенториальная локализация	Субтенториальная локализация
Уровень сознания — более 8 баллов ШКГ	Глубокое угнетение сознания менее 8 баллов ШКГ
ШКГ — шкала комы Глазго	

Литература

1. Мамонов В. Е. Неотложная нейрохирургия внутричерепных кровоизлияний у пациентов гематологического стационара. Гематология и трансфузиология 2020; 65(S1):174—175.
2. Гайдар Б. В. Практическая нейрохирургия. Руководство для врачей. — СПб.: Гиппократ, 2002.
3. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / под ред. А. Н. Конавалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. Т. 2. М.: НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, 2001.
4. Рамазанов Г. Р., Шевченко Е. В., Измайлова А. М. и др. Внутричерепная гипотензия. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2021; 20(1):159—167.
5. Древаль О. Н. Нейрохирургия: лекции, семинары, клинические разборы. Руководство для врачей. В 2 т. М.: Литтера, 2015.

Н. И. Зозуля, С. А. Васильев, О. В. Марголин, А. Л. Меликян,
Е. И. Пустовая, М. А. Соколова, И. Н. Суборцева

Глава 11.

Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений при гематологических заболеваниях

Общие сведения о тромботических осложнениях у гематологических больных

Тромботические осложнения могут встречаться при самом широком спектре гематологических заболеваний, в частности при любых онкогематологических заболеваниях (при всех типах лейкозов острых и хронических, всех типах лимфом агрессивных и индолентных, реже — при апластической анемии, миелодиспластических синдромах и т. д.), и также могут выявляться при любых неопухолевых гематологических заболеваниях (часто при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, пароксизмальной ночной гемоглобинурии; редко — при гемофилии, коагулопатии, иммунных тромбоцитопениях и т. д.) — нозологии с кодом МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1.

При гематологических заболеваниях как при диагностике, так и в процессе лечения могут возникать тромботические осложнения, требующие проведения анти тромботической терапии. Частота тромботических нарушений при опухолях системы крови различна. Так, проведение химиотерапии при онкогематологических заболеваниях увеличивает частоту тромботических осложнений почти в 2 раза: с 2,21% до 4,24% относительно исходного уровня.

Причинами тромбозов у больных онкогематологическими заболеваниями могут быть:

- 1) механические факторы (сдавление опухолью кровеносного сосуда, центральный или периферический венозные катетеры, повреждение (ожог) эндотелия некоторыми химиопрепаратами и др.);
- 2) коагулологические изменения (повышение или снижение активности факторов свертывания крови, повышение содержания продуктов деградации фибриногена, повышение агрегационных свойств тромбоцитов и гипертромбоцитоз, гипергомоцистеинемия);
- 3) реологические нарушения (гиповолемия, гиперлейкоцитоз, эритроцитоз, гипертромбоцитоз);
- 4) химиолучевая терапия (гиперфибриногенемия, индуцированная L-аспарагиназой, стероидный гиперкоагуляционный синдром, овариопротекторная гиперкоагуляция, химио- и лучевая вазопатия и др.).

Эти факторы очень часто сочетаются друг с другом.

К заболеваниям, при которых наиболее часто возникают тромбозы, относятся миелопролиферативные заболевания (МПЗ), множественная миелома (ММ), лимфопролиферативные заболевания, тромботическая микроангиопатия, в том числе атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Однако тромботические осложнения могут возникать и при многих других гематологических заболеваниях.

Клинические проявления тромботических осложнений

Тромботические осложнения имеют гетерогенные клинические проявления и подтверждаются различными лабораторными (коагулологическими, молекулярно-генетическими, биохимическими, цитологическими) и инструментальными методами.

Для тромбозов характерны следующие признаки:

- 1) отек на месте тромбоза (венозный тромбоз);
- 2) умеренные болевые ощущения — чувство распирания, постоянные локальные боли (венозные и артериальные тромбозы);
- 3) повышение кожной температуры непосредственно в области тромбоза (венозные тромбозы);
- 4) резкая болезненность, цианоз (синюшность), снижение температуры в области тромбообразования и прилежащих тканях (артериальные тромбозы);
- 5) перемежающаяся хромота (артериальные тромбозы);

- 6) при незначительных неокклюзирующих венозных и артериальных тромбозах клинические проявления могут быть минимальными или отсутствовать;
- 7) головные боли, неврологическая симптоматика, нарушение сознания (признаки ишемического инсульта);
- 8) синдром сдавления венозного ствола или вены;
- 9) расширение венозной сети;
- 10) признаки дыхательной недостаточности при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Для оценки риска развития тромботических нарушений и их рецидивов необходим тщательный сбор анамнеза с уточнением наличия тромбозов у пациента и родственников первой линии, а также оценка общего состояния пациента и выявление сопутствующих заболеваний.

Лабораторная диагностика

В лабораторную диагностику тромботических осложнений должны входить следующие исследования:

1. Анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов (с морфологической оценкой), лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой — обязательно при диагностике, далее по показаниям), гематокрита с целью оценки динамики гематологических показателей и для контроля эффективности лечения.
2. Коагулограмма с определением следующих показателей:
 - ▲ активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
 - ▲ тромбиновое время;
 - ▲ протромбин по Квику и международное нормализованное отношение (МНО);
 - ▲ плазменная концентрация фибриногена;
 - ▲ плазменная концентрация антитромбина III (АТ III), особенно для групп высокого риска, в частности получающих L-аспарагиназу;
 - ▲ агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ и адреналином / арахидоновой кислотой для пациентов, получающих терапию клопидогрелом или препаратами ацетилсалициловой кислоты соответственно;
 - ▲ D-димер;
 - ▲ протеин С;
 - ▲ протеин S;
 - ▲ XIIa-зависимый фибринолиз.

Для исследования показателей гемостаза забор крови производят строго натощак с помощью вакуумных пробирок. Забор крови из

катетеров запрещен. Кровь набирают в пробирки, содержащие 3,2% цитрат натрия, в соотношении 1:9. Исследование должно проводиться в течение 2 часов после забора крови. Достоверность результатов агрегабельности тромбоцитов можно оценить только при содержании в крови тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

Повышенная концентрация D-димера у онкогематологических больных встречается при различных ситуациях, не всегда обусловленных венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО): синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), гиперфибринолиз, сепсис, поражения печени, серповидноклеточная анемия и др. Поэтому не рекомендуется начинать профилактику тромбозов, ориентируясь только на повышенную концентрацию D-димера. При концентрации D-димера выше порогового значения рекомендуется дополнительное проведение инструментального обследования, например ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования сосудов конечностей, компьютерной томографии (КТ) грудной клетки с внутривенным контрастным усилением и др.

3. Биохимический анализ крови: общий белок, альбумины, общий и прямой/непрямой билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, индекс атерогенности — на этапе диагностики, далее по показаниям. Выполнение биохимического анализа крови необходимо для уточнения функциональной способности печени, что важно для выбора адекватной терапии.
4. При наличии тромбозов и их рецидивов необходимо исключить наследственные/приобретенные тромбофилии: дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S, гипергомоцистеинемию; мутации генов протромбина (*F2 G20210A* и *F2 Thr165Met*), фактора V Лейден; наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину (IgG/IgM) и β 2-гликопротеину-1 (IgG/IgM) с повторным определением последних через 12 недель у ряда пациентов по показаниям.
5. Определение эндотелина-1, тромбомодулина, фактора Виллебранда (vWF) дает информацию о повреждении эндотелия сосудов, проводится у ряда пациентов по показаниям.
6. При сочетании анемии, тромбоцитопении и неврологических расстройств необходимо исключить тромботическую микроангиопатию. Для верификации диагноза необходимо определить следующие параметры: наличие шистоцитов в крови, активность ЛДГ, ADAMTS-13 и антитела к ADAMTS-13, мультимеры vWF.
7. Тромбоэластография, пространственная тромбодинамика и определение тромбинового потенциала — по показаниям.

Лабораторную оценку состояния системы свертывания крови осуществляют при первичном обследовании больного, до начала проведения специфической терапии, в том числе перед каждым курсом химиотерапии (по показаниям), а также в случае развития тромботических нарушений на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения.

Инструментальная диагностика

Инструментальная диагностика рекомендуется для определения выраженности и уточнения локализации тромботических осложнений. Выбор метода зависит от клинической картины и данных лабораторного обследования. Проводятся следующие виды исследования:

1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов, при котором определяются локализация тромбоза, размеры тромба, окклюзирующий или неокклюзирующий характер тромбоза, флотирующий или нефлотирующий характер тромба.
2. УЗИ органов брюшной полости (размеры печени, селезенки, вены портальной системы и собственные вены печени), гемодинамические критерии портальной гипертензии при органомегалии и подозрении на тромбоз.
3. КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением для диагностики ТЭЛА, тромбоза вен и артерий брюшной полости, инфарктов паренхиматозных органов, оценки коллатералей.
4. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастным усилением головного мозга для выявления тромботических изменений в сосудах головного мозга, ишемических инсультов, кровоизлияний в головной мозг. МРТ органов грудной клетки и брюшной полости — при невозможности проведения КТ.
5. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью определения наличия варикозно расширенных вен пищевода и желудка даже при отсутствии симптоматики портальной гипертензии (в том числе и портальной гипертензионной гастропатии). Этот метод исследования может носить как диагностический, так и лечебный характер в отношении источника возникшего кровотечения. Желудочно-кишечное кровотечение, в том числе и анамнестическое, должно рассматриваться как абсолютное показание к эндоскопическому исследованию, которое тем эффективнее, чем раньше выполнено от начала кровотечения. Очень важным моментом диагностической ЭГДС является определение источника кровотечения: варикозно расширенные вены пищевода и/или язвенные дефекты слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, а также оценка степени устойчивости

гемостаза из обнаруженных источников. Исследование выполняется всем пациентам на этапе диагностики, далее проводится мониторинг при выявлении патологии каждые 6 месяцев и по показаниям.

6. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка позволяет определить протяженность варикозного расширения вен по длине пищевода, состояние нижнего пищеводного сфинктера и его функциональные возможности, проводится по показаниям.
7. Контрастная артерио- и венография выявляют локализацию и анатомические особенности тромботических процессов.
8. ЭхоКГ для оценки легочной гипертензии.
9. Для установления объема опухолевого поражения и степени компрессии сосудов опухолью возможно проведение по показаниям КТ и УЗИ органов и полостей.

Консультации специалистов

Консультации специалистов проводятся при необходимости уточнения тактики ведения пациентов с тромботическими осложнениями. По показаниям возможны консультации: ангиохирурга, травматолога-ортопеда, хирурга, уролога, невролога, кардиолога, ревматолога, оториноларинголога, гепатолога и других специалистов.

Общие принципы профилактики тромботических осложнений у гематологических больных

Риск тромботических осложнений при проведении химиотерапии может быть высоким и низким. На высокий риск развития тромботических нарушений указывают тромбозы в анамнезе; привычное невынашивание беременности; одновременное выявление трех и более показателей, характеризующих гиперкоагуляционное состояние, а именно укорочение АЧТВ, повышение концентрации протромбина, фибриногена, D-димера, угнетение XIIa-зависимого фибринолиза; повышение количества тромбоцитов и/или их агрегабельности; гиперкоагуляция при тромбоэластографии, тромбодинамике, в тесте определения тромбинового потенциала; генетические тромбофилии (мутации генов протромбина G20210A, Thr165Met, фактора V Лейден); дефицит антитромбина III, протеина C и протеина S; гипергомоцистеинемия; наличие антифосфолипидного синдрома (АФС); применение овариопротекторов и глюкокортикоидов.

С целью определения тактики ведения пациента у каждого больного должна быть оценена степень риска развития тромботических ослож-

нений; у больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию, следует учитывать дополнительные факторы риска развития тромбозов.

Профилактические мероприятия следует проводить у всех больных, относящихся к группам риска:

- обеспечение максимально возможной активности мышц нижних конечностей пациентов, находящихся на длительном постельном режиме, местные процедуры, увеличивающие объемный поток крови через глубокие вены нижних конечностей (эластическая компрессия нижних конечностей, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы);
- массаж, активные и пассивные нагрузки на верхние конечности, улучшающие циркуляцию крови; механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия);
- особенно важно применять механические способы профилактики при наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов;
- у больных с крайне высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика должны сочетаться;
- проведение лекарственной профилактики тромбозов прямыми (парентеральными и пероральными) и непрямими антикоагулянтами; наличие острого кровотечения является абсолютным противопоказанием к назначению антитромботических препаратов;
- установка кава-фильтра при повторных ТЭЛА при применении адекватной схемы антикоагулянтной лекарственной профилактики, при идиопатических ТЭЛА, флотирующих тромбах вен нижних конечностей, подвздошных вен, вен малого таза и нижней полой вены;
- у пациентов после оперативных вмешательств — максимальная и возможно более ранняя активизация, включая методы пассивной нагрузки.

Проводить профилактику следует до тех пор, пока сохраняется высокий риск развития тромботических осложнений: недели, месяцы и даже годы у ряда больных.

Профилактика и лечение тромботических нарушений у гематологических пациентов

При высоком риске тромботических осложнений профилактика должна проводиться в течение всего периода химиотерапии в стационарных и/или амбулаторных условиях. При выявлении тромбоза и определении его давности, локализации, распространенности назначается

соответствующая терапия. Лечение должно продолжаться в течение всего периода специфической терапии основного гематологического заболевания. Пациенты с острыми тромбозами чаще всего нуждаются в госпитализации в стационар.

Медикаментозная терапия

Антикоагулянтная терапия

1. Осуществляется лечение нефракционированным гепарином (НФГ), предпочтительно путем постоянного внутривенного введения при помощи дозатора лекарственных средств. Доза гепарина подбирается по АЧТВ, которое должно быть в 1,5–2 раза больше контрольного. Начальная доза гепарина составляет 500–1000 МЕ/ч. Профилактические и лечебные режимы введения НФГ представлены в табл. 1 и 2. Если количество тромбоцитов в крови меньше $100 \times 10^9/\text{л}$, дозу НФГ снижают вдвое; если меньше $50 \times 10^9/\text{л}$, НФГ отменяют. При развитии геморрагического синдрома любой тяжести введение НФГ прекращают и вводят протамина сульфат или свежемороженную плазму (СЗП), 10–15 мл на 1 кг массы тела. При гепаринотерапии обязателен контроль количества тромбоцитов в крови каждые 2–3 дня. В случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2-го типа любые формы гепарина отменяются, не допускается промывка гепарином катетеров. При этом с антикоагулянтной целью применяются фондапаринукс натрия или прямые оральные антикоагулянты (ПОАК).

Гепарин-индуцированную тромбоцитопению 2-го типа необходимо дифференцировать с миелотоксической тромбоцитопенией. Дифференциальным признаком является панцитопения при миелотоксичности и изолированная тромбоцитопения при гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2-го типа. Изолированное снижение тромбоцитов может быть и при инфекционных осложнениях — как признак потребления при микротромбировании.

2. Альтернативой НФГ является подкожное введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Препарат НМГ вводится подкожно 1–2 раза в день. Профилактические и лечебные режимы введения НМГ представлены в табл. 1 и 2.

Для контроля используется анти-Ха активность, максимальный пик которой должен составлять 0,3–1,0 анти-Ха МЕ/мл через 3 часа после введения НМГ, а именно:

- при профилактической дозе НМГ — 0,3–0,5 анти-Ха МЕ/мл;
- при лечебной дозе НМГ при введении 2 раза в сутки — 0,5–1,0 анти-Ха МЕ/мл;

- при лечебной дозе НМГ при введении 1 раз в сутки— 1,0—2,0 анти-Ха МЕ/мл.

Таблица 1. Дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений

Терапия	Дозы
Нефракционированный гепарин	500 МЕ/ч в/в непрерывно под контролем АЧТВ
Далтепарин натрия	5000 МЕ п/к 1 раз в день
Эноксапарин натрия	0,4 мл п/к 1 раз в день
Надропарин кальция	0,3 мл п/к 1 раз в день
Фондапаринукс натрия	2,5 мг п/к 1 раз в день
Варфарин	Перорально под контролем МНО (целевые значения МНО 2,0—2,5), начало терапии вместе с НМГ или НФГ — до достижения целевых значений МНО
Ривароксабан	10—15 мг перорально утром
Апиксабан	2,5 мг перорально 2 раза в сутки
Дабигатрана этексилат	110 мг перорально 2 раза в сутки

Таблица 2. Режимы антикоагулянтной терапии для лечения тромботических осложнений

Препарат	Доза
Нефракционированный гепарин	1000 МЕ/ч в/в непрерывно под контролем АЧТВ
Далтепарин натрия	100 МЕ/кг п/к каждые 12 ч или 200 МЕ/кг п/к 1 раз в день
Эноксапарин натрия	100 МЕ/кг п/к каждые 12 ч или 1,5 мг/кг п/к 1 раз в день
Надропарин кальция	86 МЕ/кг п/к 2 раза в день или 171 МЕ/кг п/к 1 раз в день
Фондапаринукс натрия	Вес менее 50 кг: 5 мг п/к 1 раз в день. 50—100 кг: 7,5 мг п/к 1 раз в день. Более 100 кг: 10 мг п/к 1 раз в день
Варфарин	Перорально, целевые значения МНО 2,0—3,5, начало терапии вместе с НМГ или НФГ — до достижения целевых значений МНО
Ривароксабан	15 мг перорально 2 раза в сутки в течение 21 дня, далее 20 мг утром
Апиксабан	5,0 мг перорально 2 раза в сутки
Дабигатрана этексилат	150 мг перорально 2 раза в сутки
Эдоксабан	60 мг перорально 1 раз в сутки

При длительной терапии НМГ рекомендуется мониторинг анти-Ха активности 1 раз в месяц и коррекция дозы НМГ (при необходимости).

Мониторинг анти-Ха активности абсолютно необходим в случае рецидивирующего тромбоза при использовании терапевтических доз НМГ или у пациентов с почечной недостаточностью. Больным с нарушением функции почек рекомендуется коррекция дозы НМГ и мониторинг анти-Ха активности с частотой один раз в неделю. Для больных с клинически выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу НМГ корректируют таким образом, чтобы она соответствовала 0,2–0,3 анти-Ха МЕ/мл.

Для выявления возможного накопления НМГ после нескольких введений следует проанализировать анти-Ха активность через 3–4 часа после третьего введения, если НМГ вводится дважды в день, или через 3–4 часа после второго введения, если препарат вводится 1 раз в сутки.

Коррекция дозы НМГ у онкогематологических пациентов в связи с высоким риском кровотечений по причине тромбоцитопений заключается в двукратном снижении дозы при количестве тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ /л; временная отмена НМГ при количестве тромбоцитов < 20 – 30×10^9 /л или при развитии геморрагического синдрома. При острых тромбозах и тромбоцитопении в отсутствие геморрагических проявлений целесообразно использовать внутривенное введение НФГ с помощью инфузомата под контролем АЧТВ.

3. В отдельных случаях тромбозов, а также при гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2-го типа применяется фондапаринукс натрия 5 мг п/к 1 раз в день при весе пациента менее 50 кг и 7,5 мг при весе 50–100 кг. При весе пациента более 100 кг фондапаринукс вводится в дозе 10 мг.
4. ПОАК для лечения тромбозов:
 - Ривароксабан назначают в дозе 15 мг 2 раза в сутки во время еды в первые 3 недели, затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки во время еды. Доза ривароксабана должна быть скорректирована у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек: не более 15 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина < 50 мл/мин. При клиренсе креатинина < 15 мл/мин прием ривароксабана противопоказан. Следует помнить, что протромбиновое время и АЧТВ не отражают истинную концентрацию и эффект ривароксабана (у некоторых больных данные параметры плазменного гемостаза могут повышаться — это лабораторный феномен). В этом случае дозу препарата не корректируют.
 - Дабигатрана этексилат назначают в дозе 150 мг 2 раза в сутки; исследование тромбинового времени помогает подбирать необходимую

дозу дабигатрана этексилата. При его удлинении более 120—150 секунд дозу препарата уменьшают до 110 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет дабигатрана этексилат назначают в дозе 75 мг 2 раза в сутки. Доза дабигатрана этексилата должна быть скорректирована у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек: 110 мг 2 раза в день при клиренсе креатинина 30—50 мл/мин. При клиренсе креатинина < 30 мл/мин прием дабигатрана этексилата противопоказан. При ишемических поражениях сердца дабигатрана этексилат не используется.

- Аписабан применяют в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет аписабан назначают в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Доза аписабана должна быть скорректирована у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек: 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии 2 из 3 критериев: возраст \geq 80 лет, вес \leq 60 кг, креатинин сыворотки \geq 133 мкмоль/л. При клиренсе креатинина < 15 мл/мин прием аписабана противопоказан.
- Эдоксабан назначают по 60 мг 1 раз в сут (при массе тела < 60 кг доза препарата должна быть снижена до 30 мг).

Эффективность терапии ПОАК можно оценить, определяя анти-Ха активность с помощью специальных калибраторов.

5. При проведении химиотерапии, не вызывающей выраженную миелотоксичность, можно применять антагонисты витамина К — варфарин и его аналоги. Препарат 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 2,0—3,0. У пациентов с искусственными клапанами сердца МНО на терапии варфарином должно составлять 2,0—3,5.

Начальная доза препарата для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 2,5—5,0 мг в сутки. Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2 дней.

В начале терапии варфарином необходимо одновременно использовать НМГ в профилактической дозе во избежание тромботических осложнений вследствие угнетения активности протеина С. Первый контроль МНО следует проводить через 24—48 часов после начала приема варфарина. Если МНО достигает \geq 2,0, НМГ отменяют. Если МНО < 2,0, дозу варфарина увеличивают согласно разработанному алгоритму (табл. 3) и продолжают одновременный прием варфарина и НМГ с контролем МНО ежедневно. НМГ отменяют по достижении МНО \geq 2,0. На протяжении первой недели определение

МНО рекомендуется проводить ежедневно, начиная с 3-го дня совместного применения варфарина и НМГ. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель.

Таблица 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 начальную дозу	МНО 1,1–1,4 — увеличить дозу на 20%
МНО 1,4–1,9 — 50% начальной дозы	МНО 1,5–1,9 — увеличить дозу на 10%
МНО 2,0–3,0 — 50% начальной дозы	МНО 2,0–3,0 — продолжать без изменений
МНО 3,1–3,5 — 25% начальной 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

При необходимости смена варфарина на ПОАК проводится по следующей схеме:

- антагонисты витамина К (варфарин и его аналоги) отменить;
- оценить остаточный эффект антагонистов витамина К по показателю МНО;
- лечение ПОАК начать при достижении $\text{МНО} \leq 1,8$.

Передозировка антикоагулянтов

Высокий риск геморрагических осложнений при использовании антикоагулянтов не должен быть причиной прекращения их применения, а должен служить показанием к регулярному контролю и коррекции терапии, а также возможному снижению доз препаратов.

Геморрагические осложнения во время химиотерапии с одновременным проведением антикоагулянтной терапии отличаются многообразием. Клинический фенотип может быть представлен в виде появления экхимозов и петехиальных высыпаний; носовых, десневых, маточных и желудочно-кишечных кровотечений; геморрагического цистита; внутримозговых гематом и геморрагических инсультов. Для предотвращения этих осложнений требуется лабораторный контроль за показателями крови и коагулограммы. С целью ранней диагностики геморрагических осложнений необходимо ежедневно осматривать кожные покровы и слизистые больного, выяснять, имеется ли какое-либо кровотечение.

Если появляются признаки геморрагического синдрома, или лабораторные показатели указывают на выраженную гипокоагуляцию, антикоагулянтную терапию немедленно прекращают.

Тяжелые геморрагические осложнения диктуют необходимость применения антидотов. При передозировке гепаринов в качестве антидота используют протамина сульфат: 1 мг протамина сульфата нейтрализует 80—120 МЕ гепарина в крови. Действие препарата после в/в введения наступает мгновенно и продолжается в течение 2 ч. После в/в введения образуется комплекс протамин—гепарин, который может разрушаться с высвобождением гепарина. При передозировке может снижаться свертываемость крови, поскольку сам протамина сульфат проявляет антикоагулянтную активность. Если НФГ вводился в/в капельно, необходимо прекратить его инфузию и ввести 25—30 мг протамина сульфата.

При передозировке варфарина и значительном увеличении МНО (> 4,0) без геморрагических проявлений корректируют дозу варфарина. В случае если при лечении варфарином появляется патологическая кровоточивость, необходимо определить МНО, отменить варфарин. В лечении тяжелых варфариновых кровотечений используются: концентраты факторов протромбинового комплекса в дозе 20—30 МЕ на 1 кг массы тела в/в или СЗП в дозе 20—25 мл на 1 кг массы тела в/в. При тяжелых жизнеугрожающих кровотечениях СЗП можно вводить в дозе 30—45 мл на 1 кг массы тела. Для купирования геморрагического синдрома используют также препараты витамина К1 (фитоменадион) в дозе 20—40 мг сут в/в и препарат шунтирующего действия — эптаког альфа (активированный) в дозе 90—120 мкг на 1 кг массы тела пациента с введением каждые 3 часа. Концентрат факторов протромбинового комплекса способен остановить кровотечение в структуры головного мозга в течение 15—25 минут.

В качестве антидотов ПОАК используют следующие лекарственные препараты: при передозировке дабигатрана этексилата — идаруцизумаб, при передозировке ривароксабана и апиксабана — андексанет альфа.

Решение о возможности применения или возобновления медикаментозной профилактики тромботических нарушений при цитостатической терапии должно приниматься на основании оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска у каждого конкретного больного.

Изменение пути введения антикоагулянтов

Смена терапии парентеральными препаратами на ПОАК может производиться по следующему алгоритму:

- лечение ПОАК должно быть начато за 1—2 часа до следующего планового введения парентерального антикоагулянта;
- замена введения очередной дозы парентерального препарата приемом дозы ПОАК для НМГ и фондапаринукса натрия — через

24 часа, для НФГ — через 8 часов (для ривароксабана — прием пероральной формы сразу после отмены НФГ).

Антагонисты витамина К и ПОАК можно использовать в виде монотерапии для профилактики тромботических нарушений во время химиотерапии и других видов специфического лечения.

В настоящее время **смена терапии ПОАК на парентеральные антикоагулянты** осуществляется по следующему алгоритму:

- для дабигатрана этексилата, эдоксабана и ривароксабана необходим перерыв 24 часа с приема последней дозы, после чего нужно ввести парентеральный антикоагулянт;
- для аписабана — выждать 12 часов с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт.

Гематологическим пациентам с высоким риском тромботических осложнений необходимо обязательное проведение антитромботической профилактики в случае проведения хирургического вмешательства. Дозы и режимы лекарственных препаратов представлены в табл. 4.

Таблица 4. Дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений при проведении хирургических вмешательств

Препарат	Режим лечения
НФГ	5000 МЕ п/к за 10–12 ч до операции и 5000 МЕ 1 раз в день после операции
Далтепарин натрия	5000 МЕ п/к за 10–12 ч до операции и 5000 МЕ 1 раз в день после операции
Эноксапарин натрия	0,4 мл п/к за 10–12 ч до операции и 0,4 мл 1 раз в день после операции
Надропарин кальция	0,3 мл п/к за 10–12 ч до операции и 0,3 мл 1 раз в день после операции
Фондапаринукс натрия	2,5 мг п/к ежедневно 1 раз в день до операции и через 6–8 ч после операции

Длительность терапии индивидуальна, определяется видом оперативного вмешательства, состоянием пациента по основному гематологическому заболеванию, проводимой терапией. Обязательно учитываются данные анамнеза пациента по предшествующим тромботическим событиям.

Фибринолитическая терапия

Тромболизис эффективен при ТЭЛА, в раннем периоде острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта, тромбозе синусов головного мозга, а также при угрозе формирования гангрены вследствие венозной окклюзии. С целью тромболизиса используются такие препараты, как

стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза. Дозы фибринолитических препаратов и режимы их применения различны и зависят от показаний.

Антиагрегантная терапия

Антиагрегантная терапия применяется при артериальных тромбозах, гипертромбоцитозах, а также в комбинации с антикоагулянтами при некоторых венозных тромбозах. Используются следующие препараты:

1. Ацетилсалициловая кислота, 75—150 мг в сутки. Подбор осуществляют с учетом показателей адреналининдуцированной агрегации тромбоцитов или агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой. Агрегация должна составлять менее 50%.
2. Клопидогрел (непрямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y₁₂), 75 мг в сутки внутрь; в острых случаях клопидогрел принимается в дозе 300—600 мг в сутки. Оценка эффективности осуществляют по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 45—50%.
3. Тикагрелор (прямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y₁₂), 90 мг внутрь 2 раза в день в монотерапии или совместно с ацетилсалициловой кислотой. Применяется при проведении химиотерапии у больных ишемической болезнью сердца. Эффективность препарата определяют по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 30—40%.
4. Прасугрел (прямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y₁₂), 60 мг внутрь в 1-й день, затем по 10 мг в день, возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой. Применяется при проведении химиотерапии у больных с ишемической болезнью сердца. Эффективность терапии оценивают по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (агрегация должна составлять менее 30—40%).

Ангиопротекторная терапия

1. Сухой экстракт красных листьев винограда, разовая доза 2 капс., суточная доза 2—4 капс., прием до еды.
2. Диосмин- и гесперидинсодержащие препараты, 600—1000 мг в сутки внутрь.
3. Алпростадил, 20 мкг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 10—14 дней.
4. Дипиридамол, 25—75 мг 3 раза в сутки внутрь.
5. Пентоксифиллин, 100 мг (1 таб.) 3 раза в сутки или 400 мг 2—3 раза в сутки.
6. Изосорбида мононитрат, 40 мг (1 таб.) 1—2 раза в сутки. Обладает выраженным сосудорасширяющим эффектом.
7. Сулодексид, по 250 ЛЕ внутрь 2 раза в сутки.

8. Возможно использование никотиновой кислоты в инъекционной или таблетированной формах. Доза никотиновой кислоты подбирается по эритематозному эффекту, который проявляется легким покраснением лица и верхней половины туловища, тахикардией, небольшим чувством жара.

Коррекция тромбофилических состояний

1. При гипергомоцистеинемии используются витамины В₆, В₁₂, фолиевая кислота.
2. При применении гепаринов может развиваться резистентность к ним, наиболее часто обусловленная дефицитом антитромбина III вследствие его увеличенного потребления, длительной гепаринотерапией, патологией печени и действием лекарственных препаратов. Антитромбин III показан также при наследственном и приобретенном дефиците антитромбина III.
Для коррекции дефицита антитромбина III используют СЗП или концентрат антитромбина III в дозе, рассчитываемой по формуле:
Необходимая доза антитромбина III (МЕ) = Масса тела (кг) × [Целевое значение — исходная активность АТ III (%)] × 0,5.
3. При дефиците плазменных антикоагулянтов, таких как антитромбин III, протеин С, протеин S, применяется СЗП.
4. При глубоком дефиците протеина С возможно использование препарата очищенного протеина С, при сепсисе — дротрекогин альфа (активированный).
5. В комплексной терапии АФС дополнительно к антиагрегантной и антикоагулянтной терапии может быть эффективна комбинация: дипиридамол, витамин E, гидроксихлорохин.

Инструментальные методы лечения

Кава-фильтр

Кава-фильтр устанавливается либо для профилактики ТЭЛА (если была ТЭЛА ранее), либо при наличии флотирующего тромба в крупных венозных стволах. Показаниями для постановки кава-фильтра являются:

- рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию;
- наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии;
- невозможность достигнуть или поддерживать лечебный антикоагулянтный эффект.

При исчезновении угрозы ВТЭО кава-фильтр удаляется (обычно через 1,5—2 месяца).

Эндоваскулярная тромбоэкстракция

Эндоваскулярная тромбоэкстракция используется при острых тромбозах сосудов головного мозга, ТЭЛА, остром коронарном синдроме, а также при угрозе формирования некрозов тканей и органов. При необходимости устанавливаются различные сосудистые стенты.

Плазмаферез

Плазмаферез эффективен в комплексной терапии АФС и катастрофического АФС, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и других видов тромботической микроангиопатии, гипергомоцистеинемии, при рецидивирующих тромбозах с угрозой развития тяжелых трофических нарушений. Объем, интенсивность, способы замещения плазмафереза зависят от характеристики заболеваний.

Хирургическое лечение

- Диагностику и лечение артериальных тромбозов необходимо строго осуществлять совместно с ангиохирургом, часто в условиях специализированного ангиологического хирургического стационара. При ТЭЛА с тяжелыми гемодинамическими расстройствами (АД в легочной артерии более 60—65 мм рт. ст.) показано хирургическое удаление тромбов из легочной артерии.
- При развитии некротических изменений в результате окклюзирующих тромбозов показано экстренное хирургическое пособие.
- При флотирующих тромбах возможны применение эндоваскулярной тромбоэкстракции, установка кава-фильтра, хирургическая перевязка сосудов, прошивание нижней полой вены и др.

Цель терапии тромбозов

Целью терапии тромбозов является максимально возможное лизирование тромбов и максимальная реканализация сосуда. Длительность терапии тромбоза составляет, как правило, не менее 3 месяцев. Однако продолжительность лечения тромбозов по показаниям может составлять от 6 до 12 месяцев. При некоторых тромбофилиях профилактическая антитромботическая терапия может продолжаться пожизненно.

При сохранении таких факторов риска, как иммобилизация, гнойная инфекция, длительная катетеризация центральных сосудов, продолжающаяся химиотерапия или другие виды специфической терапии, сахарный диабет, сохраняющаяся злокачественная опухоль, генетические тромбофилии (исключая дефицит антитромбина III), целесо-

образно продлить антикоагулянтную профилактику. В этом случае дополнительным аргументом может служить сохранение тромбинемии (высокая концентрация D-димера), а также признаки замедления кровотока в глубоких венах нижних конечностей или таза по данным ультразвуковой доплерографии. Завершение противотромботического курса проводится индивидуально с учетом динамики факторов риска и тромбинемии.

Особенности профилактики и лечения ВТЭО при лимфопролиферативных заболеваниях

Частота возникновения ВТЭО при лимфомах колеблется от 1,5% до 59,5% и зависит от варианта лимфомы, стадии заболевания, ее локализации. Наибольшая частота ВТЭО отмечается у больных лимфомами ЦНС, при которых риск их возникновения увеличивается в 4,19 раза, а также при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме. ВТЭО чаще встречаются при неходжкинских лимфомах (8%), чем при лимфоме Ходжкина (6,7%). При агрессивных лимфомах риск ВТЭО выше, чем при индолентных лимфомах (8,3% против 6,3%). Развитию ВТЭО способствует сдавление венозных сосудов опухолевой массой, которое встречается у 22% больных лимфомами, а при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме или Т-клеточной медиастинальной лимфобластной лимфоме — у 33—65% больных.

При лимфомах факторами риска ВТЭО являются химиотерапия, включающая глюкокортикостероидные гормоны, эндотелийповреждающие химиопрепараты; проведение репродуктивносохраняющей терапии, сдавление опухолью сосудов, пожилой возраст, использование внутривенных катетеров и др. В частности, после химиотерапии в течение первых 3 месяцев лечения более чем у 70% больных регистрируются ВТЭО. Пациентам с лимфомами, получающим химиотерапию, обязательно должна проводиться профилактика тромбозов во время всего лечения.

У пациентов с ММ фактором риска развития ВТЭО является лечение с использованием дексаметазона, талидомида. О тромбогенности леналидомида данных мало: частота ВТЭО при терапии леналидомидом составляла 3%, а в сочетании с дексаметазоном — 6—75%. Увеличивает частоту ВТЭО до 5—23% сопутствующая терапия эритропоэтином, особенно если она проводится у больных, получающих леналидомид и дексаметазон. При сочетании леналидомида с бортезомибом частота ВТЭО составляет менее 2%, поскольку бортезомиб, уменьшая активацию тромбоцитов, оказывает антитромботическое действие.

Наличие ВТЭО у больных ММ ассоциируется с летальностью, следовательно, проведение профилактики ВТЭО способствует улучшению прогноза.

Помимо химиотерапии причиной возникновения ВТЭО у больных ММ являются нарушения ритма сердца, гипервязкость крови и плазмы, гиперкальциемия, гиперфибриногенемия.

Среди больных, которым проведена трансплантация аллогенных или аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, ВТЭО выявляется в 4,6% случаев. Риск ВТЭО выше у больных с тромбоцитопенией потребления, с предшествующими тромбозами и при наличии реакции «трансплантат против хозяина».

Профилактика тромбозов у пациентов с ММ рекомендуется всем госпитализированным больным; для амбулаторных больных (при отсутствии дополнительных факторов риска) профилактическая анти-тромботическая терапия рекомендуется только при терапии леналидом в сочетании с дексаметазоном.

При ММ, согласно консенсусному решению Международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Work Group — IMWG), необходимость в проведении профилактики ВТЭО определяется факторами индивидуального риска: ожирение, тромбозы в анамнезе, наличие центрального венозного катетера, кардиостимулятора, иммобилизация, хирургическое вмешательство, коморбидность, гиперкоагуляция, применение эритропоэтина, применение дексаметазона, доксорубицина. Для профилактики ВТЭО у больных без факторов риска или с одним фактором риска возможно применение препаратов ацетилсалициловой кислоты, при наличии более одного фактора риска препаратом выбора является НМГ.

При решении вопроса о проведении профилактики необходимо учитывать индивидуальный риск развития ВТЭО (табл. 5).

Определение продолжительности анти тромботической 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 воспалительного заболевания инфекционного или неинфекционного генеза, дыхательной или сердечной недостаточности. В случае неполного устранения провоцирующих тромбоз факторов и сохранения высокого риска развития ВТЭО необходимо продолжение анти-тромботической профилактики. Нет однозначных преимуществ тех или иных НМГ или ПОАК.

Таблица 5. Оценка риска развития ВТЭО у пациентов с лимфомами и множественной миеломой

Факторы риска	Рекомендуемые действия
Индивидуальные: Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²). ВТЭО в анамнезе. Центральный венозный катетер или водитель ритма. Сопутствующие заболевания (ИБС, ХБП, сахарный диабет, инфекции, иммобилизация). Хирургическое лечение, анестезия, травмы. Применение эритропоэтина. Тромбофилии	0—1 фактор риска: ацетилсалициловая кислота 75—325 мг в сутки 2 и более факторов риска: НМГ — эноксапарин натрия, 40 мг в сутки п/к либо эквивалентная доза другого НМГ; или НФГ, 500—750 МЕ/ч в/в (в стационарных условиях); или ПОАК
У пациентов с ММ: Синдром повышенной вязкости крови. Ингибиторы ангиогенеза в комбинации с высокими дозами дексаметазона (≥ 480 мг/мес); доксорубицином; в схемах полихимиотерапии	

Особенности профилактики и лечения ВТЭО при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях

Rh-негативные МПЗ — это группа гематологических заболеваний с характерной клональной пролиферацией клеток миелоидной линии, с присутствием соматических мутаций *JAK2*, *CALR*, *MPL*. «Классические» МПЗ включают истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию и первичный миелофиброз, которые ассоциированы с тромботическими осложнениями, представленными микроциркуляторными нарушениями, такими как головокружение, головные боли, нарушение зрения, эритромелалгии, дистальная парестезия и акроцианоз, а также артериальными и венозными тромбозами крупных сосудов.

МПЗ наиболее часто диагностируются у пациентов с абдоминальными венозными тромбозами. Частота таких событий при первом обращении составляет 8—29% при эссенциальной тромбоцитемии, 12—39% при истинной полицитемии и примерно 3—7% при первичном миелофиброзе. Частота выявления МПЗ при абдоминальных венозных тромбозах колеблется от 5% до 70%, где 40% случаев составляют синдром Бадда—Киари и 30% — тромбоз воротной вены. Клиническая значимость абдоминальных венозных тромбозов не только демонстрирует ухудшение качества жизни пациентов, но и приводит к их

инвалидизации и смертности. Нередко именно абдоминальные венозные тромбозы являются первыми проявлениями МПЗ, которые сопровождаются необъяснимым болевым синдромом, где присутствие портальной гипертензии зачастую нивелирует миелоидную пролиферацию, что приводит в замешательство врачей различных специальностей.

Известно, что диагностика МПЗ определяется частотой встречаемости мутации *JAK2V617F*, являясь молекулярным фактором риска развития абдоминальных венозных тромбозов при данных заболеваниях. Мутация *JAK2V617F* обнаруживается у 40% пациентов с синдромом Бадда—Киари и у 28% с тромбозом воротной вены. Было показано, что тестирование на наличие мутации гена *JAK2* дополнительно выявляет 30% пациентов с МПЗ, которые не имеют явных признаков болезни. У пациентов с абдоминальными тромбозами МПЗ диагностируются в 72% случаев, из которых 39% пациентов имеют латентные (скрытые) формы МПЗ. По этой причине любому пациенту с абдоминальными венозными тромбозами рекомендуется тестирование на мутацию *JAK2V617F* в качестве необходимого этапа первоначального обследования на МПЗ.

Для своевременной диагностики тромботических осложнений МПЗ необходимо обратить внимание на следующие **жалобы**:

- общая слабость, головокружение, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, тахикардия, подъемы артериального давления, снижение аппетита, потеря веса;
- длительные необъяснимые боли в животе; тошнота, рвота, диарея.
- кожный зуд (особенно после водных процедур);
- кровотечение (черный стул), рвота кофейной гущей — при наличии варикознорасширенных вен пищевода;
- приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются жгучими болями в руках и/или ногах (эритромелалгия), которые могут прогрессировать в акроцианотическую ишемию и даже гангрену;
- боли и чувство тяжести в левом подреберье, связанное со спленомегалией;
- гепатомегалия и/или асцит (при портальном тромбозе);
- тромбозы любой локализации.

При **физикальном осмотре** рекомендуется оценить следующие клинические проявления:

- состояние питания (повышенное, пониженное или истощение);
- цвет кожных покровов (гиперемия, бледность, желтуха, иктеричность или субиктеричность склер);
- пигментация, кровоподтеки спонтанные или в местах инъекций;

- отеки нижних конечностей;
- притупление перкуторного звука в боковых отделах живота, напряженный асцит;
- спленомегалия, гепатомегалия.

Лабораторная диагностика проводится согласно общим принципам обследования при подозрении на наличие тромботических осложнений у гематологических пациентов (исследование параметров общего анализа крови, коагулограммы, биохимического анализа крови, определение гомоцистеина, молекулярно-генетическое исследование генов тромбофилии, маркеры АФС), а также дополнительно:

1. Определение обмена железа: сывороточное железо, ферритин, насыщение трансферрина железом, общая железосвязывающая способность, сывороточный эритропоэтин, трансферрин, витамин В₁₂ и содержание фолатов (при наличии или подозрении на пищеводно-желудочное кровотечение).
2. Исследование мутаций *JAK2* (V617F, экзон 12), *MPL* (W515L/K), *CALR* — при диагностике, далее при прогрессировании МПЗ.

Инструментальная диагностика проводится согласно общим принципам обследования при подозрении на наличие тромботических осложнений у гематологических пациентов.

У пациентов с МПЗ рекомендуется проводить эндоскопические исследования пищевода и желудка каждые 6 месяцев или по показаниям.

Целесообразно наблюдение сосудистого хирурга весь период заболевания с динамическим контролем сосудов портальной системы, оценкой степени выраженности варикозно расширенных вен пищевода, а также определением показаний к хирургическому вмешательству: спленэктомии, установлению зонда Блэкмора, лигированию вен пищевода, формированию трансъюгулярного портосистемного печеночного шунта.

Профилактика и лечение тромботических осложнений при МПЗ

Рекомендуется первичная и вторичная антитромботическая (антитромбоцитарная/антикоагулянтная) и циторедуктивная профилактика МПЗ-ассоциированных тромбозов абдоминальных вен.

Первичная профилактика:

- Гемоэксфузии (гематокрит < 45%) — всем пациентам, кроме пациентов с ЭТ.
- Противоопухолевая терапия: гидроксикарбамид, интерферон альфа-2b, бусульфан, ингибитор Jak1/2 руксолитиниб.
- Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75—100 мг в сутки) с осторожностью при количестве тромбоцитов более $1000 \times 10^9/\text{л}$ —

всем пациентам. В случае непереносимости ацетилсалициловой кислоты используют тиклопидин, 250—500 мг в сутки, или клопидогрел, 75 мг в сутки.

Вторичная профилактика:

- то же, что и при первичной профилактике;
- длительное лечение ПОАК / антагонистами витамина К (особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и синдромом Бадда—Киари).

Терапия и вторичная профилактика острого абдоминального венозного тромбоза у больных с МПЗ проводится в соответствии с современными рекомендациями по лечению тромбозов нижних конечностей и ТЭЛА. Используются НМГ, НФГ, антагонисты витамина К, ПОАК в терапевтических дозах.

Особенности тромботических осложнений при иммунной тромбоцитопении.

Риск тромботических осложнений у больных с иммунной тромбоцитопенией возникает при приеме агонистов тромбопоэтина и антифибринолитических препаратов, а также после спленэктомии.

У пациентов с иммунной тромбоцитопенией возможно развитие инфаркта миокарда, инсульта или тромбоза .

При наличии показаний к антикоагулянтной терапии при тромбоцитопении в экстренных случаях рекомендуется:

- При количестве тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ применение антикоагулянтов возможно в полной дозе, в случаях развития кровотечения дозу следует уменьшить.
- При количестве тромбоцитов $30\text{—}50 \times 10^9/\text{л}$ применение антикоагулянтов возможно только в половинной дозе.
- При количестве тромбоцитов $< 20\text{—}30 \times 10^9/\text{л}$ следует принимать индивидуальное решение в зависимости от степени клинической значимости кровотечения или тромбоза.

При наличии геморрагического синдрома при любом количестве тромбоцитов антикоагулянтная терапия не проводится. При необходимости проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией и ВТЭО рекомендуется предварительная трансфузия концентрата тромбоцитов для повышения количества тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ и выше.

Литература

1. Руководство по гематологии в 3 томах / под ред. А. И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 3, с. 133—147.
2. Васильев С. А., Горгидзе Л. А., Моисеева Т. Н. и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор). Атеротромбоз 2019; 1:99—114. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-99-114.
3. Пантелеев М. А., Васильев С. А., Синауридзе Е. И. и др. Практическая коагулология. М.: Практическая медицина, 2011. 192 с.
4. Баркаган З. С. Учение о тромбофилиях на современном этапе. Консилиум 2000; 6:61—65.
5. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:122—130.
6. Петров В. И., Шаталова О. В., Горбатенко В. С., Герасименко А. С. Антидоты прямых оральных антикоагулянтов. *Лекарственный вестник* 2020; 14(3):23—28.
7. Воробьев А. И., Городецкий В. М., Васильев С. А. и др. Гиперкоагуляционный синдром: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. 36 с.
8. Park LC, Woo S, Kim S 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* 2012; 130:e6—12.
9. Lekovic D, Miljic P, Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Thromb Res* 2010; 126:477—480.
10. Annibali O, Napolitano M, Avvisati G, Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 124:41—50.
11. Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:437—444.
12. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007; 97:1031—1036.
13. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol* 2012; 24:702—710.
14. Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 228—236.
15. De Stefano V, Za T, Ciminello A, Betti S, Rossi E. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences. *Thromb Haemost* 2015; 113:247—261.
16. Rozen L, Noubouossie D, Dedeken L, Huybrechts S, L?? PQ, Ferster A, et al. Different profile of thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with native or pegylated asparaginase: A cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 26:294—301.

17. Ranta S, Heyman MM, Jahnukainen K et al. Antithrombin deficiency after prolonged asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24:749—756.
18. Merlen C, Bonnefoy A, Wagner E et al. L-asparaginase lowers plasma anti-thrombin and mannan-binding-lectin levels: impact on thrombotic and infectious events in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:1381—1387.
19. Mizrahi T, Leclerc JM, David M et al. ABO group as a thrombotic risk factor in children with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study of 523 Patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37:e328—332.
20. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108:2216—2222.
21. Lauw MN, Holt B, Middeldorp S et al. Venous thromboembolism in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia: Effect of fresh frozen plasma supplementation. *Thromb Haemost* 2013; 109:633—642.
22. Галстян Г. М., Полеводова О. А., Баженов А. В. и др. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. *Клиническая онкогематология* 2018; 11:89—99.
23. Goyal G, Bhatt VR. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2015; 11:2459—2470.
24. Greenberg CS. The role of D-dimer testing in clinical hematology and oncology. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017; 15:580—583.
25. Shari M, Bay C, Vajo Z, Freeman W, Shari M, Schwartz F. New oral anticoagulants in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015; 135:607—609.
26. Tilak TVSVGK, Raina V, Kumar L et al. Superior vena cava syndrome and poor performance status at presentation affect survival in mediastinal T-lymphoblastic lymphoma — a single institute experience from India. *Ann Hematol* 2013; 92:917—923.
27. Mehta SV, Koo DJ. Radiation-induced SVC syndrome. *BMJ Case Rep* 2014; 2014:bcr2013203446. DOI: 10.1136/bcr-2013-203446.
28. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma. *Int J Cardiol* 2016; 203:305—306.
29. Bever KM, Masha LI, Sun F et al. Risk factors for venous thromboembolism in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica* 2016; 101: 86—90.
30. Greenberg CS. The role of D-dimer testing in clinical hematology and oncology. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017; 15:580—583.
31. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111:4 902—4907.
32. Галстян Г. М., Колосова И. В., Модел С. В. и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения у онкогематологических больных с миелотоксической тромбоцитопенией. *Гематология и трансфузиология* 2015; 60:53—57.

33. Sartori M, Favaretto E, Cini M, Legnani C. Rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 40(3):392—394. DOI: 10.1007/s11239-015-1208-4.
34. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005; 23:2224—2232.
35. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood* 2010; 115:778—782.
36. Karam D, Iyer V, Agrawal B. Occult myeloproliferative neoplasms: not so occult any more: *BMJ Case Rep* 2017; 2017:bcr2017219388. DOI: 10.1136/bcr-2017-219388.
37. Sant'Antonio E, Guglielmelli P, Pieri L et al. Splanchnic vein thromboses associated with myeloproliferative neoplasms: An international, retrospective study on 518 cases. *Am J Hematol* 2020; 95:156—166.
38. Casini A, Fontana P, Lecompte T. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management. *J Thromb Haemost* 2013; 11(7):1215—1227. DOI: 10.1111/jth.12265.
39. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008; 111:4922—4929.
40. Sokolova M, Tsvetaeva N, Sukhanova G et al. Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasm (primary myelofibrosis) — as one of the reasons of the Budd—Chiari syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012 ;4(1):e2012047.
41. Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol* 2013; 162:730—747.
42. Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T et al. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients. *Blood Cancer J* 2017; 7:662.
43. Меликян А. Л., Пустовая Е. И., Цветаева Н. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология* 2017; 1:1—24.
44. Меликян А. Л., Егорова Е. К., Пустовая Е. И. и др. Промежуточные результаты эпидемиологического исследования идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых в Российской Федерации. *Гематология и трансфузиология* 2019; 64(4):436—446.
45. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM et. al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(23):3829—3866.
46. Provan D, Arnold DM, Bussel JB et. al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(22):3780—3817.

**Профилактика, диагностика
и лечение поражений костной
системы у пациентов
с гематологическими
заболеваниями**

Глава 12. Препараты, улучшающие метаболизм костной ткани у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Ключевым звеном, регулирующим гомеостаз костной ткани, является лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG. Рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-κB (receptor activator of NF-κB, RANK) и его лиганд — RANKL — это часть суперсемейства фактора некроза опухоли. Связывание RANKL с RANK приводит к активации зрелых остеокластов. Природный антагонист RANKL — остеопротегерин (OPG) — блокирует взаимодействие RANK и RANKL. Нарушения в системе RANK/RANKL/OPG приводят к изменению баланса ремоделирования кости, что способствует развитию таких патологических процессов, как разрушение костей (остеодеструктивный процесс) и метастазирование. Повышенная сигнальная активность RANKL была выявлена при раке молочной железы, простаты, почки, множественной миеломе и некоторых других солидных опухолях. С целью снижения активности остеокластов и подавления остеолиза при различных нозологических формах, сопровождающихся деструкцией костной ткани, используются ингибиторы взаимодействия RANK/RANKL.

В связи с тем, что абсолютное большинство протоколов противоопухолевого и иммуносупрессивного лечения гематологических забо-

леваний (коды МКБ-10: C81—C96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1) включает высокие дозы глюкокортикоидов или их длительное применение, при показаниях оправданно применение препаратов, улучшающих метаболизм костной ткани с целью профилактики костных осложнений при остром лимфобластном лейкозе, лимфоме Ходжкина, неходжкинских лимфомах, хронических лимфоцитарных лейкозах, иммунной тромбоцитопении, апластической анемии, у реципиентов костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток крови при развитии реакции «трансплантат против хозяина» и системном использовании глюкокортикоидов. Также применение препаратов, улучшающих метаболизм костной ткани, может быть показано при развитии асептического остеонекроза (АОН) у пациента с любым гематологическим заболеванием.

Диагностика

Для уточнения характера остеодеструктивного процесса рекомендуется проведение лабораторных и инструментальных исследований, при необходимости — консультации специалистов.

- Лабораторные исследования:
 - ▲ исследования маркеров костного метаболизма — уровень кальция крови, уровень кальция суточной мочи, уровень паратиреоидного гормона, активность щелочной фосфатазы, уровни 25-ОН витамина D сыворотки, дезоксипиридинолина мочи или beta-cross laps (С-терминального белкового фрагмента) и остеокальцина сыворотки;
 - ▲ исследование функции почек — уровни мочевины, креатинина, K^+ , Na^+ , общего и свободного Ca^{2+} , скорость клубочковой фильтрации (СКФ).
- Инструментальные исследования: рентгенография, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) соответствующего отдела костного скелета

Лечение

В настоящее время применяется два класса препаратов, улучшающих метаболизм костной ткани у пациентов с остеодеструктивным синдромом: бисфосфонаты и моноклональные антитела.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты ингибируют костную резорбцию, подавляя активность остеокластов. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань

основано на высоком сродстве к минералу основного аморфного вещества кости гидроксипатиту, поэтому они могут длительное время сохраняться в местах активного остеогенеза. При гиперкальциемии применение бисфосфонатов приводит к снижению концентрации кальция в сыворотке и уменьшению его выведения почками. Помимо ингибирующего действия на резорбцию костной ткани бисфосфонаты обладают противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими терапевтическую эффективность при костных метастазах.

Бисфосфонаты применяются для купирования болевого синдрома в костях с целью снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, опухолевой гиперкальциемии.

Показания к назначению бисфосфонатов у гематологических пациентов

- Множественная миелома.
- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.
- Профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикоидов.

Режим дозирования бисфосфонатов

Режим применения препаратов для улучшения метаболизма костной ткани приведен в табл. 1.

Таблица 1. Режим дозирования бисфосфонатов

Препарат	Разовая доза	Частота применения	Способ введения
Золедроновая кислота	4 мг	Ежемесячно	В/в, разводят в 0,9% растворе хлорида натрия, вводят в течение 15 минут
Памидроновая кислота	90 мг	Ежемесячно	В/в, разводят в 0,9% растворе хлорида натрия, вводят в течение 2—4 часов
Клодроновая кислота	1600 мг	Ежедневно	Перорально, прием утром натощак, запивая стаканом воды

Для поддержания кальциевого гомеостаза во время терапии бисфосфонатами следует принимать препараты кальция и витамина D₃ при отсутствии гиперкальциемии (с осторожностью при почечной недостаточности).

Применение бисфосфонатов при почечной недостаточности

У пациентов с поражением почек требуется коррекция дозы бисфосфонатов в зависимости от СКФ, поскольку и золедроновая кислота, и памидронат могут усугублять острое почечное повреждение, приводить к повышению концентрации креатинина (табл. 2).

Бисфосфонаты следует отменить в случае возникновения почечной токсичности и возобновить терапию, когда концентрация креатинина крови вернется в пределы 10% от базового значения.

Памидроновую кислоту не следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) за исключением случаев угрожающей жизни гиперкальциемии.

Таблица 2. Коррекция дозы бисфосфонатов в зависимости от СКФ

Препараты	СКФ, мл/мин	Доза
Золедроновая кислота	30—60 < 30	100% (4 мг) Не рекомендовано
Памидроновая кислота	30—60 < 30	100% (90 мг) Не рекомендовано
Клодроновая кислота	50—80 30—50 10—30 < 10	100% (1600 мг) 1200 мг 800 мг Не рекомендовано

Во время терапии бисфосфонатами требуется мониторинг уровней мочевины, креатинина, электролитов K^+ , Na^+ , общего и свободного Ca .

Согласно рекомендациям экспертов Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG), назначение бисфосфонатов следует рассматривать у всех пациентов с множественной миеломой, получающих специфическую терапию. Золедроновая кислота предпочтительнее перорального клодроната для пациентов с вновь диагностированной множественной миеломой из-за потенциального антимиеломного эффекта, доказанного при применении золедроновой кислоты.

Длительность терапии препаратами, улучшающими метаболизм костной ткани, четко не регламентирована. Ежемесячное введение бисфосфонатов может быть продолжено в течение 2 лет. Пациентам, получающим поддерживающую терапию, без признаков активности заболевания, возможно уменьшение кратности введения бисфосфонатов до одного в три месяца. При длительной терапии бисфосфонатами может наблюдаться специфическое осложнение — остеонекроз челюсти, что может ограничивать длительное использование препаратов. Согласно рекомендациям экспертов IMWG, после окончания первого года терапии бисфосфонатами лечение может быть прекращено при достижении полной ремиссии (ПР) или очень хорошей частичной ремиссии (ОЧХР). При наличии менее чем ОЧХР терапию бисфосфонатами рекомендовано продолжить. По окончании 2 лет лечение бисфосфонатами следует продолжать при наличии активной костной

болезни и возможно прекратить при ее отсутствии. Терапию бисфосфонатами рекомендуется возобновить при развитии рецидива заболевания.

Моноклональное антитело деносуаб

Деносуаб — человеческое моноклональное антитело к RANKL (IgG2), обладающее высоким сродством и специфичностью, препятствующей активации RANK. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует созревание, функционирование и продолжительность существования остеокластов. В результате деносуаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и губчатого слоев кости.

При множественной миеломе деносуаб применяется в виде п/к инъекции, 120 мг препарата каждые 4 недели. Для поддержания кальциевого гомеостаза во время терапии деносуабом следует принимать препараты кальция и витамина D₃ (при отсутствии гиперкальциемии). Коррекции режима дозирования деносуаба при нарушении функции почек не требуется. Во время лечения деносуабом нет необходимости в мониторинге почечной функции. По эффективности деносуаб не уступает золедроновой кислоте, а подкожная форма введения и отсутствие негативного влияния на функцию почек являются преимуществами препарата. Деносуаб может быть эффективен в случае гиперкальциемии, устойчивой к применению бисфосфонатов.

Литература

1. Dougall WC. RANKL signaling in bone physiology and cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007; 1(4):317—322.
2. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473(2):139—146.
3. Hofbauer LC, Kuhne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4(3):268—275.
4. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom* 2008; 11(2):325—338.
5. Casimiro S, Mohammad KS, Pires R et al. RANKL/RANK/MMP-1 molecular triad contributes to the metastatic phenotype of breast and prostate cancer cells in vitro. *PLoS One* 2013; 8(5):e63153.
6. Mikami S, Oya M, Mizuno R et al. Invasion and metastasis of renal cell carcinoma. *Med Mol Morphol* 2013; 47(2):63—67.
7. Crockett JC, Mellis DJ, Scott DI, Helfrich MH. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporos Int* 2010; 22(1):1—20.

8. Santini D, Perrone G, Roato I et al. Expression pattern of receptor activator of NFkappaB(RANK) in a series of primary solid tumors and related bone metastases. *J Cell Physiol* 2010; 226(3):780—784.
9. Anastasilakis AD, Toulis KA, Polyzos SA, Terpos E. RANKL inhibition for the management of patients with benign metabolic bone disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18(8):1085—1102.
10. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma: Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:488—493.
11. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377—387.
12. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98:1735—1744.
13. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): A randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1989—1999.
14. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: MRC Myeloma IX trial. *Blood* 2012; 119:5374—5383.
15. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013; 31(18):2347—2357.
16. Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018; 36:812—818.
17. Terpos E, Sezer O, Croucher PI et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009; 20:1303—1317.
18. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1047—1053.
19. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother* 2009; 43(9):1445—1455.
20. Raje N, Terpos E, Willenbacher W et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(3):370—381.
21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Деносумаб, регистрационный номер: ЛП-000871. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

Глава 13. Профилактика, диагностика и лечение асептических остеонекрозов у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Асептический остеонекроз (АОН) у гематологических пациентов относится к группе вторичных остеонекрозов. Его развитие связано с нарушением кровоснабжения и гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани на фоне химиотерапии или воздействия глюкокортикоидов, а также как проявление основного заболевания при некоторых гематологических нозологиях. Наиболее часто к развитию АОН приводит химиотерапия различных гематологических заболеваний (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1) — лимфатических опухолей, множественной миеломы, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, а также терапия иммунной тромбоцитопении, апластической анемии и некоторых других неонкогематологических заболеваний. У пациентов с серповидноклеточной анемией, болезнью Гоше I типа, наследственной тромбофилией АОН головки бедренной кости и, реже, других локализаций развивается как осложнение основного заболевания. По международной классификации болезней (МКБ-10) АОН включен в группу болезней XIII класса, подгруппу M87.

АОН у гематологических больных преимущественно локализуется в длинных трубчатых костях. По расположению в трубчатой кости очаги

могут выявляться как вне связи с эпифизами, это медуллярные остеонекрозы, так и поражать эпифизы — суставные отделы трубчатых костей. В этих случаях остеонекроз определяют как асептический некроз и далее — по названию эпифиза, например асептический некроз головки бедренной кости и т. п. Как синоним часто используется определение — аваскулярный некроз головки бедренной кости или других локализаций остеонекрозов эпифизов длинных костей, хотя словосочетание «асептический некроз» более точно отражает патологический процесс (аваскулярный некроз кости часто сопровождается инфекционными заболеваниями костей и суставов, что не относится к рассматриваемой проблеме).

Клиническая картина

Клиническая картина АОН у гематологических больных разнообразна. При медуллярных остеонекрозах возможно бессимптомное течение, а наличие характерных очагов двойного контрастирования в виде географической карты может быть находкой при рентгенографии, КТ или МРТ. С другой стороны, медуллярные некрозы могут иметь яркую клиническую картину так называемых костных кризов (например, при болезни Гоше I типа или серповидноклеточной анемии), напоминающую дебют острого гематогенного остеомиелита. При медуллярных остеонекрозах боли также могут носить хронический ноющий характер. Болевой синдром при остеонекрозе усиливается в ночное время, плохо купируется нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), а при костных кризах требует наркотического обезболивания. Клинические проявления медуллярных остеонекрозов, как правило, имеют обратное развитие в течение 3—6 месяцев. Хирургическое лечение в этом случае не требуется, напротив, хирургическое вмешательство на очаге остеонекроза у гематологических больных чревато развитием послеоперационного остеомиелита. Однажды сформировавшись, очаги медуллярных остеонекрозов сохраняются пожизненно и выявляются при лучевых методах исследования, сохраняя свои форму и размер.

Остеонекрозы эпифизов длинных трубчатых костей, как правило, имеют острое начало, выраженный болевой синдром и ограничение функции вовлеченного сустава. Болевой синдром усиливается в ночное время, плохо купируется НПВС. Начальная стадия остеонекроза эпифиза может продолжаться 3—6 месяцев и иметь в своем исходе либо обратное развитие при небольших по объему очагах остеонекрозов, либо привести к вторичному артрозу с характерной для него клинической картиной.

Инструментальная диагностика

Наиболее достоверно определить наличие остеонекроза, а также его стадию и давность процесса позволяет МРТ костей и суставов. На более поздних стадиях — 6—12 недель от начала заболевания — выявить остеонекроз возможно при рентгенографии и КТ костей по характерному признаку — наличию географической формы тонкой линии остеоэктоза, которая формируется при прорастании костной ткани из неповрежденного участка в очаг остеоэктоза. При секвестрировании выявляется полоска просветления по форме очага. Рентгенография и КТ костей и суставов используются также при планировании оперативных вмешательств на поздних стадиях остеоэктоза при развитии деформации суставного отдела длинной трубчатой кости.

Дополнить инструментальную диагностику может двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, которая позволяет выявить проявления системного остеопороза и состояние костной ткани в области установленных имплантов, если пациентам выполнялось эндопротезирование суставов.

Лабораторная диагностика

При установленном диагнозе гематологического заболевания исследования маркеров костного метаболизма [уровень кальция крови, уровень кальция суточной мочи, уровень паратиреоидного гормона, активность щелочной фосфатазы, уровни 25-ОН витамина D сыворотки, дезоксипиридинолина мочи или beta-cross laps (C-терминального белкового фрагмента) и остеокальцина сыворотки] могут помочь в определении тактики дальнейшего симптоматического лечения и назначении специфической терапии остеопороза.

Остеоэктоз головки бедренной кости

Наиболее частой локализацией остеоэктозов эпифизов костей у гематологических пациентов является головка бедренной кости.

Классификация остеоэктоза головки бедренной кости по ARCO (Association Research Circulation Osseous)

Стадия 0. Жалоб нет. Клинически без патологии. Остеоэктоз при гистологическом исследовании.

Стадия 1. Рентгенологически без патологии. При МРТ или радионуклидном исследовании (сцинтиграфия костей) — остеоэктоз.

Стадия 2. На рентгенограммах и при МРТ выявляются ранние признаки остеонекроза. Форма головки не нарушена, субхондральный симптом полумесяца отсутствует.

Подгруппы в зависимости от площади поражения суставной поверхности:

- А — менее 15%;
- В — 15–30%;
- С — более 30%.

Стадия 3. На рентгенограммах имеется симптом полумесяца, но сферичность головки сохранена.

Подгруппы в зависимости от соотношения размера полумесяца к размеру суставной поверхности:

- А — менее 15%;
- В — 15–30%;
- С — более 30%.

Стадия 4. Признаки уплощения или коллапса головки.

Подгруппы:

- А — менее 15% суставной поверхности;
- В — 15–30% суставной поверхности;
- С — более 30% суставной поверхности.

Лечение

Консервативное лечение

- Охранительный режим.
- Нормализация костного метаболизма.
- Обезболивание.

Ортопедический охранительный режим

На стадиях 0–3А АОН головки бедренной кости возможно консервативное лечение, цель которого — предотвратить импрессионный перелом и деформацию головки бедренной кости и, в конечном итоге, предупредить развитие вторичного коксартроза. Необходимо назначение ортопедического охранительного режима — ходить с опорой на костыли с нагрузкой на пораженную конечность не более 30% массы тела в течение 1 года.

Нормализация костного метаболизма

Фармакотерапия, направленная на нормализацию нарушенного метаболизма костной ткани, назначается индивидуально по результатам лабораторного исследования костного метаболизма. Используются препараты базовой терапии остеопороза — альфакальцидол и препара-

ты кальция. Начальные дозы препаратов кальция и альфакальцидола (базисная терапия) при остеонекрозе в зависимости от исходного уровня кальция крови представлены в табл. 1.

Таблица 1. Базисная терапия препаратами кальция и альфакальцидола при остеонекрозе

Исходный уровень кальция крови	Доза альфакальцидола	Доза препаратов кальция
2,35 ммоль/л и выше	0,5—0,75 мкг ежедневно в течение 3 месяцев с контролем уровня кальция крови каждые 3 месяца в течение 1 года для коррекции дозы препарата	С 1-го дня лечения оссеин-гидроксиапатитный комплекс, по 1 таблетке 2 раза в день, или препарат кальция, 500—1000 мг в сутки в течение всего периода лечения
2,0—2,30 ммоль/л	0,75—1,0 мкг ежедневно в течение 3 месяцев с контролем уровня кальция крови каждые 3 месяца в течение всего периода лечения	С 1-го дня лечения оссеин-гидроксиапатитный комплекс, по 2 таблетки 2 раза в день в первые 3 месяца, далее по 1 таблетке 2 раза в день, или препарат кальция, 500—1000 мг в течение всего периода лечения

При повышении уровня маркеров костной резорбции назначается противорезорбтивная терапия золендроновой кислотой либо ибандроновой кислотой (бисфосфонаты) или деносуабом (ингибитор лиганда рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF-κB—RUNKL). У гематологического пациента схемы базовой и противорезорбтивной терапии могут меняться в зависимости от типа нозологии. Так, при активной множественной миеломе противорезорбтивная терапия золендроновой кислотой назначается в максимальных дозах, 4 мг 1 раз в месяц, а для лечения системного остеопороза в условиях меньшей активности процессов костной резорбции достаточно 5 мг золендроновой кислоты 1 раз в год.

Ибандроновую кислоту с кратностью введения 3 мг в/в болюсно 1 раз в 3 месяца рекомендуется рассматривать как возможный антирезорбтивный препарат для пациентов с асептическим некрозом костей в течение всего периода лечения. Возможен пероральный прием препарата.

Деносуаб, 60 мг 1 раз в 6 месяцев, в качестве антирезорбтивного препарата для лечения остеонекроза рекомендуется пациентам, у которых ограничена возможность применения бисфосфонатов в связи с нарушением азотовыделительной функции почек, а также при неэффективности используемых бисфосфонатов в течение всего периода лечения. Для поддержания кальциевого гомеостаза во время терапии деносуабом следует принимать препараты кальция и витамина D3 при отсутствии гиперкальциемии.

Во время терапии бисфосфонатами требуется мониторинг уровней мочевины, креатинина, электролитов, коррекция дозировки в зависимости от функции почек.

Обезболивание

При развитии патологического процесса по типу костного криза в течение нескольких дней рекомендуется назначение наркотических анальгетиков. Далее назначаются НПВС с учетом особенностей гематологической патологии. Так, НПВС противопоказаны пациентам с множественной миеломой, тромбоцитопениями, болезнью гемофилией. При сохранной функции печени обезболивание может проводиться парацетамолом, не более 4 г в сутки.

Хирургическое лечение

Начиная со стадии 3В консервативное лечение малоэффективно. Этим пациентам показано хирургическое лечение в объеме тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Иные варианты оперативного лечения, как ресурфейсинг головки бедра, остеоперфорация (туннелизация) и пластика васкуляризованными трансплантатами, у гематологических пациентов увеличивают риски послеоперационных осложнений и не могут быть рекомендованы. Оперативное лечение выполняется в плановом порядке после достижения стойкой ремиссии гематологического заболевания.

Обеспечение гемостаза и периоперационный период при эндопротезировании суставов у гематологических пациентов

Иммунные тромбоцитопении

У пациентов с иммунной тромбоцитопенией в предоперационном периоде в обязательном порядке определяется количество тромбоцитов не только при аппаратном счете, но и при микроскопии в мазке крови. Для исключения ЭДТА-ассоциированной тромбоцитопении забор образцов крови производится в пробирку с цитратом. При количестве тромбоцитов менее $90 \times 10^9/\text{л}$ требуется проведение предоперационной подготовки — пульс-терапия метилпреднизолоном, назначение агонистов рецепторов тромбопоэтина. При наличии показаний выполняется спленэктомия. Обезболивание во время операции — общий наркоз, противопоказана спинально-эпидуральная анестезия. Для угнетения фибринолиза назначается транексамовая кислота в стандартных дозах. Трансфузии тромбоцитов пациентам с иммунной тромбоцитопенией, как правило, не требуется, напротив, переливание тромбоцитов может быть неэффективным.

Неиммунные тромбоцитопении

После определения количества тромбоцитов при микроскопии в мазке крови решается вопрос о необходимости заместительной трансфузионной терапии тромбоконцентратом. В предоперационном периоде требуется дополнительная оценка гемостаза посредством тромбоэластографии, выполняется развернутая коагулограмма (АЧТВ, протромбин, тромбиновое время, фибриноген, агрегация тромбоцитов, определение D-димера, антитромбина III). Трансфузии тромбоцитов проводятся при снижении их количества до менее чем $50 \times 10^9/\text{л}$; целевое количество тромбоцитов во время операции и в раннем послеоперационном периоде — $90\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$.

Профилактика тромботических осложнений проводится при количестве тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$.

Болезнь Гоше I типа

У пациентов с болезнью Гоше I типа плановое эндопротезирование суставов выполняется не ранее чем через 2 года с момента начала заместительной ферментной терапии. В противном случае повышается риск интенсивного кровотечения во время операции и в раннем послеоперационном периоде, ранней нестабильности имплантов и периимплантной инфекции.

Множественная миелома

При множественной миеломе оперативное лечение может сопровождаться высоким риском инфекционных и тромботических осложнений. Оперативное лечение выполняется в плановом порядке при стойкой ремиссии заболевания. Во время операции и раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать нефротоксическое действие НПВС, некоторых антибиотиков (ванкомицин, гентамицин), чтобы избежать развития острой почечной недостаточности. В послеоперационном периоде показана ранняя активизация пациентов для профилактики тромботических и инфекционных осложнений. Назначение профилактических доз низкомолекулярных гепаринов проводится по схемам, принятым в общей практике. Замечено, что в случаях развития прогрессии множественной миеломы мягкотканый компонент нередко развивается в зоне выполненного ранее эндопротезирования.

Серповидноклеточная анемия

При серповидноклеточной анемии требуется специальная предоперационная подготовка, направленная на профилактику ишемических кризов и инфекционных осложнений:

- обменные трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови в предоперационном периоде; цель — достигнуть снижения уровня HbS менее 35%;

- пролонгированная антибактериальная терапия;
- температурный режим в операционной 26—28 °С;
- подогрев операционного стола и инфузионных растворов;
- назначение низкомолекулярных гепаринов при подготовке к операции и в послеоперационном периоде;
- профилактика гипоксемии.

В остальных случаях при отсутствии грубой патологии гемостаза используется общепринятый подход в обеспечении периоперационного периода.

Тип эндопротеза

Выбор типа эндопротеза и способа фиксации его компонентов зависит от ряда факторов: возраст, прогноз по основному заболеванию, состояние костной ткани. Молодым пациентам с благоприятным прогнозом показано бесцементное эндопротезирование с использованием пар трения с наилучшими трибологическими характеристиками (например, керамика с керамикой или керамика с высокомолекулярным перекрестносвязанным полиэтиленом), а также укороченных бедренных компонентов в расчете на последующие ревизии.

Послеоперационная профилактика остеопороза

В послеоперационном периоде в течение года проводится фармакотерапия остеопороза, направленная на нормализацию нарушенного метаболизма костной ткани, описанная выше.

Литература

1. Торгашин А. Н., Родионова С. С., Шумский А. А. и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология 2020; 58(6):637—645. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-637-645.
2. Ильиных Е. В., Барскова В. Г., Лидов П. И. и др. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез. Современная ревматология 2013; 7(1):17—24.
3. Миронов С. П., Родионова С. С., Шумский А. А. Фармакологическая терапия ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости. Медицинская технология ФС № 2011/250, 22.08.2011, ФГУ ЦИТО им. Н. Н. Приорова.
4. Шумский А. А. Диагностика и фармакологическая терапия ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015.
5. Gulati Y, Sharma Mr, Bharti B. et al. Short term results of cementless total hip arthroplasty in siklers. Indian J Orthop 2015; 49(4):447—451.

Глава 14.

Диагностика и лечение патологических переломов у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Патологический перелом — это перелом, который возникает на фоне структурных и количественных изменений костной ткани, снижающих ее прочность. Патологический перелом возникает при низкоэнергетической травме или спонтанно, по классификации МКБ-10 кодируется М80.0—М80.9.

У гематологических больных перелом кости может возникнуть в результате травмы, как и у остальных людей в популяции. Эти случаи требуют стандартного ортопедического подхода с учетом патологии тромбоцитарного и плазменного гемостаза либо других состояний, которые могут иметь место у гематологического пациента. Однако у гематологического пациента также могут развиваться переломы на фоне изменений в костной ткани, патогенетически связанных с гематологической патологией или терапией гематологического заболевания (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1). Патологический процесс, приводящий к перелому кости, при гематологических заболеваниях должен иметь либо высокую остеолитическую активность, как при множественной миеломе (ММ), либо длительное воздействие, как у пациентов с наследственными заболеваниями (гемофилия, болезнь Гоше I типа) или

на фоне длительной терапии глюкокортикоидами. Для пациентов с острыми гематологическими заболеваниями патологические переломы, как правило, не типичны либо они патогенетически не связаны с гематологическим заболеванием, как, например, перелом на фоне системного остеопороза у пожилой пациентки с миелопролиферативным заболеванием.

Возникновение патологических переломов наиболее характерно для следующих гематологических нозологий:

- ММ;
- плазмочитома (с поражением кости);
- лимфомы костей;
- иммунные цитопении, на фоне стероидного остеопороза;
- болезнь Гоше I типа;
- гемофилия.

Множественная миелома

ММ — одна из самых частых онкогематологических нозологий и самая частая, протекающая с вовлечением костной ткани и ее разрушением. На момент диагностики ММ очаги в костях присутствуют у 80% больных. Частота патологических переломов достигает 26%. Нередко патологический перелом является первым клиническим проявлением заболевания.

Костная патология при ММ определяется повышенной резорбцией костной ткани активированными остеокластами при подавлении функции остеобластов. Активация остеокластов при ММ связана с дисбалансом RANK-лиганда и остеопротегерина, в то время как дисфункция остеобластов при ММ опосредована Dkk-1; активин А также вовлечен в патогенез потери костной массы при ММ. Новые таргетные препараты, такие как ВНQ-880 (Dkk-1), сотатерцепт (активин А) в комбинации с ингибиторами протеасом, находятся на стадии клинических исследований, и их результаты могут стать ключом к решению проблемы потери костной массы при ММ.

При ММ патологические переломы возникают как в зоне локализации мягкотканного компонента опухоли, так и в других костях скелета, преимущественно в телах позвонков и плоских костях, вследствие системного действия опухоли и стероидного остеопороза, развивающегося на фоне длительной терапии большими дозами глюкокортикоидов. Особенно высок риск развития патологического перелома у пациентов ММ, находящихся на программном гемодиализе. У этих пациентов к факторам, повреждающим костную ткань при ММ, добавляется нарушение обмена кальция и вторичный гиперпаратиреоз.

Иммунные цитопении на фоне длительного приема глюкокортикоидов

У пациентов с иммунной тромбоцитопенией, реже с апластической анемией, длительно получающих глюкокортикоиды, развивается стероидный остеопороз, который определяет высокий риск развития так называемых переломов-маркеров, встречающихся при тяжелом системном остеопорозе: переломы тел позвонков, переломы проксимального отдела бедренной и плечевой костей, переломы дистального метаэпифиза лучевой кости, переломы боковых масс крестца.

Болезнь Гоше I типа

При тяжелом течении болезни Гоше I типа развивается поражение костей, обусловленное инфильтрацией костного мозга активированными тканевыми макрофагами (клетками Гоше), что приводит к повышению остеолитической активности остеокластов, дисциркуляторным изменениям в костной ткани вследствие повышения внутрикостного давления. Костные проявления болезни Гоше I типа у 28% больных имеют тяжелую и сверхтяжелую степень выраженности, приводят к деформации костей, множественным патологическим переломам.

Гемофилия

У больных гемофилией можно выделить три группы переломов:

1. Переломы, возникшие в результате тяжелой травмы.
2. Переломы в результате травмы, тяжесть которой не соответствует полученному повреждению. В этом случае основным предрасполагающим фактором является гемофилическая артропатия, сопровождающаяся тугоподвижностью, околосуставным остеопорозом и повышенной ломкостью костей в околосуставной зоне.
3. Переломы в тех зонах кости, которые подверглись структурным изменениям вследствие поднадкостничных кровоизлияний и воздействия гемофилической псевдоопухоли.

Клиническая картина

Для каждого из указанных выше гематологических заболеваний характерна своя типичная локализация переломов и особенная клиническая картина.

Множественная миелома

Перелом на уровне *диафиза длинной трубчатой кости*. При ММ характерна локализация патологических очагов с мягкотканым компонентом опухоли в бедренной и плечевой костях. Значительно реже встречаются поражения костей предплечья и голени. Патологический перелом возникает спонтанно, на фоне минимальной травмы или без нее. При *переломе бедренной кости* быстро происходит утяжеление состояния больного вследствие жировой эмболии, потери опороспособности конечности, иммобилизации пациента, прогрессировании гиперкоагуляционных нарушений, развитии пневмонии. *Переломы плечевой кости* не сопровождаются резким утяжелением состояния пациента, однако могут приводить к тяжелой нейропатии лучевого нерва и других нервов плечевого сплетения. Качество жизни и способность к самообслуживанию резко снижаются.

Патологические *переломы ребер и грудины* часто носят многоочаговый характер. Сопровождаются выраженным болевым синдромом, препятствующим нормальной легочной вентиляции. Осложняются гиповентиляционными расстройствами, пневмонией.

Поражение околосуставных отделов костей мягкотканым компонентом ММ с патологическим переломом имеет постепенное развитие, когда у врача есть запас времени для наблюдения и выработки тактики ортопедического лечения. Пациент сохраняет достаточный уровень активности, а риск гиподинамических осложнений значительно ниже, чем при переломе диафиза трубчатой кости. Клинически проявляется болевым синдромом, нарушением функции прилегающего сустава. Внешне определяется опухолевидное образование в области сустава, часто присутствует патологическая подвижность.

Патологические *переломы позвонков* проявляются болевым синдромом, который зачастую предшествует клинической картине компрессии спинного мозга. Выделяют следующие варианты дорзалгии при ММ:

- «биологическая боль» — локальная спондиалгия, имеющая жгучий, распирающий или сжимающий оттенок, усиливается ночью и в утренние часы, связана с воздействием опухоли в области деструкции позвонка;
- «механическая боль» — обостряется при движении и купируется в покое, связана с нестабильностью пораженного сегмента, остеолитической деформацией позвонков;
- корешковая боль, связана с компрессией корешка спинномозгового нерва, отличается наличием иррадиации.

Нижний парапарез на фоне патологического перелома позвонка может быть как первым клиническим проявлением ММ, так и развиваться

в процессе лечения из-за прогрессии кифотической деформации и стеноза спинномозгового канала костным фрагментом.

При распространенном поражении тел позвонков пациенты уменьшаются в росте, формируется кифотическая деформация грудного отдела позвоночника.

Иммунные цитопении

Стероидный остеопороз у пациентов с иммунной тромбоцитопенией приводит к возникновению типичных остеопорозных переломов, возникающих вследствие низкоэнергетической травмы: компрессионные переломы тел позвонков, переломы шейки бедра, переломы шейки плечевой кости, переломы лучевой кости в типичном месте, переломы боковых масс крестца. Клиническая картина зависит от локализации перелома. В отличие от ММ переломы тел позвонков у пациентов со стероидным остеопорозом, как правило, не приводят к развитию неврологических осложнений.

Болезнь Гоше I типа

При болезни Гоше I типа патологические переломы возникают на фоне тяжелых структурно-анатомических изменений в длинных трубчатых костях, проявляющихся истончением кортикального слоя, колбовидными вздутиями кости. Переломы длинных трубчатых костей возникают на уровне диафизов или метадиафизов вследствие минимальной травмы. Переломы бедра и костей голени сопровождаются потерей опороспособности конечности, инвалидизацией пациента. Замечено, что у пациентов с болезнью Гоше I типа редко развиваются тяжелые гиподинамические расстройства внутренних органов. Пациенты могут быть годами прикованы к постели, сохраняя нормальную легочную функцию, нормальную гемодинамику и хорошую способность к реабилитации после хирургической стабилизации перелома.

Гемофилия

Для переломов, встречающихся у больных гемофилией, характерно наличие типичных локализаций, схожести по типу переломов, несоответствие травмирующей силы причиненному повреждению, преобладание конструкционного типа разрушения кости.

Типичными являются переломы метафизарных отделов трубчатых костей. Они возникают во время избыточных движений в тугоподвижных суставах на фоне гемофилической артропатии, имеют сгибательно-разгибательный механизм травмы. Линия перелома часто распространяется из метафизарной зоны на диафиз кости. Эти переломы ни-

когда не распространяются на суставную поверхность кости, всегда оставаясь внесуставными.

Большинство переломов у больных гемофилией имеют определенную схожесть рентгенологической картины. Это связано с характерными структурно-функциональными изменениями, развивающимися при гемофилической артропатии. У разных больных со схожей суставной патологией травмирующие силы концентрируются в аналогичных участках кости, что приводит к возникновению близких по структуре переломов. Так, из всех переломов суставных концов длинных трубчатых костей порядка 80% составляют переломы типа А1—3 по классификации ассоциации остеосинтеза, а диафизарные переломы на 72% представлены простыми переломами типа А1—3. При гемофилии редко возникают типичные для системного остеопороза так называемые переломы-маркеры — компрессионный перелом тела позвонка, перелом лучевой кости в типичном месте, перелом шейки плечевой кости, перелом боковых масс крестца. Возникновение перелома проксимального отдела бедренной кости при гемофилии, вероятно, связано с околосуставным остеопорозом, сопровождающим гемофилическую артропатию тазобедренного сустава.

Переломы в тех зонах кости, которые подверглись структурным изменениям вследствие поднадкостничных кровоизлияний или воздействия гемофилической псевдоопухли, могут локализоваться в различных отделах конечностей — от бедренной кости до пяточной, плюсневых и пястных костей. Эти редкие в настоящее время осложнения развиваются у пациентов, не получающих заместительную гемостатическую терапию основного заболевания.

Инструментальная диагностика

Основной метод инструментальной диагностики при возникновении перелома — рентгенография поврежденного отдела кости не менее чем в двух проекциях с захватом выше- и нижележащих суставов.

1. Компьютерная томография (КТ) является основным методом диагностики при переломах позвонков, ребер, грудины, лопатки и костей таза и дополнительным методом исследования при переломах костей конечностей. У пациентов с ММ целесообразно выполнить низкодозную КТ всего тела для выявления максимального количества патологических очагов.
2. Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана при патологических переломах с мягкотканым компонентом опухоли при ММ, у пациентов с болезнью Гоше I типа для оценки степени инфильтрации костного мозга, при переломах позвонков для оценки

степени вовлечения в патологический процесс спинного мозга и его корешков.

3. Рентгеновская двухэнергетическая денситометрия (DEXA) используется для подтверждения диагноза остеопороза при низкоэнергетических переломах у лиц молодого и среднего возраста (до 50 лет) с применением Z-критерия. Стандартные сегменты скелета для DEXA — L1-4, шейка бедра, нижняя треть лучевой кости. У лиц старше 50 лет DEXA не является обязательной для диагностики остеопороза при наличии переломов — маркеров остеопороза.

Лабораторная диагностика

При установленном диагнозе гематологического заболевания исследования маркеров костного метаболизма [уровень кальция крови, уровень кальция суточной мочи, уровень паратиреоидного гормона, активность щелочной фосфатазы, уровни 25-ОН витамина D сыворотки, дезоксипиридинолина мочи или beta-cross laps (C-терминального белкового фрагмента) и остеокальцина сыворотки] могут помочь в определении тактики дальнейшего симптоматического лечения и назначении специфической терапии остеопороза.

Лечение

Консервативное лечение

При гемофилии, при тромбоцитопении менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и некоторых других нарушениях гемостаза лечение переломов начинают с назначения заместительной гемостатической терапии. При гемофилии — препаратами соответствующих факторов свертывания, у пациентов с тромбоцитопенией — тромбоконцентратом.

Неосложненный компрессионный патологический перелом тела позвонка

Лечение заключается купировании болевого синдрома. Применяют наркотические анальгетики, парацетамол, НПВС. Последние противопоказаны при ММ, имеют ограниченное применение при гемофилии и тромбоцитопениях. Постельный режим не более 3 дней с последующей вертикализацией в корсете и отдыхом в постели в течение дня каждые 2—3 часа. Ношение корсета в течение всего дня не приводит к атрофии мышц при условии ходьбы не менее 1,5—2 часов в день и ЛФК без осевой нагрузки. При ходьбе используются костыли или ходунки.

Используют корсеты:

- при множественных переломах тел позвонков — BAUERFEIND SofTec Dorso (Th8-L5), SofTec Lumbo (L1-L5), ORLETT HEB-999 (Th6-L5), LSO-991 (Th6-S3), LSO-981 (Th 10-S3);
- при единичных переломах тел позвонков грудного отдела — BAUERFEIND SofTec Dorso (Th8-L5), ORLETT HEB-997 (Th6-L5), HEB-999 (Th6-L5), LSO-991 (Th6-S3), TLSO-251 (F) (Th 3-L5);
- при единичных переломах тел позвонков поясничного отдела — BAUERFEIND SofTec Dorso (Th11-L5), SofTec Lumbo (L1-L5), ORLETT HEB-997 (Th6-L5), HEB-999 (Th6-L5), LSO-981 (Th 10-S3), DLSS-4000 (F) (Th12-S3), LSS-114 (Th12-S3).

Контроль КТ через 3, 6 и 12 месяцев.

Патологический перелом дистального метаэпифиза лучевой кости на фоне стероидного остеопороза

При стабильных переломах — репозиция с иммобилизацией в лонгете на 6 недель.

Консервативное лечение позволяет достичь функционального результата через 12 месяцев, сравнимого с хирургическим методом лечения (данные метаанализа). Рентгенологический контроль проводится на сроках 6 и 12 недель.

Показания к операции:

- укорочение лучевой кости более 3 мм;
- угол тыльного смещения (перелом Коллеса) более 10°;
- нестабильность лучелоктевого сочленения;
- компрессионно-ишемическая нейропатия срединного нерва.

Неосложненный патологический перелом диафиза и проксимального отдела плечевой кости

Переломы шейки плеча без смещения, с минимальным смещением, вколоченные переломы, переломы с небольшим количеством фрагментов в 80—85% случаев поддаются консервативному лечению — функциональная иммобилизация в течение 10 дней, ранняя функциональная нагрузка, ортезы, например, ORLETT AS — 302, SI — 301, 311, SA-209.

Рентгенологический контроль через 6 и 12 недель.

Переломы диафиза плечевой кости — иммобилизация гипсовой повязкой или в ортезе, например ORLETT AS — 302, SI — 301, 311, до полной консолидации перелома. Рентгенологический контроль через 6 и 12 недель.

Переломы грудины и ребер

Лечение заключается в обезболивании, дыхательной гимнастике с целью профилактики пневмонии.

Патологические переломы боковых масс крестца

Обезболивание. Постельный режим не более 3 дней до купирования болевого синдрома с последующей вертикализацией и отдыхом в постели в течение дня каждые 2—3 часа. Ходьба с опорой на ходунки или костыли.

КТ-контроль через 6 и 12 недель.

Вколоченные надмышцелковые переломы бедра у больных гемофилией

Иммобилизация в гипсовой повязке до консолидации перелома.

Рентгенологический контроль через 6 и 12 недель.

Нормализация нарушенного метаболизма костной ткани

Фармакотерапия, направленная на нормализацию нарушенного метаболизма костной ткани, назначается индивидуально по результатам лабораторного исследования костного метаболизма. Используются препараты базовой терапии остеопороза — альфакальцидол и препараты кальция. Начальные дозы препаратов кальция и альфакальцидола (базисная терапия) при остеонекрозе, в зависимости от исходного уровня кальция крови, представлены в табл. 1 в разд. «Профилактика, диагностика и лечение асептических остеонекрозов у гематологических пациентов»; противорезорбтивная терапия — см. в разд. «Препараты, улучшающие метаболизм костной ткани у пациентов с остеодеструкциями».

Хирургическое лечение

Показания и тактика хирургического лечения переломов зависят от локализации перелома, гематологического заболевания и его стадии, состояния пациента.

Нестабильный перелом позвонка (тип В) без компрессии спинного мозга

При неэффективности консервативного лечения либо угрозе развития неврологических осложнений показана стабилизирующая операция.

При ММ возможно выполнение чрескожной вертебропластики — наиболее частого вмешательства на позвоночнике при ММ.

Недостатки чрескожной вертебропластики при ММ:

- вытекание цемента за пределы позвонка;
- неустранение деформации позвонка;
- риск серьезных осложнений (фораминальные экстравазаты, эпи- и субдуральные экстравазаты, легочная и церебральная эмболия, перфорация сердца, летальный исход).

Если позволяет качество кости выше- и нижележащих позвонков при нестабильных переломах, показана задняя стабилизация транспедикулярной стабилизирующей системой, которая может быть установлена как традиционным, так и чрескожным способом. В случае, если пациент перенес лучевую терапию на область нестабильного патологического перелома, оперативное лечение не противопоказано.

Патологический перелом позвонка с компрессией спинного мозга или его корешков (тип С)

Показана декомпрессивно-стабилизирующая операция. Задняя декомпрессия (ляминэктомия) с задней стабилизацией транспедикулярной или крючковой системой проводится на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника.

Передняя декомпрессия (корпорэктомия) с установкой пластин, сетчатых имплантатов и костной пластикой при наличии показаний может быть выполнена на всех отделах позвоночника.

Учитывая высокую химио- и радиочувствительность ММ, возможно частичное удаление опухолевых масс.

Внутрисуставные переломы проксимального отдела бедренной кости

Выполняется тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Чрезвертельные, подвертельные, диафизарные, надмыщелковые переломы бедренной кости

Выполняется закрытая репозиция под рентгенологическим контролем с малоинвазивным блокируемым интрамедуллярным остеосинтезом соответствующей перелому конструкции. При наличии очага мягкотканного компонента ММ его удаление не требуется. Штифт проводится непосредственно через мягкотканый компонент ММ, армируя кость и позволяя быстро вертикализировать и активизировать пациента.

Переломы плечевой кости

Показания к операции определяются видом перелома по классификации Нира (Neer, 1970):

- тип 2 — бугорок со смещением — канюлированные винты, динамическая проволоочная петля, специализированные пластины;

- тип 2, тип 3 — хирургическая шейка со смещением — закрытая репозиция, блокируемый интрамедуллярный остеосинтез;
- тип 4 — многооскольчатые без вывиха — открытая репозиция + пластины с блокировкой винтов, блокируемый интрамедуллярный остеосинтез, гемипротез плечевого сустава (травматологический), реверсивный эндопротез;
- тип 4 — с вывихом — гемипротез плечевого сустава (травматологический), реверсивный эндопротез;
- осложненные переломы диафиза плечевой кости — ревизия лучевого нерва, блокируемый интрамедуллярный остеосинтез;
- двусторонние переломы диафиза плечевой кости либо необходимость ранней реабилитации пациента — закрытая репозиция перелома под рентгенологическим контролем, блокируемый интрамедуллярный остеосинтез.

При наличии очага мягкотканного компонента ММ его удаления не требуется. Штифт проводится непосредственно через мягкотканый компонент ММ. Локальная лучевая терапия может проводиться после заживления послеоперационной раны. При планировании лучевой терапии в послеоперационном периоде предпочтительно использование имплантатов из титановых сплавов.

Поражение околосуставных отделов костей мягкотканым компонентом множественной миеломы с патологическим переломом

Эффективная химиотерапия и локальная лучевая терапия позволяет значительно уменьшить объем мягкотканного компонента. Нередко наблюдается частичное восстановление поврежденных костных структур, что позволяет ограничить радикальность оперативного вмешательства. Это особенно важно при вовлечении в патологический процесс подвздошной кости и вертлужной впадины. Восстановление костных структур таза после лучевой и химиотерапии позволяет использовать стандартные ортопедические имплантаты при необходимости эндопротезирования тазобедренного сустава.

При разрушении мягкотканым компонентом ММ суставного конца длинной трубчатой кости выполняется его резекция в пределах здоровых тканей с замещением дефекта онкологическим эндопротезом соответствующего сустава.

Проведенная ранее локальная лучевая терапия не является противопоказанием к оперативному лечению при сохранности кожного покрова в зоне оперативного вмешательства.

В послеоперационном периоде в течение года проводится фармакотерапия остеопороза, описанная выше.

Обеспечение гемостаза и периоперационный период при эндопротезировании суставов

При выборе хирургической тактики лечения переломов у гематологических пациентов учреждение должно быть в полной мере обеспечено трансфузионными средами для проведения заместительной гемоконпонентной терапии (тромбоконцентрат, СЗП, криопреципитат, эритроцитсодержащие среды). В резерве необходимо иметь препараты рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII [эптаког альфа (активированный)], препараты протромбинового комплекса.

Необходимо предусмотреть возможность круглосуточного лабораторного мониторинга системы гемостаза — общий анализ крови, коагулограмма, тромбоэластография.

При хирургических вмешательствах у больных гемофилией пациент должен быть обеспечен необходимым количеством концентратов факторов свертывания крови — фактор VIII при гемофилии А, фактор IX при гемофилии В, препараты шунтирующего механизма действия [эптаког альфа (активированный), антиингибиторный коагулянтный комплекс] при наличии ингибитора факторов свертывания крови.

При наличии у пациента патологии гемостаза обезболивание во время операции — общий наркоз. Спинально-эпидуральная анестезия противопоказана.

Иммунные тромбоцитопении

У пациентов с иммунной тромбоцитопенией в предоперационном периоде в обязательном порядке определяется количество тромбоцитов с подсчетом при микроскопии мазка крови. Для исключения ЭДТА-ассоциированной тромбоцитопении забор образцов крови производится в пробирку с цитратом. При количестве тромбоцитов менее $90 \times 10^9/\text{л}$ требуется проведение предоперационной подготовки — пульс-терапия метилпреднизолоном, назначение агонистов тромбопоэтина. Обезболивание во время операции — общий наркоз. Для угнетения фибринолиза и уменьшения кровопотери назначается антифибринолитический препарат (транексамовая кислота в стандартных дозах). Трансфузии концентрата тромбоцитов пациентам с иммунной тромбоцитопенией, как правило, не требуется, однако при тяжелой кровопотере возможны трансфузии тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы, а также по показаниям — применение в дальнейшем внутривенного иммуноглобулина, глюкокортикоидов, агонистов тромбопоэтина.

Неиммунные тромбоцитопении

После определения количества тромбоцитов с подсчетом при микроскопии мазка крови решается вопрос о необходимости заместительной трансфузионной терапии тромбоконцентратом. В предоперационном периоде требуется дополнительная оценка гемостаза посредством тромбоэластографии, выполняется развернутая коагулограмма с определением содержания D-димера и антитромбина III. Трансфузии тромбоцитов проводятся при снижении их количества менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Целевое количество тромбоцитов во время операции и в раннем послеоперационном периоде — $90\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$. Профилактика тромботических осложнений проводится при количестве тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$.

Болезнь Гоше I типа

Геморрагические осложнения можно ожидать у больных, не получавших ранее заместительную ферментную терапию либо получающих ее непродолжительное время. Риски кровотечения связаны с тромбоцитопенией, снижением уровня витамин-К-зависимых факторов свертывания крови и другой патологией гемостаза, наблюдаемой у нелеченых пациентов (антифосфолипидный синдром и т. п.). Риск развития геморрагических осложнений в периоперационном периоде у пациентов, длительно получающих заместительную ферментную терапию, как правило, невелик.

Гемофилия

Проводится заместительная гемостатическая терапия препаратами факторов свертывания крови. Контроль эффективности терапии определяется посредством нормализации активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), повышения уровня дефицитного фактора до нормальных значений.

При введении в дозе 1 МЕ/кг активность фактора VIII повышается в среднем на 2%. Расчет дозы концентрата фактора VIII проводится следующим образом:

$$\text{Доза (МЕ)} = \text{масса тела (кг)} \times (\text{требуемая активность} - \text{базальная активность}) \times 0,5.$$

Гемостатическое обеспечение периоперационного периода при гемофилии А:

- Нагрузочная доза в объеме $50\text{--}60$ МЕ/кг фактора VIII вводится за $20\text{--}30$ минут до операции, эффективность гемостаза подтверждается посредством определения АЧТВ и активности фактора VIII, выполненного через $10\text{--}15$ минут после введения нагрузочной дозы.

Для экстренного контроля эффективности терапии допустимо определение АЧТВ или проведение тромбоэластографии (необходимо получить нормальные или субнормальные значения), однако данные этих тестов не позволяют дифференцировать значения активности выше 40—50%.

- Половина нагрузочной дозы вводится сразу после окончания операции либо каждые 4 часа, если операция не закончена.
- Далее после введения нагрузочной дозы фактор VIII вводится каждые 8—12 часов в дозе, рассчитанной по формуле так, чтобы уровень фактора в крови пациента поддерживался на уровне 100—120% в течение первых 3 суток после операции. Активность фактора VIII определяется ежедневно с последующей коррекцией доз вводимого дефицитного фактора.
- С 4-х по 7-е сутки после операции фактор VIII вводится каждые 12 часов из расчета, чтобы уровень фактора в крови пациента поддерживался на уровне 60—80%.
- С 8-х по 14 сутки после операции фактор VIII вводится каждые 12—24 часа из расчета, чтобы уровень фактора в крови пациента поддерживался на уровне 40—60%.
- Далее в течение 6—12 месяцев проводится профилактическая заместительная терапия препаратами фактора VIII, 35 МЕ/кг каждые 48—72 часа.

При введении в дозе 1 МЕ/кг активность фактора IX повышается в среднем на 1%. Расчет дозы концентрата фактора IX проводится следующим образом:

$$\text{Доза (МЕ)} = \text{масса тела (кг)} \times (\text{требуемая активность} - \text{базальная активность}).$$

Гемостатическое обеспечение периоперационного периода при гемофилии В:

- Нагрузочная доза 100—120 МЕ/кг фактора IX вводится за 40—60 минут до операции, эффективность гемостаза подтверждается посредством определения АЧТВ и активности фактора IX, выполненного через 30—40 минут после введения нагрузочной дозы.
- Треть нагрузочной дозы вводится сразу после окончания операции либо каждые 4 часа, если операция не закончена.
- Через 12—24 часа после нагрузочной дозы фактор IX вводится в расчетной дозе по формуле, чтобы уровень фактора был не менее 100—120% (в зависимости от тяжести перенесенной операции и эффективности гемостаза) и далее каждые 12—24 часа в течение первых 3 суток после операции. Активность фактора IX определяется ежедневно с последующей коррекцией доз вводимого дефицитного фактора.

- С 4-х по 7-е сутки после операции препарат фактора IX вводится каждые 24 часа из расчета, чтобы уровень фактора в крови пациента поддерживался на уровне 60—80%.
- С 8-х по 14-е сутки после операции препарат фактора IX вводится каждые 12—24 часа из расчета, чтобы уровень фактора в крови пациента поддерживался на уровне 40—60%.
- Далее в течение 6—12 месяцев проводится профилактическая заместительная терапия препаратами фактора IX, 25—40 МЕ/кг каждые 72 часа.

При проведении гемостатической терапии эптаког альфа (активированный) (rFVIIa) вводится непосредственно перед оперативным вмешательством за 15—20 минут в дозе 110—120 мкг/кг каждые 2 часа. После окончания оперативного вмешательства эптаког альфа вводится каждые 2 часа в дозе 90—120 мкг/кг каждые 2 часа в течение 2 суток с последующим увеличением интервалов между введениями. Интенсивная гемостатическая терапия эптакогом альфа проводится не менее 14 дней после операции. Далее в течение 6—12 месяцев проводится профилактическая гемостатическая терапия препаратами с шунтирующими механизмами действия.

При проведении гемостатической терапии антиингибиторным коагулянтным комплексом препарат вводится непосредственно перед оперативным вмешательством в дозе 60—100 МЕ/кг. При необходимости в конце оперативного вмешательства антиингибиторный коагулянтный комплекс вводится в дозе 40—50 МЕ/кг. Далее антиингибиторный коагулянтный комплекс вводится в дозе 60—100 МЕ каждые 8—12 часов в зависимости от тяжести состояния пациента в течение 2—3 дней после операции. Однако суточная доза антиингибиторного коагулянтного комплекса не должна превышать 200 МЕ/кг, в противном случае велик риск развития тромботических осложнений. Далее дозы антиингибиторного коагулянтного комплекса постепенно снижаются и интервалы между введениями составляют каждые 12 часов. Интенсивная гемостатическая терапия антиингибиторным коагулянтным комплексом проводится в течение 14 дней. Далее в течение 6—12 месяцев проводится профилактическая гемостатическая терапия препаратами с шунтирующими механизмами действия.

При плохом гемостатическом ответе на тот и иной препарат с шунтирующими механизмами действия возможно применение разных препаратов с шунтирующими механизмами действия с четким соблюдением доз и интервалов между введениями, а также под строгим лабораторным контролем, так как в этих случаях риск развития тромботических осложнений очень велик.

Множественная миелома

Оперативное лечение сопровождается высоким риском кровотечения. Это связано с рядом причин: хорошей васкуляризацией мягкотканного компонента опухоли, наличием у пациентов с ММ сопутствующего амилоидоза, гипокоагуляционным эффектом парапротеина. При сочетании этих факторов кровотечение может носить неконтролируемый характер и сопровождаться острой массивной кровопотерей.

В послеоперационном периоде у пациентов с ММ высок риск тромботических и инфекционных осложнений, что требует проведения профилактической антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами и продленной антибактериальной терапии. Антибактериальную терапию необходимо согласовывать с клиническим фармакологом. Если ранее не был выявлен возбудитель инфекционных осложнений, назначаются антибиотики, воздействующие на грамположительные микроорганизмы (цефазолин, ванкомицин). Если у больного ранее выявлялись инфекционные осложнения, антибактериальная терапия проводится с учетом ранее выявленного возбудителя. Во время операции и раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать нефротоксическое действие НПВС, некоторых антибиотиков (ванкомицин, гентамицин), чтобы избежать развития острой почечной недостаточности. В послеоперационном периоде показана ранняя активизация пациентов для профилактики тромботических и инфекционных осложнений. Замечено, что в случаях развития прогрессии ММ мягкотканый компонент нередко развивается в зоне установки металлоконструкции.

Литература

1. Джинджихадзе Р. С. и др. Нейрохирургические вмешательства в комплексном лечении миеломного поражения позвоночника с синдромом компрессии спинного мозга и его корешков. *Нейрохирургия* 2007; 4:20—25.
2. Лукина Е. А. Болезнь Гоше. Практическое руководство. М.: Литтера, 2014.
3. Лукина К. А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
4. Протокол ведения больных. Гемофилия. Минздрав РФ, 2006. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/protokol-vedeniya-bolnyh-gemofiliya?ysclid=lm6fdnf1-ob830848498>.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. Национальное гематологическое общество, 2018. URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/284/6abc18ec-97fe-468f-9235-8c0084874289.pdf.

6. Мамонов В. Е. Хирургическое лечение переломов костей конечностей у больных гемофилией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
7. Соловьева А. А. Характеристика и мониторинг изменений костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019.
8. Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/614_2?ysclid=lm6flkju4j185110471.
9. Lonial S (ed.). Myeloma therapy. Pursuing the plasma cell. Contemporary hematology. Totowa (NJ): Humana Press; 2008.
10. Wiedel J, Stabler S, Geraghty S, Funk S. Joint replacement surgery in hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2010.
11. Neer CS. Displaced proximal humeral fractures. Classification and evaluation. J Bone Joint Surg [Am] 1970; 52:1077.

**Сопроводительная терапия
у пациентов
с гематологическими
заболеваниями**

Глава 15.

Диагностика и лечение болевого синдрома в гематологии

Общие сведения о проблеме боли

Международная ассоциация по изучению боли (IASP, 2020) определяет боль как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием. Боль зачастую вызывает серьезные страдания, оказывает значительное влияние на качество жизни пациента и его семьи. Боль у гематологических пациентов достаточно распространена: может являться как проявлением самого тяжелого недуга, так и осложнением лечения (заболевания с кодами МКБ-10: С81-С96, D45-D47, D50-D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1). Для эффективной терапии боли необходимо определение ее причины, интенсивности, вида.

Диагностика боли

Основные причины болевого синдрома у гематологических пациентов

- Боль вследствие проявлений или осложнений гематологического заболевания (сдавление опухолью, деструкция кости, отек, воспаление, некроз, изъязвление, инфекция, тромбоз, асептический некроз и т. п.).
- Боль вследствие осложнений лечения гематологического заболевания:

- ◆ хирургическое лечение (послеоперационная рана, фантомная боль, спайки, рубцы, отеки);
- ◆ химиотерапия (мукозит, полинейропатия, миалгия, асептический некроз, артралгия и др.);
- ◆ прием глюкокортикоидов (гастрит, язвенная болезнь);
- ◆ введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ);
- ◆ лучевая терапия (лучевые или радиационные: дерматит, мукозит, некроз, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).
- Боль как проявление паранеопластического синдрома (артро-, нейро-, миопатии).
- Боль вследствие иммобилизации пациента (пролежни, контрактуры, трофические язвы, запор).

Объективизация и диагностика боли — сложная методологическая проблема, так как боль всегда субъективна.

Этапы обследования пациента

- 1) опрос;
- 2) осмотр;
- 3) лабораторные методы;
- 4) оценка боли с помощью инструментальных методов.

Опрос. Первостепенная роль в диагностике болевых синдромов принадлежит подробному расспросу. При опросе необходимо уточнить локализацию боли, интенсивность, длительность, провоцирующие факторы, «закономерность» возникновения, влияние на сон и аппетит, оценить психологический статус, уровень физической активности, использованные ранее методы лечения и их эффективность, побочные эффекты препаратов. Зачастую пациенты забывают сообщить о некоторых фактах своей болезни, в связи с этим как этап опроса (но не замена ему!) используются валидированные международные опросники, посвященные характеристикам боли и влиянию боли на другие сферы жизни (опросники PainDetect, DN4, LANSS, SF36, Макгилла, Ван Корфа, WOMAC, Освестри, шкала тревоги и депрессии, опросник по оценке качества сна, шкала катастрофизации боли и другие).

Осмотр пациента представляется наиважнейшим и основным методом диагностики для специалиста по боли. Патологические признаки, отмеченные врачом при осмотре, зачастую оказывают существенную роль в определении тактики оказания противоболевой помощи.

При осмотре проводится оценка физической активности пациента по шкале ECOG и качества ночного сна (хороший 6—8 ч; удовлетворительный 4—6 ч; плохой < 4 ч); уточняется характер и причины боли.

Лабораторные методы используются по показаниям для диагностики причин болевого синдрома у гематологических пациентов на различных этапах:

- Клинический анализ крови (развернутый).
- Биохимический анализ крови — общий белок, альбумин, глобулин, мочева кислота, мочеви́на, креатинин, билирубин непрямо́й, билирубин прямо́й, калий, натрий, кальций, хлор, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, железо, глюкоза.
- Коагулограмма — АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, протеин С (по показаниям), протеин S (по показаниям), агрегация тромбоцитов (по показаниям), волчаночный антикоагулянт (по показаниям).
- Бактериологические и вирусологические методы исследования (при подозрении на инфекционно-воспалительные процессы, лежащие в основе патогенеза боли).

Инструментальные методы:

- УЗИ мягких тканей, периферических лимфоузлов, брюшной полости, малого таза, артерий и вен конечностей, других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для УЗИ.
- Рентгенография грудной клетки, костей, позвоночника, других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для рентгенографии.
- КТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей.
- МРТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей.
- Иные необходимые методы — ЭКГ, ангиография, бронхоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, биопсия из очага поражения с гистологическим, иммуногистохимическим, бактериологическим, иными необходимыми исследованиями и т. д.

Помимо стандартных методов, необходимых для выявления или исключения конкретной соматической или неврологической патологии, в диагностике боли при показаниях могут применяться специальные исследования, помогающие «визуализировать» и «объективизировать» боль:

- методы диагностики расстройств чувствительности (например, с помощью камертона, алгометра);
- антиноцептивный индекс (ANI);
- электромиография;
- электроэнцефалография;
- функциональная МРТ;

- позитронно-эмиссионной томография;
- определение плазменного уровня стресс-факторов (кортизола, соматотропного гормона, глюкозы, бета-эндорфина);
- другие исследования по показаниям.

Совокупность названных выше этапов обследования позволяет дифференцировать различные виды боли у гематологических пациентов: ноцицептивная соматическая (глубокая или поверхностная), ноцицептивная висцеральная, нейропатическая (периферическая или центральная), смешанная боль и т. д.

Оценка интенсивности боли может проводиться с помощью визуально-аналоговой шкалы VAS (градация интенсивности боли от 0 до 100) или числовой рейтинговой шкалы NRS (градация интенсивности боли от 0 до 10). Интенсивность боли по VAS более 70, как правило, служит показанием к терапии опиоидами. Целесообразно применение шкал, построенных на разных принципах оценки боли (см. выше) для более точного отражения состояния пациента, проведения динамической оценки течения болевого синдрома, оценки эффективности терапии боли и определения прогноза.

Лечение боли

Основные принципы лечения боли у гематологических пациентов

- Применение обезболивания с учетом вида боли: ноцицептивная, нейропатическая, дисфункциональная, смешанная.
- Применение трехступенчатой схемы обезболивания по рекомендации ВОЗ: назначение ненаркотических анальгетиков при слабой боли, трамадола и кодеина при умеренной боли и опиоидных анальгетиков при сильной боли.
- Разработка индивидуальных схем обезболивания, с учетом ограничений и противопоказаний, накладываемых особенностями гематологического заболевания: например, пациентам с гипокоагуляцией противопоказаны неселективные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и т. д.
- Применение мультимодальной анальгезии — одновременное назначение нескольких препаратов с различными механизмами действия (ко-анальгетиков) с целью достижения максимального анальгетического эффекта, с учетом патофизиологической основы боли.
- Некоторые анальгетики (в основном НПВС) являются антипиретиками, что необходимо учитывать в ситуациях, когда важен четкий

контроль температуры тела пациента (например, при лечении инфекционных осложнений и подборе антимикробной терапии).

- Использование превентивной анальгезии — начало базовой терапии до возникновения боли.
- Построение схем обезболивания с учетом предпочтительных способов введения в гематологии.
- Контроль эффективности и переносимости анальгезирующей терапии, своевременная коррекция.

Основные группы препаратов, применяемых для купирования боли у гематологических пациентов

- Опиоидные анальгетики — морфин, фентанил, ремифентанил, тримеперидин, оксикодон, бупренорфин, дигидрокодеин, трамадол и другие.
- Неселективные НПВС (ингибиторы ЦОГ-1, ЦОГ-2) — диклофенак, кетопрофен, декскетопрофен, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам.
- Селективные НПВС (ингибиторы ЦОГ-2) — нимесулид, мелоксикам.
- Высокоселективные НПВС (ингибиторы ЦОГ-2) — целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб.
- Анилиды — парацетамол.
- Другие неопиоидные анальгетики — нефопам.
- Антиконвульсанты — габапентин, прегабалин.
- Внутривенные анестетики — кетамин.
- Спазмолитики — дротаверин, папаверина гидрохлорид, платифиллин и др.
- Миорелаксанты центрального действия — тизанидина гидрохлорид.
- Мази или кремы для наружного применения — эбермин, декспантенол, диоксометилтетрагидропиримидин (для лечения лучевого дерматита).
- Растворы для полоскания полости рта (при мукозитах).
- Увлажняющие стоматологические гели (при стоматитах).
- Лидокаиновый пластырь (при постгерпетической невралгии).

Особенности обезболивания при различных гематологических состояниях

Обезболивание пациентов при дефиците факторов свертывания крови

Рекомендуется избегать применения неселективных НПВС при дефиците факторов свертывания крови — наиболее предпочтительными из НПВС являются ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Сущест-

венным достоинством селективных ингибиторов ЦОГ-2 является отсутствие у них антиагрегантного эффекта, которое объясняется тем, что тромбоциты содержат только ЦОГ-1.

Ингибиторы ЦОГ-2:

- селективные ингибиторы ЦОГ-2, производные сульфонанилидов — нимесулид; производные оксикамов — мелоксикам;
- специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2, представители коксибов — целекоксиб, валдекоксиб, эторикококсиб, парекоксиб.

Ингибиторы ЦОГ-2 не превосходят традиционные неселективные НПВС по своей противовоспалительной активности, но более безопасны у пациентов с гипокоагуляцией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для профилактики развития НПВС-индуцированного гастрита возможно проведение сопутствующей терапии противоязвенным препаратом (мизопростол или омепразол).

Основными побочными эффектами при применении ингибиторов ЦОГ-2 являются сердечно-сосудистые осложнения. В связи с этим назначения данного класса препаратов рекомендовано избегать у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и др.

Применяют препараты из группы НПВС центрального действия (парацетамол). Парацетамол блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 преимущественно в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Предполагают также, что препарат селективно блокирует ЦОГ-3, которая находится только в ЦНС. Этим объясняется выраженный анальгетический и жаропонижающий эффект, отсутствие противовоспалительного действия и отрицательного влияния на слизистую ЖКТ. Одним из серьезных побочных эффектов парацетамола является гепатотоксичность. Применение парацетамола у пациентов, страдающих гепатитом С, алкоголизмом, может приводить к печеночной недостаточности, однако частота гепатотоксичности парацетамола в терапевтических дозах до сих пор точно не известна. При использовании парацетамола должны соблюдаться дозы и сроки применения, контролироваться функция печени. Также необходимо учитывать нефротоксичность описанных выше препаратов, особенно при длительном их использовании.

При оперативном лечении пациентов эффективно снижение интенсивной боли в раннем послеоперационном периоде мультимодальной анальгезией с использованием парацетамола и опиоидного анальгетика (например, тримеперидина). Результаты исследования показателей ге-

мостаза на фоне применения парацетамола позволяют заключить, что препарат не влияет на состояние гемостаза и может безопасно использоваться у пациентов с гипокоагуляционными состояниями.

Обезболивание пациентов с тромбоцитопенией

Одним из этапов лечения гематологических заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией, зачастую является спленэктомия. Хирургические вмешательства у гематологических пациентов сопряжены с высоким риском геморрагических осложнений. Анестезиологическое пособие во время операции и послеоперационное обезболивание также представляют серьезную проблему, так как многие препараты, применяемые для анестезии, угнетают функцию тромбоцитов — в большей степени галотан, в меньшей степени — закись азота и современные ингаляционные анестетики. Из препаратов для внутривенной анестезии дезагрегацию тромбоцитов вызывают пропофол и тиопентал натрия. Наркотические анальгетики и миорелаксанты практически не влияют на систему гемостаза. Применение регионарных методов (спинально-эпидуральная анестезия, различные виды блокад) и использование НПВС в качестве «первого шага» послеоперационного обезболивания (по рекомендациям ВОЗ) противопоказаны у гематологических пациентов с нарушениями гемостаза (тромбоцитопения, тромбоцитопатия, гипокоагуляция), глубокой нейтропенией, в связи с высоким риском развития геморрагических и инфекционных осложнений.

Наиболее часто компонентами анестезии у гематологических пациентов являются: пропофол, фентанил (вводная анестезия); атракурий, суксаметония хлорид (миорелаксация); севофлуран, фентанил (поддержание анестезии).

В послеоперационном периоде применяются анальгетики, не влияющие на систему гемостаза: парацетамол, нефопам, опиоиды. При применении парацетамола особое внимание уделяется количеству тромбоцитов, т. к. известно, что в очень редких случаях препарат может вызывать тромбоцитопению.

Противопоказано применение у пациентов с тромбоцитопенией неселективных НПВС. Ацетилсалициловая кислота вызывает необратимое влияние на ЦОГ и, соответственно, функцию тромбоцитов (деагрегация тромбоцитов сохраняется в течение всего периода жизни тромбоцитов — 6—10 дней). Остальные неселективные НПВС подавляют ЦОГ тромбоцитов временно: функция тромбоцитов возвращается к нормальным значениям через 5 периодов полураспада НПВС, но, несмотря на лишь временное блокирование агрегации тромбоцитов, применение НПВС абсолютно противопоказано у пациентов с заболеваниями системы крови, протекающими с гипокоагуляцией.

Применение у пациентов с тромбоцитопенией селективных НПВС — ингибиторов ЦОГ-2, не оказывающих влияния на функцию тромбоцитов и слизистую желудка, ограничено в связи с вызываемыми ими побочными эффектами в виде сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт).

Многим пациентам с тромбоцитопенией до операции проводится лечение глюкокортикоидами, осложняющееся артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперлипидемией (в рамках медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга), то есть заболеваниями, при которых следует воздерживаться от назначения селективных НПВС. Не рекомендуется прерывать использование глюкокортикоидов в периоперационном периоде у пациентов, длительно их принимающих, учитывая ряд возможных побочных эффектов, связанных с резкой отменой. В то же время возможно прогнозировать наилучшее обезболивание у больных, получающих периоперационно глюкокортикоиды. Использование глюкокортикоидов в схеме обезболивания парацетамол + опиоидный анальгетик значительно снижает интенсивность послеоперационной боли и уменьшает расход наркотических анальгетиков.

Основные аспекты лечения боли при гиперкоагуляционном синдроме

При гиперкоагуляционном синдроме различного генеза применяют неселективные НПВС (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен). Для профилактики развития НПВС-индуцированного гастрита должен рассматриваться вопрос о проведении сопутствующей терапии противоязвенным препаратом (мизопростол или омепразол). Также необходимо учитывать нефротоксичность НПВС, особенно при длительном их использовании.

Болевой синдром при введении Г-КСФ

При применении Г-КСФ могут возникать боли в костях, вызванные ускоренной мобилизацией клеток крови из костного мозга. При рутинном применении Г-КСФ во время химиотерапии или в послекурсовом периоде болевой синдром возникает у 5—10% пациентов, в основном купируется НПВС. При применении Г-КСФ в процессе мобилизации клеток при проведении аутологичной трансплантации костного мозга или стволовых клеток болевой синдром возникает существенно чаще и требует адекватного лечения, в том числе, при необходимости, наркотическими анальгетиками.

Нейропатическая боль

У гематологических пациентов встречаются мононейропатия, полинейропатия, постгерпетическая невралгия, постинсультная боль, опухолевые компрессии спинного мозга, остеодеструкции. Тяжелые токсические полинейропатии могут являться осложнением специфической химиотерапии, например, бортезомибом, талидомидом, винкристином. Боль смешанного генеза — глубокая соматическая ноцицептивная и нейропатическая — зачастую выявляется при гемофилической артропатии.

При выявлении у гематологического пациента нейропатической боли возможно рассматривать назначение следующих препаратов:

- первая линия терапии
 - ◆ антидепрессанты (как трициклические антидепрессанты, так и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина);
 - ◆ антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин);
- вторая и третья линии терапии
 - ◆ опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол, оксикодон, морфин);
 - ◆ препараты для местного применения (пластыри) с 5% лидокаином или 8% капсаицином.

Особенности терапии наркотическими анальгетиками

В каждой клинической ситуации необходимо тщательно отслеживать состояние пациента при проведении терапии наркотическими анальгетиками. В случае развития побочных эффектов рекомендуется снижение дозы и добавление адъювантного препарата. В ситуациях, когда это неэффективно, возможна ротация опиоида в соответствии с дозами конверсии эквивалентности. Эквивалентность морфину является установленной, но примерной величиной, так как существуют индивидуальные особенности и разная восприимчивость к веществу. При этом доза нового опиоида уменьшается на 20—25% из-за неполной перекрестной толерантности. Расчеты доз при ротации с одного опиоида на другой проводятся через пересчет на морфин пероральный. Подбор эффективной обезболивающей дозы проводится только с морфином короткого действия. После этого пациенту может быть назначен наркотический препарат пролонгированного действия. Морфин короткого действия можно использовать для купирования «прорывной» боли на фоне приема морфина пролонгированного. Индивидуальный подход в назначении опиоидов — выбор анальгетика, подбор дозы, ротация опиоидов, соблюдение последовательности назначения — играет ключевую роль в терапии наркотическими анальгетиками, так как позволяет уменьшить или нивелировать побочное действие препаратов. Помимо наиболее известных побочных эффектов, таких как сонли-

вость, тошнота, зуд, сухость во рту, замедление перистальтики кишечника, угнетение дыхания, нестабильность гемодинамики (артериальная гипотензия, брадикардия), задержка мочеиспускания, существенное значение у гематологических пациентов имеют иммуносупрессия, эндокринологические нарушения, гипералгезия. Для купирования побочных эффектов, вызванных передозировкой наркотических анальгетиков, применяется антагонист опиоидных рецепторов налоксон.

Пути введения анальгетиков

С учетом особенностей гематологических заболеваний, большинству пациентов противопоказано внутримышечное введение анальгетиков и применение регионарной анальгезии ввиду высокого риска геморрагических и инфекционных осложнений при нарушениях свертывания, глубокой нейтропении. Предпочтительно применение неинвазивных форм лекарственных препаратов (таблетки, суппозитории, трансдермальные системы), при необходимости инъекционного применения — подкожное или внутривенное введение.

При применении трансдермальной терапевтической системы (ТТС) пластырь наклеивается на сухую неповрежденную кожу туловища или плеч, в случае наличия волосяного покрова волосы состригают (не бреют, во избежание раздражения). Перед аппликацией кожу достаточно промыть водой и вытереть насухо, без применения спирта или моющих средств. Пластырь плотно прижимают на месте аппликации и удерживают 30 секунд. Следует убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. ТТС рассчитана на непрерывное использование в течение 72 ч. При необходимости новая система крепится на другой участок кожи после удаления ранее наклеенного пластыря. На один и тот же участок кожи ТТС может быть наклеена только с интервалом в несколько дней. После аппликации ТТС максимум эффекта наступает через 18—24 ч, поэтому в течение первых суток необходимо сохранять прежнюю обезболивающую терапию. ТТС не рекомендовано применять для лечения боли в urgentных состояниях, при повышенной температуре тела, при обильном потоотделении и при выраженной хакексии.

Нефармакологические методы лечения боли у гематологических пациентов

Исследования подтверждают положительное влияние средне- и низкоинтенсивной лечебной физкультуры (ЛФК) на физическое и психическое состояние у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период химиотерапии и после нее. Преимуществами ЛФК явля-

ются снижение восприятия боли, улучшение сна, увеличение мышечной силы и повышение активности, уменьшение количества травм. Необходимо составление индивидуальных программ ЛФК в зависимости от состояния пациента.

Оценка эффективности и переносимости анальгезирующей терапии

Для оценки эффективности и переносимости назначенной терапии болевого синдрома проводятся регулярные опрос и осмотр пациента, контроль лабораторных и инструментальных данных. Необходимо оценивать уровень удовлетворенности пациента проводимым обезболиванием, при необходимости проводить оценку с помощью опросников и шкал, а также внимательно отслеживать возникновение побочных эффектов со своевременной адекватной коррекцией проводимой терапии.

Методы профилактики боли

Необходимо своевременно и адекватно проводить обезбоживание, таким образом предотвращая переход острой боли в хроническую. Анальгетики следует назначать регулярно по схеме («по часам»), не дожидаясь усиления боли. Пациентов следует просить вести «дневник боли», отмечая время и интенсивность боли, эффективность анальгетиков.

Обезболивание гематологических пациентов в конце жизни

Обезболивание в последние дни жизни имеет некоторые особенности, учитывающие имеющийся социально-этический характер. Следует сохранять прием опиоидов в эффективных дозах. В случае если принято решение отменить опиоидный анальгетик, то это следует делать путем постепенного снижения дозы, чтобы избежать «прорыва» боли и синдрома отмены. Учитывая, что боль имеет сложный механизм формирования, рекомендуется мультимодальная анальгезия с использованием препаратов с различными механизмами действия. В некоторых случаях у пациентов в конце жизни боль становится «рефрактерной» и не поддается эффективному лечению. В этой ситуации возможно рассматривать дополнительное назначение медикаментозной седации (галоперидол, мидазолам), использование средств для наркоза (кетамин, пропофол) с целью потенцирования обезбоживания.

Литература

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018.

2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. 2018.
3. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической персистирующей боли в детской онкогематологии / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, Э. В. Кумирова. М., 2015.
4. Давыдов О. С., Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Чурюканов М. В., Абузарова Г. Р. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российский журнал боли 2018; 4:5—40.
5. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(11):140—51.
6. Witkop M., Lambing A., Divine G. et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia* 2011; 18(3):115—119.
7. Grady J.G. Droadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology* 2005; 41:1151—1154.
8. Fourcade O., Simon M. F., Litt L., Samii K., Chap H. Propofol inhibits human platelet aggregation induced by proinflammatory lipid mediators. *Anesth Analg* 2004; 99(2):393—398.
9. Бутров А. В., Кондрашенко Е. Н. Пути оптимизации послеоперационного обезболивания. *Русский медицинский журнал* 2012; 20(18):94—98.
10. Moulis G., Sommet A., Sailler L., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J. L. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets* 2012; 23(6):490—494.
11. Massó González E. L., Patrignani P., Tacconelli S. et al. Variability among non-steroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6):1592—1601.
12. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. American Society of Clinical Oncology 2017. www.asco.org/chronic-pain-guideline.
13. Клинические рекомендации: Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. 2022.
14. Когония Л. М., Волошин А. Г., Новиков Г. А., Сидоров А. В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2019; 9:685—703.
15. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Чурюканов М. В. и др. Новое определение боли Международной ассоции по изучению боли. *Российский журнал боли* 2020; 18(4):5—7.

Глава 16.

Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Сопроводительное кардиологическое лечение гематологических заболеваний и особенно онкогематологических заболеваний остается актуальной проблемой. Накопленный опыт гематологов в длительном наблюдении и лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями подтверждает влияние сопутствующей сердечно-сосудистой патологии на выбор специфической терапии [1]. Это необходимо учитывать при химиотерапии, таргетной терапии, проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), различных гематологических заболеваниях: все виды острых и хронических лейкозов; все виды агрессивных и индолентных Т- и В-клеточных лимфом; множественная миелома и другие болезни плазматических клеток; миелопролиферативные заболевания; миелодиспластические синдромы, а также при неопухолевых гематологических заболеваниях: все виды анемий, тромбоцитопений, патологии свертывания (гемофилии и коагулопатии), порфирии и прочие заболевания (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1).

Сердечно-сосудистые заболевания, выявляемые у пациентов с гематологической патологией, могут быть классифицированы следующим образом:

1. Возникающие вследствие гематологической патологии:
 - нарушения ритма сердца, например, при анемии, тромбоцитопении различного генеза;
 - гипертрофия миокарда, например, при длительно существующей анемии [2];
 - AL-амилоидоз с поражением миокарда, например, при множественной миеломе;
 - сдавление сердца опухолевым образованием средостения, например, при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме, В- и Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе/лимфоме с поражением средостения;
 - непосредственное опухолевое поражение миокарда и оболочек сердца, например, при лимфоме, множественной миеломе, лейкозе.
2. Токсическое поражение сердечно-сосудистой системы во время и после проведения химиотерапии и таргетной терапии, например артериальная гипертензия (АГ), нарушения ритма и проводимости сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН).
3. Токсическое поражение сердца во время и после проведения лучевой терапии, например перикардит, острый коронарный синдром, поражения клапанов сердца, аорты, коронарных сосудов.
4. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, не связанные с гематологической патологией, например АГ, нарушения ритма и проводимости сердца, ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Диагностика

На этапе диагностики гематологического заболевания рекомендовано кардиологическое обследование для исключения сопутствующей патологии сердца и сосудов.

- Выявление симптомов, которые могут быть связаны с заболеванием сердца: одышка при физической нагрузке, снижение толерантности к физической нагрузке, отеки ног, болевой синдром в грудной клетке и т. д.
- Выявление сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС, гипертонической болезни, нарушений ритма и проводимости сердца и т. д.
- Оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: мужской пол, возраст, неблагоприятная наследственность (инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения как минимум у одного родственника первой линии в возрасте до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин), курение, АГ, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение [3].

- Физикальное обследование с измерением артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).
- Лабораторные исследования:
 1. Клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ).
 2. Биохимический анализ крови с определением общего холестерина, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, магния, натрия, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).
- Инструментальные исследования:
 1. Электрокардиография (ЭКГ) выполняется на любом этапе диагностики гематологического заболевания, лечения, динамического наблюдения, в том числе при рефрактерном течении заболевания и при развитии осложнений.
 2. Эхокардиография (ЭхоКГ) выполняется перед проведением лечения гематологического заболевания препаратами с возможным кардиотоксическим действием, а также при наличии клинических показаний. Дополнительно может выполняться на любых этапах диагностики, лечения и динамического наблюдения.

При выявлении отклонений при первичном кардиологическом обследовании рекомендуется консультация кардиолога и проведение дополнительных исследований.

Дополнительное кардиологическое обследование

Дополнительное кардиологическое обследование проводится по показаниям.

Лабораторные исследования

1. Маркеры повреждения миокарда: тропонин I или T.
2. Маркеры сердечной недостаточности: мозговой натрийуретический гормон (BNP) или N-концевой предшественник натрийуретического гормона (NTproBNP).
3. Расширенные показатели липидного профиля: липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды.

Инструментальные исследования

1. Суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ рекомендуется при выявлении увеличенного скорректированного интервала QT (QTc), рассчитанного по формуле Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$, > 450 мс у мужчин и > 460 мс у женщин). У пациентов с онкогематологическими заболеваниями рекомендуется для расчета QTc использовать

формулу Fridericia ($QTcF = QT/\sqrt[3]{RR}$) [4], можно также применять формулу Framingham (Sagie) [$QTcS = QT + 0,154 \times (1000 - RR)$], хорошо подходящую для клинической практики. Суточное мониторирование ЭКГ необходимо при нарушениях ритма и проводимости сердца, изменениях сегмента ST; при наличии жалоб на перебои в работе сердца, эпизоды внезапного головокружения и/или потери сознания. Также выполнение исследования рекомендуется при проведении лечения препаратами, способными вызывать кардиотоксические эффекты (например, триоксидом мышьяка, ингибиторами тирозинкиназ, антрациклинами и другими). Может выполняться по показаниям на любых этапах диагностики, лечения и динамического наблюдения гематологического заболевания.

2. Суточное мониторирование АД целесообразно проводить пациентам с АГ и/или при назначении лекарственных препаратов, способных повышать АД. Может выполняться по показаниям на любых этапах диагностики, лечения и динамического наблюдения гематологического заболевания.
3. Нагрузочные пробы рекомендуются для верификации ишемии миокарда у пациентов с ИБС или с подозрением на нее при назначении препаратов, способных вызвать ишемию миокарда. Могут выполняться по показаниям на любых этапах диагностики, лечения и динамического наблюдения гематологического заболевания. В качестве определения лечебной тактики стоит использовать шкалу предтестовой вероятности ИБС CAD Basic 2013 г. [5].
4. Стресс-ЭКГ [проба с физической нагрузкой на беговой дорожке (тредмиле) или велоэргометре] рекомендуется для верификации ишемии миокарда у пациентов, имеющих предтестовую вероятность ИБС от 15% до 65%.
5. Методы неинвазивной визуализации [стресс-ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография (МРТ) с нагрузкой (стресс-МРТ), скintiграфия в покое и при нагрузке] при локальном их знании и доступности рекомендуются для верификации ишемии миокарда у пациентов, имеющих предтестовую вероятность ИБС от 15% до 85%.
6. У пациентов, имеющих предтестовую вероятность ИБС более 85%, или при невозможности использовать нагрузочные пробы рекомендовано выполнить компьютерную томографию (КТ) коронарных артерий или инвазивную коронароангиографию.
У пациентов, имеющих предтестовую вероятность ИБС менее 15%, следует искать иную причину болевого синдрома в грудной клетке.
7. МРТ и КТ сердца и сосудов рекомендуются при выявлении специфического сердечно-сосудистого заболевания (например, образований в полостях и на клапанах сердца, гипертрофической кардио-

миопатии), а также для диагностики патологии аорты, миокарда и оболочек сердца. Может выполняться по показаниям на любых этапах диагностики, лечения и динамического наблюдения гематологического заболевания.

8. Чреспищеводная ЭхоКГ рекомендуется для выявления образований на клапанах и в полостях сердца, для оценки функции протезированных клапанов у пациентов с сомнительными результатами трансторакальной ЭхоКГ, перед проведением кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий, а также у больных с ишемическими инсультами, для исключения тромбоза ушка левого предсердия. Может выполняться по показаниям на любых этапах диагностики, лечения и динамического наблюдения гематологического заболевания.

При амбулаторном лечении пациенту необходимо вести дневник самоконтроля АД и ЧСС, симптомов, которые могут быть проявлениями кардиологической патологии для своевременного дополнительного кардиологического обследования.

Кардиомониторинг при проведении потенциально кардиотоксического лечения

Важно быть бдительным в отношении возможных проявлений кардиотоксичности как в начале, так и в ходе лечения, так как некоторые проявления могут возникать с задержкой и протекать с незначительными симптомами, в то время как другие проявления кардиотоксичности могут развиваться быстро и требовать неотложных кардиологических мер. Совместное применение препаратов может усилить кардиотоксические эффекты, поэтому важно учитывать это при проведении гематологического лечения. При наличии или в случае обнаружения болезни сердца необходимо проконсультироваться с кардиологом для определения дальнейшей стратегии.

При применении препаратов, обладающих кардиотоксичностью, необходимо учитывать исходную систолическую функцию левого желудочка сердца:

1. Кардиотоксические препараты не должны рутинно применяться у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 30%. Вопрос о назначении потенциально кардиотоксической противоопухолевой терапии в этом случае рекомендуется решать на консилиуме.
2. При ФВЛЖ 30—50% необходимо оценивать функцию левого желудочка по ЭхоКГ перед каждым курсом химиотерапии.

3. При ФВЛЖ $\geq 50\%$ необходимо оценивать функцию левого желудочка по ЭхоКГ повторно при достижении суммарной дозы доксорубина 300—350 мг/м².

Оценка безопасности продолжения лечения при использовании потенциально кардиотоксичных препаратов:

- При отсутствии снижения ФВЛЖ или снижения ФВЛЖ до значений $\geq 50\%$ — продолжение лечения.
- При снижении ФВЛЖ до 40—49% — обсудить возможность перерыва в лечении или альтернативного лечения, динамический контроль ЭхоКГ.
- При снижении ФВЛЖ $< 40\%$ — прекращение лечения, обсуждение альтернативного лечения.

Степени сердечно-сосудистых осложнений [6]:

- *Первая степень:* изменения сердечно-сосудистой системы, не оказывающие влияние на ее нормальное функционирование и не влияющие на прогноз [например, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия без гемодинамических нарушений, АВ-блокада I степени (интервал PQ < 300 мс), нарушение проводимости по пучкам Гиса, бессимптомное снижение ФВЛЖ, которая остается $\geq 50\%$, бессимптомное умеренное повышение уровней маркеров сердечной недостаточности (BNP до 100—200 пг/мл, NTproBNP до 300—900 пг/мл [7])]. Лекарственная коррекция выявленных изменений не требуется, отмена гематологического лечения не требуется, рекомендуется динамическое наблюдение гематолога и кардиолога.
- *Вторая степень:* умеренные изменения сердечно-сосудистой системы (например, развитие или усугубление АГ, развитие ФП, бессимптомное повышение уровней маркеров повреждения миокарда без нарастания в динамике и без признаков ишемических изменений на ЭКГ). Рекомендуется подбор кардиологической лекарственной терапии, отмена гематологического лечения не требуется.
- *Третья степень:* значимые, но не угрожающие жизни изменения сердечно-сосудистой системы (например, проявляющиеся клинически снижение ФВЛЖ $< 50\%$, ФП, АВ-блокада, нестабильная стенокардия). Подбор кардиологической лекарственной терапии. Обсуждение вопроса об альтернативном лечении / отмене гематологического лечения.
- *Четвертая степень:* угрожающие жизни изменения сердечно-сосудистой системы (например, кардиогенный шок, тромбоэмболия легочной артерии, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, инфаркт миокарда). Показана срочная госпитализация, обсуждение вопроса об альтернативном лечении / отмене гематологического лечения.

- *Пятая степень*: летальный исход, наступивший вследствие кардиотоксических осложнений гематологического лечения.

Профилактика побочных кардиотоксических эффектов

Возникновение побочных кардиотоксических эффектов может стать причиной прекращения гематологического лечения, ухудшения качества и продолжительности жизни при достигнутой ремиссии заболевания. Первым шагом в профилактике побочных кардиотоксических эффектов является оптимизация образа жизни: отказ от курения, ограничение потребления алкоголя, поддержание адекватной физической активности. Следует проводить адекватное лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, ХСН, АГ, дислипидемии и др.).

Вероятность развития кардиотоксичности особенно высока у пациентов, получающих лечение антрациклинами. В настоящее время существует несколько методов, направленных на снижение кардиотоксического действия антрациклинов, таких как: не превышение терапевтических доз антрациклиновых антибиотиков; снижение суммарных доз, связанное с факторами риска кардиотоксичности; оптимизация режима введения антрациклиновых антибиотиков; использование синтетических аналогов антрациклиновых антибиотиков, характеризующихся более низкой кардиотоксичностью; индивидуальная коррекция дозы антрациклинов с учетом данных исследования функции миокарда. Фармакологическая кардиопротекция у взрослых пациентов в клинической гематологической практике рутинно не используется в связи с отсутствием убедительных доказательств эффективности существующих препаратов.

Для снижения кардиотоксических эффектов необходимо ограничить суммарную дозу получаемых антрациклинов. Суммарные дозы доксорубина, ассоциированные с повышенным риском кардиотоксических эффектов, постоянно пересматриваются. Европейская гематологическая ассоциация и Европейское общество кардиологов для снижения кардиотоксических эффектов предложили в 2022 г. ограничивать суммарную дозу доксорубина $< 250 \text{ мг/м}^2$ [8]. Эквивалентные дозы других антрациклинов приведены в табл. 1 [8, 9].

Всем пациентам при проведении потенциально кардиотоксичного лечения необходимо оценить риски развития кардиотоксичности. Алгоритм оценки риска приведен в табл. 2, также можно использовать калькулятор оценки рисков HFA-ICOS (https://www.cancercalc.com/hfa-icos_cardio_oncology_risk_assessment.php) [8, 10]. У взрослых паци-

Таблица 1. Эквивалентные дозы антрациклинов

	Доксорубин	Эпирубин	Даунорубин	Митоксантрон	Идарубин
Делитель	1	0,8	0,6	10,5	5
Эквивалентная суммарная доза, мг/м ²	250	312	416	24	50

Таблица 2. Оценка риска кардиотоксичности при гематологическом лечении

Риск, связанный с применяемым препаратом (лекарственный риск)		Риск, связанный с пациентом (коморбидный риск) (каждый из факторов — 1 балл)
Высокий риск — 4 балла	Антрациклины Циклофосфамид Ифосфамид Клофарабин Карфилзомиб	ХСН или кардиомиопатия ИБС или периферический атеросклероз АГ Сахарный диабет Предшествующее лечение антрациклинами Предшествующая или одновременная лучевая терапия Возраст < 15 лет или > 65 лет Женский пол
Умеренный риск — 2 балла	Бортезомиб Дазатиниб Сорафениб	
Низкий риск — 1 балл	Иматиниб Нилотиниб	
Отсутствие риска — 0 баллов	Этопозид Ритуксимаб	
Риск — сумма баллов лекарственных и коморбидных рисков: ≥ 7 — очень высокий, 5–6 — высокий, 3–4 — умеренный, 0–2 — низкий		

ентов с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности или уже получавших высокие суммарные дозы антрациклинов следует рассмотреть прием липосомальных антрациклинов, а также увеличение времени инфузии антрациклинов [11, 12].

В соответствии с выраженностью риска развития кардиотоксичных эффектов предлагается различный подход к профилактике кардиотоксичности (табл. 3) [10]. При назначении бета-адреноблокаторов следует отдавать предпочтение кардиоселективным препаратам [8, 13]. Назначение неселективных бета-адреноблокаторов, таких как пропранолол, может усиливать кардиотоксичность гематологического лечения [14].

Алгоритм действия у пациентов разных степеней риска, которым планируется проведение гематологического лечения с потенциальным риском развития кардиотоксичных эффектов, представлен в табл. 4 [10]. Всем пациентам, получающим гематологическое лечение с потенциальным кардиотоксичным эффектом, при проведении ЭхоКГ необходимо оценивать не только ФВЛЖ, но и продольную глобальную деформацию миокарда левого желудочка (данный показатель раньше,

Таблица 3. Профилактика кардиотоксичности в соответствии с риском развития кардиотоксичных эффектов

Оценка риска	Рекомендации
Очень высокий риск	За 1 неделю до начала гематологического лечения начать прием иАПФ или АРА, бета-адреноблокаторов и статинов в низких дозах. Далее на фоне гематологического лечения при стабильных гемодинамических параметрах проводить коррекцию доз
Высокий риск	Начать прием иАПФ или АРА, бета-адреноблокаторов и статинов в низких дозах одновременно с началом гематологического лечения
Умеренный риск	Обсудить с кардиологом необходимость медикаментозной профилактики
Низкий риск	Динамическое наблюдение

АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Таблица 4. Мониторинг пациентов в зависимости от риска развития кардиотоксичных эффектов

Оценка риска	Обследование
Очень высокий	ЭхоКГ после каждого второго курса гематологического лечения, в конце гематологического лечения, на 3, 6 и 12-й месяцы после лечения. Желательно: BNP или NTproBNP, высокочувствительный тропонин I или T
Высокий	ЭхоКГ после каждого третьего курса гематологического лечения, в конце лечения, через 3, 6 и 12 месяцев после лечения. Желательно: BNP или NTproBNP, высокочувствительный тропонин I или T
Умеренный	ЭхоКГ в середине и в конце гематологического лечения, через 3 и 6 месяцев после лечения.
Низкий	ЭхоКГ в конце гематологического лечения

чем ФВЛЖ, начинает изменяться, что позволяет в более короткие сроки начать коррекцию терапии). Снижение продольной глобальной деформации миокарда левого желудочка $>15\%$ от исходного значения является маркером проявления кардиотоксичности и предиктором развития ХСН [15]. Пациентам высокого и очень высокого риска, получающим гематологическое лечение с потенциально кардиотоксичными препаратами, вместе с ЭхоКГ рекомендуется определение BNP или NTproBNP, высокочувствительного тропонина I или T до, во время и после гематологического лечения в качестве дополнительного подхода в обнаружении кардиотоксичности.

Пациентам до, после и во время лечения гематологического заболевания обязателен мониторинг и коррекция, при необходимости, элек-

тролитов плазмы крови. Особое внимание следует уделить больным, получающим терапию амфотерицином В, триметопримом/сульфаметоксазолом, циклоспорином и другими препаратами, способствующими возникновению значимого электролитного дисбаланса.

Другие осложнения

- **Фибрилляция желудочков, внезапная сердечная смерть** могут развиваться при введении не только препарата антрациклинового ряда, но и таких препаратов, как бортезомиб, карфилзомиб, ритуксимаб, ромидепсин и другие. Поэтому первые введения этих препаратов желательнее производить под медицинским контролем с возможностью проведения электрической дефибрилляции.
- Противоопухолевые препараты могут **удлинять интервал QT**, что может способствовать возникновению полиморфной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*), фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти, — доксорубин, ингибиторы киназ бозутиниб, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, понатиниб, ивосидениб, пакритиниб, гилтеритиниб, вемурафениб, триоксид мышьяка, амсакрин, анагрелид, бендамустин, бортезомиб, элиглулат, мидостаурин, глаздегид, инотузумаб озогамин, ивосидениб, панобинонат, ромидепсин, вориностат и другие.
- Особенно опасно сочетанное применение этих препаратов с ингибиторами цитохрома P450 (CYP450). Пациентов, получающих гематологическое лечение препаратами, способными удлинять интервал QT, следует еженедельно контролировать с помощью ЭКГ в течение первых 2 месяцев терапии. Факторы риска удлинения интервала QT следует контролировать до, во время и после гематологического лечения. Необходимо избегать или назначать при крайней необходимости (с осторожностью и под строгим контролем) другие препараты, способные удлинять интервал QT, применяемые в сопроводительной терапии гематологических заболеваний. Так, наиболее выраженным удлиняющим QT эффектом обладают представители групп антиаритмиков (IA и III классов по Vaughan Williams), антипсихотиков, антидепрессантов, антимикробных средств (в первую очередь макролидов и фторхинолонов), антигистаминных средств, противоопухолевых и противогрибковых препаратов, прокинетики, гипополипидемических средств и диуретиков (в первую очередь петлевых, за счет нарушений электролитного баланса). Лекарственные препараты, способные увеличивать продолжительность интервала QT, разделены по группам риска возникновения угрожающей жизни желудочковой тахикардии («известный риск», «возможный

риск», «условный риск») и подробно представлены на сайте <https://www.crediblemeds.org>. Изменение интервала QT > 60 мс по сравнению с исходным уровнем не должно влиять на гематологическое лечение, если QTc остается < 500 мс.

- Препараты, которые могут вызывать **брадикардию**, — антрациклины, бортезомиб, глюкокортикоиды в высоких дозах, циклофосфамид, ритуксимаб, ибрутиниб, талидомид и другие. У бессимптомных пациентов с нормальной функцией ЛЖ синусовая брадикардия обычно хорошо переносится и гематологическое лечение можно продолжать. Если у пациентов есть симптомы брадикардии (потери сознания, предобморочные состояния, снижение толерантности к физической нагрузке из-за ХСН), возможна отмена гематологического лечения для подтверждения причинно-следственной связи с симптомами. В тяжелых случаях может потребоваться имплантация электрокардиостимулятора.
- Кардиологическими нежелательными явлениями нередко являются **АГ** и **ФП**. ФП может возникать на фоне лечения ибрутинибом, циклофосфамидом, ифосфамидом, мелфаланом, антрациклинами, интерферонами, ритуксимабом, понатинибом и др. ФП нужно лечить совместно с кардиологом, чаще всего противоопухолевое лечение можно не прерывать. Профилактика тромбоэмболии при ФП состоит в назначении антикоагулянтов в соответствии со шкалами CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (данные шкалы представлены в прил. 2 и 3). В случае возникновения АГ или усугубления ее течения антигипертензивная терапия назначается в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества по артериальной гипертензии у взрослых 2020 г. [16].
- Вызывать дисфункцию миокарда и **ХСН** могут циклофосфамид, цисплатин и др. Кардиотоксические эффекты циклофосфамида в первую очередь наблюдаются у пациентов, получающих высокие дозы (> 140 мг/кг) перед ТГСК, и обычно возникают в течение нескольких дней после введения препарата. Исходно увеличенный конечно-диастолический объем левого желудочка может быть предиктором развития ХСН во время гематологического лечения у пациентов с ФВЛЖ > 50%. Лечение ХСН назначается в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества по хронической сердечной недостаточности 2020 г. [7].
- Цисплатин, циклофосфамид и другие препараты могут вызывать **ишемию миокарда** (коронарный вазоспазм, инфаркт миокарда, коронарный тромбоз), а лучевая терапия может приводить к прогрессированию атеросклероза. Ишемия, вызванная химиотерапией, обычно возникает после одного из первых трех циклов химиотерапии и у

пациентов с ИБС. Лечение ИБС должно соответствовать рекомендациям Российского кардиологического общества по стабильной ишемической болезни сердца 2020 г. [3].

- Диагностика **острого коронарного синдрома** основана на тех же принципах, что и у пациентов без онкогематологического заболевания: симптомы, ЭКГ в 12 отведениях и серийные измерения высокочувствительного тропонина I или T [17, 18]. Из-за потенциально более высокого риска кровотечения предпочтительная антитромбоцитарная терапия после стентирования состоит из ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела вместо более новых антагонистов P2Y₁₂. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии должна быть снижена до 1—3 месяцев. Тромбоцитопения может осложнить лечение острого коронарного синдрома. Коронароангиография может быть безопасно выполнена у таких пациентов, если приняты профилактические меры: переливание тромбоцитов перед катетеризацией (при количестве тромбоцитов < 20 × 10⁹/л), радиальный доступ, тщательный гемостаз места пункции и использование малых доз гепарина (30—50 ЕД/кг) [19]. Антитромбоцитарную терапию не следует отменять, за исключением случаев, когда количество тромбоцитов составляет < 10 × 10⁹/л для ацетилсалициловой кислоты и < 30 × 10⁹/л для клопидогрела [20].
- При выявлении **дислипидемии** необходимо совместно с кардиологом оценить показания к назначению гиполипидемической терапии с использованием шкалы SCORE для оценки 10-летнего риска первого фатального атеросклеротического события. Коррекция гиполипидемической терапии проводится в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества по нарушениям липидного обмена 2023 г. в зависимости от категории риска и целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (очень высокий риск — < 1,4 ммоль/л, высокий риск — < 1,8 ммоль/л, умеренный риск — < 2,5 ммоль/л, низкий риск — < 3,0 ммоль/л) [21].
- При **алло-ТГСК** ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания (ФП или трепетание предсердий, дисфункция синусового узла, желудочковые аритмии, ИБС, в частности инфаркт миокарда, ХСН или ФВЛЖ < 50%), прямые кардиотоксические эффекты противоопухолевой терапии, полученной до и во время ТГСК (режим индукции в сочетании с антрациклином, лучевая терапия средостения, режим кондиционирования на основе циклофосамида), а также развитие реакции «трансплантат против хозяина» ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [22]. Таким пациентам рекомендовано проводить ЭхоКГ перед ТГСК и через 3 и 12 месяцев после ТГСК [8].

Приложения

Приложение 1. Список основных кардиологических препаратов, применяемых в сопроводительной терапии гематологических больных

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — например, эналаприл, периндоприл, рамиприл, лизиноприл, фозиноприл, каптоприл и другие.
- Антагонисты рецепторов ангиотензина II — например, лозартан, валсартан, кандесартан, телмисартан, ирбесартан, олмесартан, азилсартан и другие.
- Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина — валсартан + сакубитрил.
- Бета-адреноблокаторы — например, бисопролол, метопролол, карведилол, небиволол и другие.
- Антагонисты кальция — например, амлодипин, лерканидипин, фелодипин, нифедипин, верапамил и другие.
- Агонисты имидазолиновых рецепторов — моксонидин, рилменидин.
- Антикоагулянты — например, нефракционированный гепарин (например, гепарин), низкомолекулярные гепарины (например, эноксапарин), витамин-К-зависимые антикоагулянты (варфарин), прямой ингибитор фактора Ха (апиксабан, ривароксабан), прямой ингибитор тромбина (дабигатрана этексилат) и другие.
- Антиагреганты — например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, праусгрел и другие.
- Диуретики — например, калийсберегающие (спиронолактон, эплеренон и др.), тиазидоподобные (гидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид), петлевые (фуросемид, торасемид) и другие.
- Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — например, розувастатин, симвастатин, аторвастатин, питавастатин и другие.
- Антиаритмические средства — например, соталол, амиодарон, этацизин, прокаинамид, аллапинин, пропафенон и другие.
- Нитровазодилататоры — например, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат, нитроглицерин.
- Сердечные гликозиды — дигоксин.

Приложение 2. Шкала CHA₂DS₂VASc для оценки риска тромбоэмболии (инсульта) при фибрилляции и трепетании предсердий

Показатель	Количество баллов
Сердечная недостаточность / дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия в анамнезе	1
Сахарный диабет	1
Инсульт / транзиторная ишемическая атака / тромбоэмболии	2
Сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий или бляшка в аорте)	1
Возраст 65–74 лет	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Мужской пол	0
Женский пол	1
При наличии у пациента ≥ 2 баллов рекомендовано начать пероральный прием антикоагулянтов.	

Приложение 3. Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечений при фибрилляции и трепетании предсердий

Показатель	Количество баллов
Артериальная гипертензия (систолическое АД выше 160 мм рт. ст.)	1
Нарушение функции почек (постоянный гемодиализ, трансплантация почки, уровень креатинина сыворотки выше 200 мкмоль/л или СКФ < 30 мл/мин/1,73м ²)	1
Нарушение функции печени [хроническое заболевание печени или биохимические показатели поражения печени (уровень билирубина в 2 раза выше верхней границы нормы, повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ в 3 раза выше верхней границы нормы)]	1
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечения в анамнезе (кровотечение в анамнезе, геморрагический диатез или анемия со снижением уровня гемоглобина более чем на 2 г/л)	1
Неустойчивое МНО (нестабильное или высокое МНО или выход за пределы терапевтического интервала более 40% времени)	1
Возраст > 65 лет	1
Прием препаратов , повышающих риск кровотечения (например, антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты)	1
Употребление алкоголя (более 8 порций в неделю)	1
Наличие у пациента ≥ 3 баллов указывает на потенциально высокий риск кровотечения и может потребовать более тщательного наблюдения за пациентом, более тщательного мониторинга МНО или подбора индивидуальных доз пероральных антикоагулянтов или ацетилсалициловой кислоты	
МНО — международное нормализованное отношение; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЩФ — щелочная фосфатаза.	

Литература

1. Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации. Клиническая онкогематология 2021; 14(2):239—261.
2. Гончарова Е. В., Чистякова М. В., Кузьмин А. Г. Показатели кардиогемодинамики у больных хронической железодефицитной анемией. Сердечная недостаточность 2007; 8(6):289—293.
3. Барбараш О., Карпов Ю. А., Кашталап В. В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020; 25(11):201—250.
4. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. Card Electrophysiol Clin 2015; 7(2):341—355.
5. Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Денисенко-Канкия Е. И. и др. Предтестовая оценка вероятности ишемической болезни сердца. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова 2020; 15(3):124—132.
6. Common terminology criteria for adverse events. Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services, 2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
7. Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020; 25(11):311—374.
8. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J 2022; 43(41):4229—4361.
9. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL et al. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. JAMA Oncol 2019; 5(6):864—871.
10. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc 2014; 89(9):1287—1306.
11. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. J Am Coll Cardiol 2014; 64(9):938—945.
12. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. Cochrane Database Syst Rev 2011; 2011(6):CD003917.
13. Elitok A, Oz F, Cizgici AY et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with six-month follow-up. Cardiol J 2014; 21(5):509—515.
14. Bernstein D, Fajardo G, Zhao M et al. Differential cardioprotective/cardiotoxic effects mediated by beta-adrenergic receptor subtypes. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289(6):H2441—H2449.

15. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(9):911–939.
16. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3):149–218.
17. Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затеишиков Д. А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(4):149–202.
18. Аверков О. В., Дупляков Д. В., Гиляров М. Ю. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(11): 251–310.
19. Iiiescu C, Balanescu DV, Donisan T et al. Safety of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization in cancer patients with acute coronary syndrome and chronic thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 2018; 122(9):1465–1470.
20. Iiiescu CA, Grines CL, Herrmann J et al. SCAI expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87(5): 895–899.
21. Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал* 2023; 28(5):250–297.
22. Емелина Е. И., Гендлин Г. Е. Кардиологическое обследование больных с лимфопролиферативными заболеваниями // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко, 2018. С. 311–323.
23. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Guha A et al. Cardiovascular risk assessment and management of patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(3):544–551.

Глава 17.

Диагностика и лечение почечной недостаточности в гематологии

Общие сведения о проблеме

Поражения почек у гематологических пациентов возникают при заболеваниях как опухолевой природы — острые и хронические лейкозы, агрессивные и индолентные лимфомы, миелодиспластические синдромы, так и неопухолевой природы — апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, врожденные и приобретенные нарушения свертываемости крови, включая гемофилии, коагулопатии, разнообразные виды анемий, порфирии, болезнь Фабри и другие (коды МКБ-10: С81–С96, D45–D47, D50–D89, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1, T86.0, Z94.9). Эти поражения имеют многофакторный характер, включающий течение основного заболевания, нефротоксичность проводимой терапии, а также развитие таких осложнений, как нарушение водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза, сепсиса (рис. 1).

Проявления нефрологической патологии разнообразны и могут манифестировать на любом этапе течения гематологического заболевания: во время диагностики, наблюдения, в период проведения противоопухолевого лечения или после его завершения. Патогенетические механизмы и формы повреждения почек при заболеваниях системы



Рисунок 1. Взаимосвязь заболеваний системы крови и поражения почек.

крови также разнообразны и включают поражения, вызванные инфильтрацией опухолевыми клетками паренхимы почек, паранеопластические гломерулонефриты, сдавление увеличенными лимфатическими узлами мочевыводящих структур, отложение в структурах нефрона моноклонального иммуноглобулина, его фрагментов или амилоида, поражение сосудов, метаболические нарушения и проч. (табл. 1).

Таблица 1. Этиопатогенетические механизмы поражения почек при гематологических заболеваниях и формы почечной патологии

Этиопатогенетические механизмы	Формы почечной патологии
Поражения, вызванные инфильтрацией паренхимы почек	Диффузная и очаговая интерстициальная опухолевая инфильтрация
Поражения, вызванные механическим воздействием опухоли	Сдавление увеличенными лимфатическими узлами мочевыводящих структур. Сдавление почечных сосудов
Опухолевая гломерулопатия	Мезангиопролиферативный ГН. Мезангиокапиллярный ГН. Фибриллярный ГН. Иммунотактоидный ГН. Гломерулопатии с минимальными изменениями
Отложение моноклонального иммуноглобулина или его фрагментов в структурах нефрона	Cast-нефропатия. Амилоидоз. Болезнь депозитов свободных легких и тяжелых цепей

Таблица 1 (окончание). Этиопатогенетические механизмы поражения почек при гематологических заболеваниях и формы почечной патологии

Этиопатогенетические механизмы	Формы почечной патологии
Поражение сосудов при различной гематологической патологии: Тромботическая микроангиопатия. Антифосфолипидный синдром. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Пурпура Шенлейна—Геноха. Тромбоз почечных сосудов. ДВС-синдром. Радиационная нефропатия. Болезнь Фабри	Микроангиопатия, тромбоз артериальных или венозных сосудов почек
Поражения, обусловленные метаболическими факторами: Первичный и вторичный гемохроматоз. Нефрокальциноз, фосфорно-кальциевый литиаз. Острый и хронический цитолиз. Гемолиз, миолиз. Гиперурикемия. Сольтеряющая, гипокалиемическая почка	Смешанные
ГН — гломерулонефрит.	

Кроме того, у пациента, как сопутствующее заболевание, может быть хроническая болезнь почек (ХБП), в частности ишемическая/гипертоническая, диабетическая нефропатия, поликистоз почек, АА-амилоидоз, викарная почка или ее гипоплазия, мочекаменная болезнь, подагра, нефропатия беременных, хроническая инфекция мочевыводящих путей. Особую трудность для ведения представляют пациенты с трансплантированной почкой.

ХБП отмечается в общей популяции примерно у 15% населения вне зависимости от возраста. У ряда больных не происходит полного восстановления функции почек, и у них через 3 месяца от начала острого поражения почек (ОПП) диагностируется ХБП и определяется ее стадия и дальнейшая терапевтическая тактика.

Основные синдромы поражения почек при гематологических заболеваниях

Синдром массивного лизиса клеток крови

Этот синдром развивается при спонтанной гибели опухолевых клеток или при их разрушении, индуцированном химиотерапией, лучевой терапией. Он сопровождается гиперфосфатемией, гиперкалиемией, ги-

перурикемией и/или гипокальциемией, что приводит к осаждению в почечных канальцах и паренхиме почек метаболитов нуклеиновых кислот, кристаллов мочевой кислоты и фосфата кальция, развитием острой обструкции мочевыводящих путей. Дополнительно повреждает почки лактатацидоз, обусловленный накоплением в кровотоке молочной, мочевой, серной, соляной, фосфорной и других неорганических и органических кислот, содержащихся в подвергающихся распаду клетках крови

Риск развития синдрома массивного лизиса клеток крови повышают некоторые особенности опухоли: высокая скорость пролиферации клеток, большая масса опухоли, высокая чувствительность к химиотерапии и повышенная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). К развитию синдрома массивного лизиса клеток крови предрасполагают такие нарушения, как дегидратация, гиперурикемия, гипокальциемия, кислая реакция мочи, олигурия, и предшествующая ХБП.

Логистический регрессионный анализ выявил, что при повышении концентрации мочевой кислоты на 1 мг/дл риск синдрома массивного лизиса клеток крови возрастает в 1,75 раза, а риск нарушения функции почек — в 2,21 раза.

Основные проявления синдрома массивного лизиса клеток крови

Снижение уровня **кальция** и повышение уровня **фосфатов** в сыворотке крови при этом нарушении инициирует судорожный синдром, дополняемый неврологическими проявлениями вследствие выброса цитокинов из макрофагов. В клетках злокачественных опухолей концентрация фосфора может быть в 4 раза выше, чем в нормальных клетках, и быстрое высвобождение этих запасов может привести к гиперфосфатемии. Первыми на эти изменения реагируют почки, увеличивая экскрецию фосфора с мочой. Однако канальцевый механизм транспорта может оказаться перегруженным, в результате чего концентрация фосфора в сыворотке крови продолжает возрастать. При развитии почечной недостаточности вследствие осаждения мочевой кислоты или других осложнений, таких как дегидратация, метаболический ацидоз, гиповолемия, артериальная гипотония и проч., гиперфосфатемия еще более усугубляется. Выраженная гиперфосфатемия проявляется тошнотой, рвотой, диареей, спутанностью сознания или эпилептическими припадками. При повышении концентрации фосфора в сыворотке крови увеличивается риск повышения концентрации кальция фосфата в сыворотке крови, поэтому гиперфосфатемия увеличивает риск отложения кальция в почечных канальцах, что может привести к обструктивной (на уровне канальцев) почечной недостаточности или усугубить ее течение, создавая порочный круг. Кроме того, осаждение кальция мо-

жет вызвать вторичную гипокальциемию, в том числе с клиническими проявлениями. В тяжелых случаях гипокальциемия приводит к аритмиям, артериальной гипотонии, тетании и мышечным спазмам.

Повышение концентрации **калия** в сыворотке крови негативно отражается на сердечной деятельности и функции скелетных мышц. Повышение концентрации калия во внеклеточной жидкости снижает мембранный потенциал, из-за чего увеличивается разница между потенциалом покоя клетки и критическим уровнем деполяризации. Это приводит к уменьшению возбудимости клетки, в ней снижается распространение нервного импульса. Особенно сильно это отражается на функции клеток скелетных мышц (гипотонус вплоть до парезов, парестезии), кардиомиоцитов, проводящей системы сердца и нейронов. Главные симптомы — брадикардия, иногда приступы тахикардии. У некоторых пациентов возникает боль в грудной клетке, напоминающая инфаркт миокарда. Наиболее частыми и опасными осложнениями повышенного уровня калия считаются жизнеугрожающие нарушения ритма, которые без неотложного лечения приводят к смерти пациента примерно в 40% случаев. К таким аритмиям относятся полная атриовентрикулярная блокада, фибрилляция желудочков, асистолия. Атония мышц желудочно-кишечного тракта проявляется чувством тяжести в эпигастральной области, ощущением переполнения желудка, в редких случаях развивается динамическая кишечная непроходимость. Выраженная гипотония дыхательной мускулатуры (диафрагмы и межреберных мышц) может вызвать дыхательную недостаточность и остановку дыхания (см. гл. «Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли у пациентов с гематологическими заболеваниями»).

Гипонатриемия

Выброс биологически активных веществ, в том числе провоспалительных цитокинов, из разрушенных клеток приводит к повышению проницаемости мелких кровеносных сосудов, что снижает концентрацию альбумина и натрия в сыворотке крови, уменьшает объем циркулирующей плазмы. Клинически это проявляется снижением артериального давления, гипонатриемией и усугублением снижения функции почек.

Гипонатриемия — это снижение уровня натрия (Na^+) плазмы крови ниже 135 ммоль/л (мэкв/л). Это нарушение имеет широкий спектр причин — от избыточного потребления воды при бессолевой диете, бесконтрольного применения лекарственных препаратов, в частности салуретиков, до патологии почек и проведения химиотерапевтического лечения. Клинические симптомы представлены главным образом

нервно-психическими расстройствами. Диагноз ставится на основании определения уровня натрия и осмолярности сыворотки крови, мочи. Лечение должно включать борьбу с причиной, введение изотонических или гипертонических солевых растворов, поддержание эуволемии.

Патологические причины нарушения следующие:

- **Избыточные потери натрия.** Повышенное выведение натрия из организма встречается при хронической диарее, обильной рвоте. Характерной причиной гипонатриемии считаются так называемые сольтеряющие нефропатии, то есть заболевания почек, при которых нарушается реабсорбция Na^+ в канальцах нефрона (тубулоинтерстициальный лекарственный нефрит).
- **Задержка жидкости в организме.** Частой причиной гипонатриемии являются патологии, характеризующиеся нарушением выведения жидкости из организма (ОПП или ХБП, хроническая сердечная недостаточность, цирроз печени с асцитом). Электролитный дисбаланс может возникать при синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ), который развивается на фоне приема глюкокортикоидных гормонов, патологии легких, приема ряда лекарственных препаратов и пр.
- **Патологическая гемодилюция (разведение).** Увеличение содержания воды в сосудистом русле также может служить причиной гипонатриемии. Это происходит при избыточном питье обычной воды (неминеральной), при сахарном или несахарном диабете, а также при избыточной инфузионной терапии деминерализованными растворами (в частности, раствор глюкозы 5%). Парентеральное введение большого количества низко- или бессолевых растворов в качестве дезинтоксикационной терапии является причиной ятрогенной гипонатриемии.
- **Эндокринные расстройства.** Дефицит минералокортикоидных гормонов, который наблюдается при первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности, сольтеряющей форме врожденной дисфункции коры надпочечников, нарушает всасывание ионов натрия в почечных канальцах. Причиной гипонатриемии может стать гипотиреоз, тяжелая гипергликемия при декомпенсированном сахарном диабете.
- **Прием лекарственных препаратов.** Использование диуретиков (особенно тиазидных и осмотических), таких как фуросемид, маннитол, для купирования экстренных состояний нередко становится причиной снижения концентрации натрия. Нарушение может развиваться на фоне приема таких медикаментов, как сахароснижающие (дапаглифлозин) или психотропные средства.

- **Другие причины.** Гипонатриемия может являться одним из первых лабораторных синдромов панкреатита.

Поскольку натрий является одним из наиболее важных катионов, обеспечивающих нормальное функционирование многих клеток, особенно нервных и мышечных, при снижении его концентрации уменьшается возбудимость нейронов и миоцитов, как следствие изменения их мембранного потенциала. За счет этого тормозится проведение процесса возбуждения в нервной системе, снижается тонус скелетных мышц, сосудов и миокарда, что обуславливает клинические симптомы.

Гипонатриемия приводит к гипоосмолярности плазмы, вода по градиенту концентрации устремляется из межклеточного пространства в клетки. При гиповолемии уменьшается объем циркулирующей крови (ОЦК), компенсаторно увеличивается секреция АДГ, что еще больше усугубляет патологию.

По степени тяжести гипонатриемия разделяют на:

- легкую — от 130 до 134 ммоль/л;
- умеренную — от 125 до 129 ммоль/л;
- тяжелую — менее 125 ммоль/л.

Клинические симптомы зависят от скорости возникновения и тяжести гипонатриемии. При легком и медленно развивающемся уменьшении уровня концентрации Na^+ в сыворотке крови серьезные симптомы поражения ЦНС отсутствуют. Могут быть небольшая сонливость, нарушение равновесия. При тяжелой степени появляется выраженная сомнолентность, сопорозное состояние. Характерны эпилептиформные припадки. Вследствие снижения возбудимости миоцитов, тонуса сосудов и сократительной функции миокарда появляется мышечная слабость, симптомы артериальной гипотонии (тахикардия, головокружения, потеря сознания). Кожа, слизистые оболочки становятся сухими, тургор и эластичность кожи уменьшаются.

Снижение концентрации ионов Na^+ в первую очередь неблагоприятно сказывается на функционировании нейронов. Основная масса случаев этого состояния приходится на пациентов реанимационных отделений (около 15—20%).

Для данного синдрома типично большое количество осложнений. Подавляющее число неблагоприятных последствий связано с поражением центральной нервной системы. К ним относят кому, отек и вклинение головного мозга. Иногда наблюдаются отек легких, инфаркты гипоталамуса и задней доли гипофиза. Летальный исход при уровне Na^+ 125 мэкв/л встречается в 25%, при показателях ниже 115 мэкв/л — в 50% случаев.

Опасным осложнением неправильного лечения гипонатриемии является осмотический демиелинизирующий синдром (понтинный

и экстрапонтинный миелолиз), развивающийся вследствие дегидратации и сморщивания клеток головного мозга из-за резкого увеличения осмолярности плазмы при слишком быстром введении солевых растворов. Симптомы включают дисфагию, бульбарные нарушения, тетраплегию. Смертность при данном синдроме достигает более 50%.

Диагностика

Пациенты с гипонатриемией, особенно тяжелой, должны находиться под совместным наблюдением реаниматолога, гематолога и нефролога. Для выяснения причины данного синдрома важны анамнестические данные — предшествующая диарея, рвота, прием лекарственных препаратов. Установить конкретный вид патологии помогает выявление признаков, указывающих на обезвоживание, — сухая кожа, артериальная гипотония, снижение диуреза.

Также необходима информация о сопутствующих заболеваниях, имеющихся у пациента. При осмотре обращается внимание на такие симптомы, как отеки лица, нижних конечностей, увеличение и напряженность живота, расширение подкожных вен на передней брюшной стенке. Назначается дополнительное обследование, направленное на установление вида гипонатриемии и выяснение ее причины:

- **Лабораторные исследования.** Определяется осмолярность сыворотки крови и уровень других электролитов (калия, кальция, магния). В биохимическом анализе крови измеряется содержание глюкозы, печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), показателей функции почек (мочевина, креатинин). Изучается уровень гормонов щитовидной железы, надпочечников (ТТГ, свободный Т4, кортизол). Проверяется количество, осмолярность, удельный вес мочи, концентрация в ней Na^+ , глюкозы, присутствие кетоновых тел.
- **Инструментальные исследования.** Важное клиническое значение имеет измерение центрального венозного давления (ЦВД). Этот точный способ определения ОЦК позволяет уточнить вид гипонатриемии (гиповолемическая, гиперволемическая или эуволемическая). При подозрении на отек легких проводится КТ грудной клетки, если имеются симптомы отека мозга — КТ головного мозга.

Данное состояние нужно дифференцировать с гипернатриемией, так как обе эти патологии имеют практически полностью идентичные клинические симптомы. Отек мозга при гипонатриемии следует отличать от отека мозга другой этиологии (гипертонический криз, ОНМК, черепно-мозговые травмы). Гораздо важнее дифференцировать разновидности этого синдрома (гипер-, гипо-, эуволемическую, гипер- и гипотоническую).

Синдром Фанкони

Этот синдром характеризуется нарушением функции проксимальных канальцев и развитием тубулярного ацидоза, аминоацидурии, глюкозурии без повышения концентрации глюкозы в крови и применения глюкозурических препаратов, фосфатурии, канальцевой протеинурии, гипокалиемии, гипоурикемии, полиурии с развитием дегидратации и почечной недостаточности разной степени выраженности. При морфологическом исследовании выявляются кристаллические (игольчатой формы) фибриллоподобные включения в эпителии проксимальных канальцев и тубулярная атрофия.

Это нарушение функции почек может быть вызвано лекарственными препаратами (например, ифосфамид, тетрациклины, цидофовир). Приобретенный синдром Фанкони также может выявляться у пациентов с множественной миеломой, AL-амилоидозом, другими лимфопролиферативными заболеваниями.

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия развивается в результате остеолизиса и подавления функции остеобластов под воздействием секретируемых опухолевыми клетками паратгормоноподобного белка (PTH-rP) или активной формы витамина D — 1, 25-дигидрооксихолекальциферола, которые стимулируют резорбцию костной ткани и/или реабсорбцию кальция в собирательных трубочках нефрона с развитием гиперкальциурии. Такие процессы характерны для множественной миеломы и других лимфопролиферативных заболеваний. Поступление в сосудистое русло ионов кальция в количестве, значительно превышающем экскреторные возможности почек, приводит к снижению почечного плазмотока и развитию ОПП. Увеличение в крови содержания кальция изменяет мембранный потенциал клеток, что приводит к угнетению нервно-мышечной проводимости в скелетных мышцах, миокарде, желудочно-кишечном тракте. Патогенез психоневрологических симптомов не до конца ясен. Предполагается роль замедления проведения нервных импульсов. Развивается кальцификация сосудов, внутренних органов, дистрофия тканей. Вследствие гиперкальциурии повышается риск нефролитиаза. Кальций ингибирует аденилатциклазу, что подавляет почечный эффект антидиуретического гормона. Тиазидные диуретики могут вызвать кальциевый дисбаланс. Эти препараты влияют на дистальный отдел извитых канальцев, где они ингибируют Na^+/Cl^- котранспорт.

Тромботическая микроангиопатия

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) патогенетически объединяет тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС).

- **ТТП, обусловленная аномалиями металлопротеиназы ADAMTS13** (активность менее 10%):
 - ▲ генетическими;
 - ▲ приобретенными (аутоантитела, прием тиклопидина или клопидогрела).
- **ГУС, индуцированный инфекцией:**
 - ▲ энтерогеморрагической *Escherichia coli*, штамм O 157:H7 и другие штаммы, а также *Shigella dysenteriae* I типа, продуцирующими шигатоксин и веротоксин (**типичный ГУС**);
 - ▲ *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующим нейраминидазу.
- **Атипичный ГУС**, обусловленный генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, приводящими к патологии системы комплемента:
 - ▲ мутациями генов регуляторных белков и компонентов комплемента CFH (фактор H), MCP (мембранный кофакторный протеин), CFI (фактор I), THBD (тромбомодулин), CFB (фактор В) и C3;
 - ▲ антителами к CFH.

Патоморфологической основой любой формы ГУС является ТМА. В 2020 г. была предложена этиологическая ее классификация:

1. Первичные формы ТМА:

- ТТП:
 - ▲ врожденная;
 - ▲ приобретенная.
- ГУС:
 - ▲ приобретенные формы — индуцированные инфекцией (см. выше); обусловленные антителами к CFH-ат (атипичный ГУС);
 - ▲ наследственные формы: мутации генов комплемента (атипичный ГУС).

2. Вторичные формы ТМА, ассоциированные с:

- аутоиммунными заболеваниями;
- инфекциями;
- беременностью;
- трансплантацией солидных органов;
- трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток;
- метилмалоновой ацидезией;
- злокачественными новообразованиями;
- злокачественной артериальной гипертензией;

- лекарственными средствами (ингибиторы кальциневрина, блокаторы mTOR-рецепторов, гемцитабин, митомицин, бевацизумаб, сунитиниб, бортезомиб, карфилзомиб, адалимумаб, симвастатин, эстрогены, прогестагены, и др.).

В большинстве случаев поражение почек манифестирует ОПП с наличием олиго- или анурии или без нее. При сохраненном диурезе отмечается протеинурия, иногда массивная, вплоть до развития нефротического синдрома, особенно при постепенном развитии заболевания. Возможно появление гематурии. Следует отметить, что при атипичном ГУС ОПП может не быть первым проявлением болезни. Примерно 17% пациентов демонстрируют лишь умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек. Заболевание может также дебютировать изолированной протеинурией с признаками начальной ХБП. В патогенезе нефропатии при ТМА центральную роль играет первичное поражение эндотелия, активация эндотелина-1 и цитокинов, что вызывает фокальную ишемию коркового слоя почек, стимуляцию адгезии клеток и тромбообразование. Преимущественное поражение почек при атипичном ГУС, по-видимому, обусловлено особенной чувствительностью фенестрированного гломерулярного эндотелия к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента.

Половина детей и большинство взрослых пациентов с атипичным ГУС нуждаются в проведении ЗПТ в момент госпитализации. ХБП 5-й стадии у многих пациентов развивается независимо от характера манифестации болезни. Артериальная гипертония развивается у большинства пациентов вследствие перегрузки объемом при наличии олиго- или анурии и/или гиперренинемии из-за ишемии ткани почек, обусловленной ТМА.

У большинства пациентов имеется выраженный отечный синдром, основными проявлениями которого служат массивные периферические отеки вплоть до анасарки и выпот в полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит). Причиной отеков является резко повышенная сосудистая проницаемость, индуцированная C3a и C5a компонентами комплемента через освобождение больших количеств гистамина.

Дифференцировочный синдром

Дифференцировочный синдром — жизнеугрожающее осложнение, развивающееся при лечении острого промиелоцитарного лейкоза третиноином (АТРА) и триоксидом мышьяка. Этот синдром диагностируют при наличии не менее 4 симптомов из следующего симптомо-

комплекса: лихорадка без выявленного очага инфекции, нарастание числа лейкоцитов, респираторный дистресс-синдром, инфильтрация легочной ткани при рентгенологических исследованиях, гипоксемия, задержка жидкости (преимущественно гидроторакс и гидроперикард), прибавка массы тела, почечная недостаточность, артериальная гипотония.

Механизм развития этого синдрома не вполне ясен, однако доказана патогенетическая роль таких медиаторов воспаления, как катепсин G и сериновые протеазы, которые высвобождаются в русло из опухолевых промиелоцитов в результате терапии ATRA или триоксидом мышьяка и способствуют повышению проницаемости мембран капилляров. Экспрессирующиеся на этих опухолевых клетках молекулы адгезии CD15s (Lex) и интегрины CD11a, CD11b взаимодействуют с молекулами адгезии ICAM-1 на эндотелиальных клетках. Такие провоспалительные цитокины, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухолей альфа (ФНО α), ИЛ-6, способствуют дальнейшей активации лейкоцитов с формированием лейкоагрегатов за счет активации молекул адгезии LFA-1/ICAM-2. По сути происходит выброс цитокинов, иногда называемый «цитокиновым штормом».

Описанные патофизиологические механизмы являются причиной развития клинических признаков этого синдрома, в том числе задержки жидкости без массивной протеинурии и гипоальбуминемии. Если не определены лабораторные признаки потери белка через мочевыводящие пути, причина патологии почек в формировании отечного синдрома отсутствует.

Основное лечение включает назначение дексаметазона в дозе 20 мг/м² в сутки в/в (на 4 введения), проведение оксигенотерапии и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) — по общепринятым показаниям.

Нефропротекция включает обеспечение концентрации K⁺ в сыворотке во время терапии ATRA / триоксидом мышьяка не менее 4 ммоль/л, Ca²⁺ — 0,9 ммоль/л. По возможности не применять амфотерицин В (повреждение дистального отдела канальцев).

С осторожностью следует использовать диуретики, поскольку избыточная жидкость находится преимущественно в интерстициальном пространстве и применение этих препаратов может привести к дегидратации и усугубить острое повреждение почек.

При тяжелом течении, обусловленном «цитокиновым штормом», почечной недостаточностью, показано проведение заместительной почечной терапии, причем предпочтение отдается конвекционным методам очищения крови (гемофильтрация, гемодиализация) или гемосорбции, преимущественно, цитокинов (CytoSorb).

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри — лизосомная болезнь накопления, характеризующаяся снижением активности фермента α -галактозидазы А вследствие мутации гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме. Дефицит фермента приводит к нарушению метаболизма гликофинголипидов и их накоплению в лизосомах клеток различных тканей и органов, в том числе в почках. Сфинголипиды откладываются во всех структурах нефрона: в подоцитах, проксимальном и дистальном отделе канальцев, перитубулярных капиллярах, в интима и медию сосудов, что ведет к формированию гиалиноза артерий, прогрессирующему склерозу клубочков и интерстициальному фиброзу (табл. 2).

Таблица 2. Механизмы поражения почек при болезни Фабри

Накопление гликофинголипидов	Локализация депозитов	Следствие	Исход
Клубочки	Лизосомы подоцитов, клеток мезангия, эндотелиальных клеток и клеток париетального эпителия	Распластывание малых отростков подоцитов, прогрессирующая протеинурия	Фокальный и глобальный гломерулосклероз
Канальцы	Лизосомы клеток эпителия дистального отдела канальцев	Нарушение концентрационной способности почек. Полиурия. Полидипсия. Ренальный тубулярный ацидоз. Синдром Фанкони	Атрофия канальцев. Фиброз интерстиция
Артерии, вены, капилляры	Лизосомы эндотелиальных и гладкомышечных клеток	Артериальная гипертензия	Фиброз интерстиция
Лимфатические сосуды	Лизосомы эндотелиальных клеток	Нарушение лимфооттока	Парапельвикальные кисты

Отмечается выраженный полиморфизм клинической картины болезни Фабри, которая может протекать с различной степенью вовлечения тех или иных органов. Обычно признаки поражения почек обнаруживаются в возрасте 20—30 лет: протеинурия, снижение или повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), парапельвикальные кисты. Полагают, что образование парапельвикальных кист связано с отложением гликофинголипидов в лимфатических сосудах почечного синуса. Парапельвикальные кисты не встречаются ни при каких других генетически детерминированных заболеваниях почек, кроме болезни Фабри. Наличие множественных парапельвикальных кист при ультразвуковом исследовании позволяет заподозрить это заболевание.

Протеинурия — первое и основное проявление поражения почек, наблюдается примерно у 50% не получающих лечения мужчин с «классическим» вариантом болезни Фабри к 35 годам. Распространенность протеинурии увеличивается с возрастом и достигает 90% к 50 годам. У 30—35% женщин с болезнью Фабри имеется значимая протеинурия ($> 0,3$ г/сутки), выявляющаяся, как правило, позднее, чем у мужчин.

Указанные нарушения у большинства пациентов с болезнью Фабри в конечном итоге приводят к терминальной стадии хронической болезни почек. Начальные стадии почечной недостаточности остаются практически незамеченными. В отличие от «классических» нефрологических больных, у пациентов с болезнью Фабри наблюдаются обычно нормальное артериальное давление, нормальный или около нормального уровень сывороточного креатинина, «минимальная» протеинурия, что затрудняет оценку степени почечной недостаточности нефрологом. Для мониторинга и оценки функции почек всем больным Фабри необходимо ежегодно проходить серию тестов, включающих измерение белка в моче, креатинина в сыворотке в моче, контроль артериального давления.

Нефропротекция: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут использоваться в качестве средств борьбы с протеинурией и/или для лечения артериальной гипертензии у пациентов с протеинурией, если функция почек удовлетворительная.

Гемофилия

У больных гемофилией существуют различные поражения мочевыводящей системы: папиллярный некроз, гидронефроз, обструктивные поражения мочевых путей, канальцевые нарушения (гиперкальциурия в результате использования цитрата, входящего в состав ранее используемого криопреципитата), стойкие почечные кровотечения (гематурия), пиелонефрит, вторичные инфекции, гломерулопатии иммунного (при вирусных гепатитах) и неиммунного характера (постоянная перегрузка белковыми препаратами), АА-амилоидоз (остеомиелит), медиаментозный интерстициальный нефрит (длительный прием НПВС). Учитывая значительное продолжение жизни, у этих больных могут присутствовать факторы формирования хронической болезни почек, такие как диабетическая нефропатия, ишемическая нефропатия, обусловленная артериальной гипертензией, гиперурикемия.

В наблюдении нефрологом нуждаются пациенты с вирусными гепатитами В и С ввиду высокой вероятности развития у них гломерулопатий и формирования хронической болезни почек.

С целью замещения утраченной функции почек этим больным проводится заместительная почечная терапия (программный гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки).

Поражения почек при онкогематологических заболеваниях

Лимфопролиферативные заболевания

Поражения почек у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) отличаются значительной гетерогенностью и в ряде случаев могут доминировать в клинической картине, причем симптомы почечной недостаточности могут предшествовать установлению диагноза ЛПЗ, выявляться одновременно с основным заболеванием или проявляться в более поздние сроки (нефротоксичные препараты, полиорганная дисфункция, прогрессия опухоли и пр.). Многие варианты нефропатии имеют общие патогенетические черты, при этом клинико-морфологические проявления варьируют в зависимости от особенностей основного заболевания. Характер поражения почек определяется различными механизмами повреждения: локализацией опухолевых масс, экспансией злокачественных клеток, последствиями отложения в тканях секретируемых парапротеинов, секреции гормонов, цитокинов, факторов роста, метаболическими, водно-электролитными и коагулологическими нарушениями, инфекционными и терапевтическими осложнениями. В этот процесс могут вовлекаться мочевые пути, почечные артерии и вены, компоненты почечной паренхимы — внутрипочечные сосуды, интерстиций, канальцы и клубочки, причем иногда одновременно.

Наибольшую трудность представляет собой дифференциальная диагностика нефропатий, требующая в большинстве случаев морфологического исследования. И если такие варианты, как цилиндровая нефропатия при множественной миеломе или «первичный» AL-амилоидоз, изучены достаточно широко, то нефропатии, связанные с макроглобулинемией Вальденстрема, болезнью тяжелых цепей иммуноглобулинов, неходжкинскими лимфомами/лейкозами, болезнью Кастлемана, а также с еще более редкими вариантами — болезнью отложения моноклональных иммуноглобулинов, пролиферативными нефритами с моноклональными депозитами и паранеопластическими гломерулонефритами, — продолжают представлять интерес для исследователей.

Варианты поражения почек при множественной миеломе изучены достаточно хорошо. Причины ОПП при множественной миеломе представлены в табл. 3. Их раннее выявление и начало специфической терапии позволяет достигнуть реверсии почечной недостаточности и

избежать пожизненной заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки).

Таблица 3. Причины ОПП при множественной миеломе

<p>Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов. Амилоидоз. Пролiferативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами. С3-гломерулопатия, ассоциированная с парапротеинемией. Фибриллярный гломерулонефрит. Иммунотактоидный гломерулонефрит. Криоглобулинемический гломерулонефрит. Кристаллические нефропатии. Кристаллоглобулиновые нефропатии. IgA-миелома (имитирует IgA-нефропатию). Мембранозная нефропатия, обусловленная моноклональными IgG-к к рецепторам фосфолипазы A2. Цилиндровая нефропатия. Проксимальная тубулопатия легких цепей. Преренальное ОПП: рвота, диарея; лекарственная тубулопатия с сольтерющим синдромом. Острый канальцевый некроз: эволюция преренального ОПП, артериальная гипотония, НПВС, рентгенконтрастные вещества. Метаболическая нефротоксичность: гиперкальциемия, синдром лизиса опухоли. Лекарственная нефротоксичность: традиционная химиотерапия; новые препараты — ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, ингибиторы протеинкиназ (BRAE, mTOR)</p>

Также остаются неизученными такие эпидемиологические аспекты, как распространенность поражения почек у больных ЛПЗ в целом и при отдельных вариантах, не разработаны подходы к диагностике и дифференциальной диагностике. Вместе с тем ЛПЗ с поражением почек характеризуются неблагоприятным прогнозом как для жизни, так и для состояния функции почек. Поражение почек при этой патологии может быть связанным как с отложением парапротеинов, так и с другими причинами (табл. 4).

Таблица 4. Поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях, не связанные с отложением парапротеинов

Поражение	Заболевание
Преренальное ОПП	Гипервискозный синдром
Специфическая инфильтрация	Интерстициальная инфильтрация. Интрагломерулярная лимфома
Паранеопластические гломерулонефриты	Мембранозная нефропатия. Мембранопродиферативный ГН. Минимальные изменения / фокальный сегментарный гломерулосклероз. Полулунный ГН

Таблица 4 (окончание). Поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях, не связанные с отложением парапротеинов

Поражение	Заболевание
Метаболические нефропатии	Синдром лизиса опухоли (мочекислая/фосфатная нефропатия). Гиперкальциемическая нефропатия
Тромботические повреждения	Тромбоз почечных вен. ТМА
Обструкция мочевых путей	Сдавление лимфатическими узлами. Ретроперитонеальный фиброз
Инфекционные осложнения	Сепсис. Инфекция мочевых путей. АА-амилоидоз, вызванный хроническими инфекциями и воспалением (туберкулез, остеомиелит, болезнь Крона и пр.)
Радиационный нефрит	
Лекарственные повреждения	Минимальные изменения. Мембранозная нефропатия. Тубулоинтерстициальный нефрит
ГН — гломерулонефрит.	

Вместе с тем имеют место поражения почек, связанные с воздействием непосредственно парапротеина. Эти варианты представлены в табл. 5.

Таблица 5. Поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях, обусловленные парапротеинемией

Поражения почек
С организованными депозитами парапротеинов
Цилиндровая нефропатия (cast-нефропатия при множественной миеломе). Тубулопатия легких цепей (с синдромом Фанкони и без него). Имуноглобулиновый амилоидоз (AL/АН). Иммунотактоидный гломерулонефрит
Криоглобулинемический гломерулонефрит (при секретирующих лимфомах и макроглобулинемии Вальденстера). Фибриллярный гломерулонефрит. Кристаллические нефропатии. Кристаллоглобулиновые нефропатии
С неорганизованными депозитами парапротеинов
Болезнь отложения легких/тяжелых цепей (LCDD, HCDD, LCDD/HCDD). Пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами IgG/IgA. Гломерулонефрит с моноклональными интракапиллярными депозитами IgM (при макроглобулинемии Вальденстера). Анти-ГБМ нефрит, индуцированный парапротеинами. С3-гломерулонефрит, индуцированный парапротеинами. Мембранозная нефропатия, индуцированная парапротеинами
ГБМ — гломерулярная базальная мембрана.

Поражение почек при миелопролиферативных заболеваниях

ОПП при миелопролиферативных заболеваниях возникает крайне редко и связано, как правило, с экстраренальными причинами. Вместе с тем ХБП может иметь место у этих пациентов вследствие предшествующего поражения почек, лекарственного воздействия и осложнения заболевания. Учитывая увеличивающуюся продолжительность жизни этих пациентов, они нуждаются в наблюдении нефролога.

Для эритремии характерно наличие двух основных синдромов: плеторического и миелопролиферативного. Плеторический синдром обусловлен увеличением массы циркулирующих эритроцитов и проявляется головокружением, головными болями, ухудшением зрения, кожным зудом, стенокардией. Миелопролиферативный синдром проявляется кожным зудом, потливостью, слабостью, повышением температуры тела, болями в костях. Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением пуринового обмена, что приводит к развитию гиперурикемии, мочекаменной болезни, подагрического артрита. При истинной полицитемии в патологический процесс вовлекаются преимущественно костный мозг, селезенка и печень. Сведения о патологии почек при истинной полицитемии немногочисленные. В доступной литературе найдено описание всего 24 случаев развития нефропатии при данном заболевании. Как правило, проявления нефропатии включали протеинурию, микрогематурию, снижение клубочковой фильтрации. По данным нефробиопсии, выполненной 22 пациентам, наиболее часто встречались фокально-сегментарный гломерулосклероз и IgA-нефропатия. В двух случаях был диагностирован мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, в одном — быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Клинико-лабораторная симптоматика включала протеинурию / нефротический синдром, микрогематурию. Нарушение почечной функции отмечено более чем у половины всех пациентов. За период наблюдения прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии и потребность в диализе наблюдались у половины всех пациентов (табл. 6).

Таблица 6. Поражения почек при миелопролиферативных заболеваниях

Гломерулярные повреждения		
Цитокины и поликлональные Ig	Фокальный сегментарный гломерулосклероз	Истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, острый миелолейкоз
	Мезангио-пролиферативный ГН	Истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, острый миелолейкоз

Таблица 6 (окончание). Поражения почек при миелопролиферативных заболеваниях

Гломерулярные повреждения		
Цитокины и поликлональные Ig	Мембранозная нефропатия	Первичный миелофиброз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый миелолейкоз
	IgA-нефропатия	Истинная полицитемия, хронический миелолейкоз
	Быстропрогрессирующий ГН	Истинная полицитемия, хронический миелолейкоз
	Мембранопролиферативный ГН	Хронический миелолейкоз
	Минимальные изменения	Хронический миелолейкоз
	МПЗ-ассоциированная гломерулопатия	Первичный миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, хронический миелолейкоз

ГН — гломерулонефрит; МПЗ — миелопролиферативные заболевания.

Диагностика острого повреждения почек и хронической болезни почек

Как ОПП, так и ХБП даны четкие определения и созданы классификации, что привело к улучшению качества исследований, разработке стратегий ведения пациентов и соответствующих рекомендаций. Однако есть нарушения функции и/или структуры почек, которые не соответствуют ни определению ОПП, ни определению ХБП. Для решения этой проблемы предложена новая концепция и введен термин «острые болезни и расстройства почек», впоследствии сокращенный до «острая болезнь почек» — ОБП: ОБП может включать ОПП, а также нарушения функции почек, которые развиваются в течение периода более 7 дней (табл. 7).

Таблица 7. Функциональные и структурные критерии болезней и повреждений почек

Критерии	ОПП	ОБП	ХБП	Отсутствие болезни почек
Длительность	В течение 7 дней	≤ 3 месяцев	> 3 месяцев	
Функциональные критерии	Повышение СКр на 50% в течение 7 дней; или повышение СКр на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 2 дней; или олигурия ≥ 6 часов	ОПП или СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² ; или снижение СКФ на ≥ 35%; или повышение СКр на > 50%	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ²

Таблица 7 (окончание). Функциональные и структурные критерии болезней и повреждений почек

Критерии	ОПП	ОБП	ХБП	Отсутствие болезни почек
и/или		и/или	и/или	и
Структурные критерии	Не определены	Маркеры повреждения почек (наиболее частыми являются альбуминурия, гематурия и пиурия)	Маркеры повреждения почек (наиболее частой является альбуминурия)	Нет признаков повреждения
СКр — креатинин сыворотки крови.				

ОПП — внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации или объема мочи или того и другого вместе, сопровождающееся изменениями гомеостаза (табл. 8, 9).

Таблица 8. Стадии острого повреждения почек (KDIGO, 2012)

Критерии диагностики и стадии ОПП		
Стадия	Повышение уровня креатинина сыворотки крови	Диурез
1	В 1,5—1,9 раза выше исходного в течение недели или более чем на 26,5 мкмоль/л в течение 2 дней (48 часов)	Менее 0,5 мл/кг/час в течение 6—12 часов
2	В 2,0—2,9 раза выше исходного в течение нескольких дней	Менее 0,5 мл/кг/час в течение более 12 часов
3	В 3,0 раза выше исходного в течение нескольких дней и более 354 мкмоль/л или расчетная СКФ стала менее 35 мл/мин/1,73 м ²	Менее 0,3 мл/кг/час в течение суток и дольше
KDIGO — инициатива по улучшению глобальных исходов болезней почек.		

Таблица 9. Причины ОПП при заболеваниях системы крови

Преренальные	Ренальные	Постренальные
Сердечная недостаточность. Обезвоживание. Гиперперфузия почек (сепсис, асцит, синдром обструкции синусоидов). Тромбоз почечной вены. Гиперкальциемия. НПВС, ингибиторы АПФ, БРА. Синдром капиллярной утечки	Острый канальцевый некроз: длительная ишемия, нефротоксичность (контрастное вещество, аминогликозиды, препараты платины). Острый интерстициальный нефрит. Синдром лизиса опухоли. ТМА. Специфическая инфильтрация	Обструкция мочевыводящих путей (лимфоузлы в брюшной полости и малом тазу). Ретроперитонеальный фиброз (вторичный, лучевой). Кристаллы (ацикловир, метотрексат, триметоприм/сульфаметоксазол)

Для диагностики ОПП достаточно наличия одного из трех следующих критериев:

- повышение креатинина в сыворотке крови более чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов;
- повышение креатинина крови не менее чем в 1,5 раза в течение 7 дней;
- диурез менее 0,5 мл/кг/час за 6 часов (при условии нормоволемии).

ХБП — синдром, характеризующийся стойким уменьшением массы действующих нефронов или их повреждением и проявляющийся изменением состава мочи, альбуминурией и/или снижением СКФ (в норме составляет 100—120 мл/мин), которые сохраняются в течение 3 и более месяцев. Критерием диагноза ХБП является наличие любого из следующих маркеров повреждения почек:

- необратимые структурные изменения, выявленные методами визуализации или при морфологическом исследовании почечного биоптата;
- выраженное изменение состава мочи или альбуминурии (более 30 мг/сут.), сохраняющиеся при повторных исследованиях в течение не менее 3 мес;
- стойкое снижение СКФ до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м² (табл. 10).

Таблица 10. Стадии хронической болезни почек в зависимости от СКФ

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Мочевой синдром или изолированная альбуминурия	Стадия ХБП
> 90	Есть	1
60—89	Есть	2
45—59	Не обязательно	3а
30—44	Не обязательно	3б
15—29	Не обязательно	4
< 15	Не обязательно	5

Лабораторная и инструментальная диагностика патологии функции почек

Полноценное нефрологическое обследование пациента до начала специфического лечения является принципиально важным как для ранней диагностики уже имеющихся изменений функционального состояния почек, оценки вероятности и предупреждения нефротоксичности планируемого лечения, так и для своевременного начала заместительной почечной терапии. Обследование до начала лечения должно проводиться независимо от наличия или отсутствия нефрологических жалоб и/или отягощенного нефрологического анамнеза, в том числе

наличия артериальной гипертонии, сахарного диабета и его длительности, никтурии.

Базовое обследование включает:

1. Общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка.
2. Определение суточной альбуминурии.
3. Бактериологическое исследование мочи.
4. Определение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови.
5. Определение расчетной СКФ в зависимости от возраста и концентрации креатинина в сыворотке крови — формула СКД-ЕРІ, которая определяет значение СКФ в мл/мин/1,73 м², то есть уже приведенное к «нормальной» площади поверхности тела.
6. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.
7. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (для выявления секреции моноклонального парапротеина и криоглобулина, свободных легких цепей, определения уровня бета-2-микроглобулина.

Формулу СКД-ЕРІ не используют у детей до 18 лет, пациентов с нестандартными размерами тела (например, ампутация конечностей), выраженным истощением или ожирением [(индекс массы тела (ИМТ) < 15 кг/м² и > 40 кг/м²)], заболеваниями скелетной мускулатуры, параплегиями и квадриплегиями, вегетарианцев и беременных. Для оценки функционального состояния почек перед назначением нефротоксичных лекарственных средств и при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии определяют расчетную СКФ:

$$\text{СКФ} = \text{Ucr} \times \text{V}/\text{Scr},$$

где V — объем мочи за данное время, мл/мин; Scr — концентрация креатинина в сыворотке; Ucr — концентрация креатинина в моче.

Помимо классического интервала сбора мочи 24 часа используют 4 или даже 2 часа.

Если базовое обследование выявило патологию мочевыводящей системы, проводят дополнительные исследования. Сроки и объем их выполнения во время проведения лечения зависят от степени тяжести выявленных до лечения или появившихся за время лечения изменений функционального состояния почек, связанных с прогрессированием ХБП, развитием ОПП, проявлением нефротоксичности.

Дополнительное обследование:

1. Определение показателей КЩС (для выявления метаболического ацидоза).
2. Определение концентрации ионов калия, натрия и кальция в сыворотке крови (для решения вопроса об экстренности начала заместительной почечной терапии).

3. Магнитно-резонансная томография почек и мочевыводящих путей (позволяет определить структуру почечной ткани, наличие опухолевых образований и воспалительных процессов).
4. Решение вопроса о внутривенном введении рентгеноконтрастного препарата в случае крайней необходимости определяется консилиумом с участием гематолога, нефролога и рентгенолога.
5. Радиоизотопная ренография (позволяет количественно определить скорость канальцевой секреции, время прохождения изотопа через почки и скорость его экскреции, что предоставит возможность оценить клиренсовую способность почек и состояние уродинамики верхних отделов мочевых путей).
6. Биопсия почки (позволит выявить причину, характер почечных повреждений и их обратимость, что необходимо для решения вопроса о дальнейшем продолжении полихимиотерапии и ее интенсификации).
7. Решение вопроса о выполнении биопсии почки принимается консилиумом с участием гематолога и нефролога. В каждом случае определяется целесообразность выполнения биопсии почки, чтобы диагностические цели не превышали риск возможных осложнений.

Биопсия почки показана при:

- подозрению на опухолевое поражение почки;
- патологии почки неясной этиологии;
- нефротическом синдроме;
- длительной, неуточненной микрогематурии;
- быстром снижении функции почек и развитии острого повреждения почек.

Необходимые условия для выполнения биопсии:

- наличие обеих почек (отсутствие единственной почки);
- отсутствие аномалии развития почек (нефроптоз, неполное/полное удвоение почки и др.);
- отсутствие лейкоцитурии, бактериурии;
- количество тромбоцитов в периферической крови $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$;
- контроль показателей тромбоэластограммы;
- предварительная коррекция выявленных нарушений гемостаза.

Гистологическое исследование нефробиоптата позволит выявить наличие опухолевой инфильтрации в паренхиме почки, оценить обратимость повреждения нефронов. Необходимо выполнить иммуногистохимическое, иммунофлуоресцентное и электронно-микроскопическое исследование нефробиоптата.

Рекомендации по коррекции доз нефротоксических препаратов, применяемых при гематологических заболеваниях

Лекарственные нефропатии представляют собой обширную и разнородную группу состояний, патогенетически обусловленных как прямой нефротоксичностью, так и рядом опосредованных побочных эффектов лекарственных средств. При этом может развиваться ОПП и ХБП, а также наслоение ОПП на предсуществующую ХБП.

Лекарственное поражение почек, как острое, так и хроническое, может быть обусловлено повреждением всех сегментов нефрона — сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция.

Механизмы почечного повреждения, прямо или косвенно ассоциированного с применением противоопухолевых лекарственных средств, включают:

- 1) снижение перфузии почек вследствие потерь жидкости через желудочно-кишечный тракт и/или алиментарной гиповолемии, обусловленных применением противоопухолевых лекарственных средств, но без их прямой нефротоксичности;
- 2) дисфункцию эндотелия внутривисочечных сосудов в результате побочных эффектов лекарственных средств;
- 3) прямое токсическое действие лекарственных средств на клетки внутривисочечных сосудов или канальцев;
- 4) отложение кристаллов лекарственных средств или их метаболитов с обструкцией почечных канальцев;
- 5) интерстициальный воспалительный процесс в рамках аллергической реакции на лекарственные средства;
- 6) иммуноопосредованные поражения клубочков и интерстиция.

При этом одно и то же лекарственное средство в разных клинических ситуациях может индуцировать поражение различных отделов нефрона, а механизмы развития нефропатии при повреждении тех или иных почечных структур могут в значительной степени пересекаться. По мере все более широкого внедрения в клиническую практику новых таргетных препаратов и средств иммунотерапии и улучшения выживаемости пациентов с онкозаболеваниями почечные побочные эффекты противоопухолевой терапии оказывают возрастающее влияние на отделенный прогноз, а их изучение приобретает особую актуальность.

К предрасполагающим факторам относятся также дегидратация и гиповолемия, нередко имеющие место у пациентов с онкозаболеваниями, получающих химиотерапию, и предсуществующая ХБП, распро-

страненность которой в популяции онкологических больных, особенно старшего возраста, достаточно высока.

Противоопухолевые лекарственные средства могут быть условно подразделены на цитостатические, таргетные и средства иммунотерапии. В табл. 11—13 представлены механизмы нефротоксичности основных классов противоопухолевых лекарственных средств.

Таблица 11. Поражения почек, обусловленные действием цитостатических противоопухолевых препаратов

Группа препаратов / Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Препараты платины		
Цисплатин	ОПП, синдром Фанкони, гипомагниемия, дистальный ренальный тубулярный ацидоз, сольтеряющий синдром, нефрогенный несахарный диабет, ХБП	Острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит; хронический интерстициальный нефрит, ТМА
Карбоплатин	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, ХБП	
Оксиплатин	ОПП, гипокалиемия	
Алкилирующие препараты		
Производные хлорметина		
Циклофосфамид	Гипонатриемия, синдром неадекватного антидиуреза	
Ифосфамид	ОПП, синдром Фанкони, проксимальный и дистальный ренальный тубулярный ацидоз, нефрогенный несахарный диабет, гипокалиемия, ХБП	
Мелфалан	ОПП, НС	Болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз, коллабирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз
Хлорамбуцил	Гипонатриемия	
Препараты хлорэтилнитрозомочевины		
Кармустин. Семустин. Стрептозоцин. Бендамустин. Эстрамустин. Ломустин	ОПП, нефрогенный несахарный диабет, синдром Фанкони, проксимальный РТА, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, ХБП, уратный нефролитиаз	Острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит; хронический интерстициальный нефрит, ТМА
Триазены		
Дакарбазин. Прокарбазин. Темозоломид	ОПП	

Таблица 12. Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Ингибиторы VEGF	Бевацизумаб. Афлиберсепт	Артериальная гипертензия, протеинурия, нефротический синдром, синдром «преэклампсии», ОПП	ТМА, мембранопролиферативный гломерулонефрит, болезнь минимальных изменений, коллабирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз, иммунокомплексный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, острый канальцевый некроз
Ингибиторы VEGF-тирозинкиназ	Сунитиниб. Сорафениб. Акситиниб. Пазопаниб. Вандетаниб	АГ, протеинурия, синдром «преэклампсии», гипофосфатемия, гипокалиемия	Болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз, острый интерстициальный нефрит, хронический интерстициальный нефрит, ТМА
Ингибиторы киназы ALK	Кризотиниб	ОПП, электролитные расстройства, отеки, микрокисты почек, ХБП	Острый канальцевый некроз
Ингибиторы тирозинкиназ BCR-ABL и KIT	Иматиниб. Дазатиниб. Нилотиниб. Бозутиниб. Понатиниб	Гипокальциемия, гипофосфатемия, ОПП, синдром Фанкони, протеинурия, артериальная гипертензия, отеки, ХБП	Острый канальцевый некроз, ТМА
Ингибиторы BCL-2	Венетоклакс	Гипонатриемия, ОПП, гипокалиемия	Острый канальцевый некроз
Ингибиторы ВТК	Ибрутиниб	Артериальная гипертензия, отеки, ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия	Гранулематозный острый интерстициальный нефрит
Ингибиторы mTOR	Темсиролимус. Сиролимус. Темсиролимус. Эверолимус	Протеинурия, ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ТМА, болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз, коллабирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз, мембранопролиферативный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия; IgA-нефропатия
Ингибиторы протеасом	Бортезомиб. Иксазомиб. Карфилзомиб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ТМА, острый интерстициальный нефрит, гранулематозный острый интерстициальный нефрит

Таблица 12 (окончание). Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Ингибиторы CD20	Офатумумаб. Обинутузумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, ОПП, гипофосфатемия, гипокальциемия	
Ингибитор CD52	Алемтузумаб	ОПП, протеинурия, гематурия, нефролитиаз	Анти-ГБМ нефрит
ГБМ — гломерулярная базальная мембрана.			

Таблица 13. Поражения почек, обусловленные действием средств иммунотерапии опухолей

Класс	Препарат	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Ингибиторы CTLA-4	Ипилумаб	Гипонатриемия, гипокалиемия, ОПП, протеинурия, нефротический синдром	Острый интерстициальный нефрит, гранулематозный острый интерстициальный нефрит, мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений, волчаночно-подобный иммунокомплексный гломеруло-нефрит, ТМА
Антагонисты рецепторов PD-1	Пембролизумаб. Ниволумаб. Атезолизумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, нефротический синдром, ХБП	Острый интерстициальный нефрит, острый канальцевый некроз, болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломеруло-склероз, коллабирующий фокальный сегментарный гломеруло-склероз, мембранозная нефропатия, IgA-нефропатия, С3-гломеруло-нефрит, ТМА
Ингибиторы KIR	Лириумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	
T-клетки с химерическими антигенными рецепторами (CART-cells)	CART-cells	ОПП, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипонатриемия, артериальная гипертония	Острый канальцевый некроз
Интерлейкины	Интерлейкин-2. Антиинтерлейкин-6. Силтуксимаб	Гиперурикемия, гиперкалиемия, ОПП	Острый канальцевый некроз

Таблица 13 (окончание). Поражения почек, обусловленные действием средств иммунотерапии опухолей

Класс	Препарат	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Интерфероны	Интерферон- α	ОПП, протеинурия, нефротический синдром, артериальная гипертензия	Фокальный сегментарный гломерулосклероз, коллабирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз, болезнь минимальных изменений, ТМА, волчаночно-подобный иммунокомплексный гломерулонефрит
Иммуномодуляторы	Талидомид. Леналидомид. Помалидомид	Гиперкалиемия, ОПП, синдром Фанкони, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	Острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит, аллергический острый интерстициальный нефрит в рамках DRESS-синдрома, болезнь минимальных изменений, кристаллическая нефропатия
DRESS — лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms).			

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении гематологических заболеваний, в особенности лейкозов и лимфом, что связано с интенсификацией режимов терапии, включением таргетных препаратов, проведением высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. От выбора препаратов и определения интенсивности лечения зависит не только прогноз заболевания в целом, но и тяжесть возможных осложнений. В связи с этим возникает необходимость поиска баланса между токсичностью и эффективностью лекарственных препаратов, поскольку ряд химиопрепаратов вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности, ТМА, ГУС, ТТП, ДВС, синдрома Фанкони, почечного несахарного диабета, электролитных нарушений и синдрома лизиса опухоли. Исходно вовлеченные в паранеопластический процесс почки наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов. При химиотерапии пациентов с гематологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата.

Если больному проводится гемодиализ, то коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата.

Литература

1. Джумабаева Б. Т., Бирюкова Л. С., Варшавский В. А. и др. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфо-пролиферативных заболеваниях. Онкогематология 2017; 7(1):44—54. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54.
2. Джумабаева Б. Т., Бирюкова Л. С., Голицина К. П. и др. Гломерулонефрит с минимальными изменениями при хроническом лимфолейкозе. Терапевтический архив 2015; 87(12):85—88. DOI: 10.17116/terarkh2015871285-88.
3. Рехтина И. Г., Голицина Е. П., Варламова Е. Ю. и др. Морфологические и иммунохимические особенности нефропатий при множественной миеломе с тяжелой почечной недостаточностью. Терапевтический архив 2013; 85(3): 80—85.
4. Dzhumabaeva BT, Birjukova LS, Julhakyann H et al. Kidney damage in the manifestation of lymphoproliferative diseases. Blood 2016; 128:5313.
5. Ворожейкина Е. Г., Бирюкова Л. С., Савченко В. Г. Клинико-лабораторные проявления нефропатий у больных острыми лейкозами. Гематология и трансфузиология 2011; 56(3):24—27.
6. McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999—2004. Am J Kidney Dis 2008; 51:38—45.
7. Kitchlu A, Shapiro J, Amir E et al. Representation of patients with chronic kidney disease in trials of cancer therapy. JAMA 2018; 319:2437—2439.
8. Malbrain MLNG, Lambrecht GLY, Daelemans R et al. Acute renal failure due to bilateral lymphomatous infiltrates. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (p-EN-NHL) of the kidneys: does it really exist? Clin Nephrol 1994; 42(3):163—169.
9. Nagihara M, Hua J, Iwaki Y et al. Primary renal lymphoma. A case report and literature review. Intern Med 2015; 54:2655—2659. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3368.
10. Martina MN, Solé M, Massó E et al. Mixed cryoglobulinaemia not related to hepatitis C virus, mesangiocapillary glomerulonephritis and lymphoplasmocytic lymphoma. Nefrologia 2011; 31(6):743—746. DOI: 10.3265/Nefrologia.
11. Al-Salam S, Shaaban A, Alketbi M et al. Acute kidney injury secondary to renal large B-cell lymphoma: role of early renal biopsy. Int Urol Nephrol 2011; 43(1): 237—240. DOI: 10.1007/s11255-010-9728-5.
12. Coggins CH. Renal failure in lymphoma. Kidney Int 1980; 17(6):847—855.
13. Jaffe N, Gorlick R. High-dose methotrexate in osteosarcoma: let the questions surcease — time for final acceptance. J Clin Oncol 2008; 26:4365—4436.

14. Held-Warmkessel J. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Oncol Nurs Forum* 2014; 41: 551–553.
15. Skinner R, Pearson AD, Price L et al. Nephrotoxicity after ifosfamide. *Arch Dis Child* 1990; 65:732–738.
16. Torimoto K, Okada Y, Arai T et al. A case of zoledronate-induced tubulointerstitial nephritis with Fanconi syndrome. *Endocr J* 2012; 59:1051–1056.
17. Hanna RM, Lopez E, Wilson J et al. Minimal change disease onset observed after bevacizumab administration. *Clin Kidney J* 2016; 9:239–244.
18. Tomita M, Aoki Y, Tanaka K. Effect of hemodialysis on pharmacokinetics of antineoplastic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(8):515–527.
19. Gavriilaki E, Sakellari I, Gavriilaki M, Anagnostopoulos A. A new era in endothelial injury syndromes: Toxicity of CAR-T cells and the role of immunity. *Int J Mol Sci* 2020; 21(11):3886. DOI: 10.3390/ijms21113886.
20. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 2019; 34:45–55. DOI: 10.1016/j.blre.2018.11.002.
21. Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol* 2019; 37(Suppl 1):48–52. DOI: 10.1002/hon.2595.
22. Jansen A, Waalders NJB, van Lier DPT et al. CytoSorb hemoperfusion markedly attenuates circulating cytokine concentrations during systemic inflammation in humans in vivo. *Crit Care* 2023; 27(1):117. DOI: 10.1186/s13054-023-04391-z.

Глава 18.

Диагностика и лечение неврологических осложнений при гематологических заболеваниях

Общие сведения

Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы может выявляться при различных гематологических заболеваниях (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1). Неврологические симптомы могут быть как проявлением специфического поражения нервной системы (опухолевое поражение ЦНС при любых видах лейкозов и лимфом), так и проявлением осложнений гематологического заболевания и его лечения (геморрагические, тромботические, токсические поражения нервной системы). Для диагностики и лечения неврологических проявлений и осложнений гематологических заболеваний применяется комплекс неврологических исследований и терапия сообразно виду нарушения, с учетом характера основного гематологического заболевания [1].

Специфическое поражение ЦНС при гематологических заболеваниях

Специфическое опухолевое поражение ЦНС с вовлечением головного мозга, спинного мозга и оболочек может быть проявлением гематологического заболевания (лейкозы, лимфомы, парапротеинемические

гемобластозы и др.) [2]. Так, на первичную лимфому ЦНС приходится около 5—7% от всех первичных опухолей головного мозга, 2—3% от всех неходжкинских лимфом, 4—6% от всех экстракраниальных лимфом и 1% от опухолевых поражений спинного мозга. Чаще всего опухолевое поражение ЦНС при гематологических заболеваниях локализуется в лобной доле — 50%, реже отмечается в мозолистом теле и глубинных структурах мозга (40%), мультифокальное поражение (35%), лептотомингеальное поражение (16%), изолированное поражение спинного мозга (1%). Кроме того, специфическое поражение ЦНС может развиваться по типу лейкоцитарной инфильтрации оболочек мозга (нейролейкемия), которую диагностируют в 8—10% случаев острых лейкозов. Часто нейролейкемия бывает бессимптомной и выявляется только при диагностической люмбальной пункции [3].

Диагностика

Клиническая картина зависит от локализации и объема поражения, степени выраженности гипертензионно-гидроцефального синдрома. Приблизительно в 70% случаев опухолевое поражение при гематологических заболеваниях манифестирует либо с очаговой неврологической симптоматики, либо с симптоматики сдавления опухолевой массой периферических нервных стволов, в 43% — с изменения психики, в 33% — с признаков повышения внутричерепного давления, в 14% — с эпилептических приступов.

Для первичной диагностики неврологического поражения ЦНС оцениваются:

- жалобы;
- анамнез;
- неврологический статус с оценкой общемозговой и очаговой симптоматики и интеллектуально-мнестических нарушений;
- психическое состояние.

Лабораторная диагностика

- Исследование ликвора — цитологическое, белок, глюкоза, вирусологическое, микробиологическое, иммуноцитохимическое, иммунофенотипическое. Исследование ликвора проводится по показаниям на различных этапах диагностики, лечения и наблюдения (до, в период и после курсов полихимиотерапии) в соответствии с протоколом диагностики и лечения.
- Исследование материала биоптата опухоли ЦНС — цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое с необходимым набором иммуногистохимических маркеров (в том числе CD20, CD45, CD79,

MuM1, BCL2, BCL6, CD10, Ki-67), цитогенетическое исследование (стандартное и FISH, в том числе с маркерами BCL2, BCL6, c-MYC, TP53); молекулярно-биологическое исследование, в том числе на мутации генов *TP53*, *MYD88*.

- Анализ биомаркеров: нейронспецифическая энолаза (NSE), кальцийсвязывающий белок S100 B (S100B), глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), белок тау, основной белок миелина (MBP), цитокины и маркеры воспаления, амилоид-бета (A β).

Инструментальная диагностика

- КТ с внутривенным контрастированием или МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
- КТ/МРТ-ангиография (по показаниям).
- Электроэнцефалография (ЭЭГ) с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпилептической активности.
- Вызванные потенциалы (ВП) различной модальности (по показаниям):
 - 1) зрительные вызванные потенциалы (ЗВП);
 - 2) когнитивные вызванные потенциалы (КВП);
 - 3) коротколатентные акустические стволовые вызванные потенциалы (КАСВП);
 - 4) соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП).
- Транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) (по показаниям).
- ПЭТ-КТ (по показаниям).
- Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий и вен (по показаниям).

Консультация специалистов

- Невролог — для оценки неврологического статуса.
- Нейрохирург — для стереотаксической биопсии опухоли головного мозга или биопсии образования спинного мозга для верификации диагноза.
- Офтальмолог — для оценки состояния глазного дна, определения степени внутричерепной гипертензии.
- По показаниям привлекаются другие специалисты:
 - ◆ радиолог;
 - ◆ психиатр;
 - ◆ психолог;
 - ◆ кинезиотерапевт.

Лечение

Основным методом лечения вовлечения ЦНС при онкогематологических заболеваниях (лейкозы, лимфомы) является химиотерапия [4]. Дополнительно может применяться трансплантация стволовых клеток крови [5].

Очаговое специфическое поражение головного мозга при онкогематологических заболеваниях сопровождается перифокальным отеком или повышением внутричерепного давления и часто вызывает эпилептические приступы. В связи с этим могут применяться следующие основные группы лекарственных препаратов:

- Противоотечные препараты — маннитол в/в, фуросемид в/в, ацетазоламид внутрь.
- Противорвотная терапия — ондансетрон в/в.
- Противосудорожные, противосудорожные препараты — левитирацетам в/в внутрь; бензобарбитал внутрь; вальпроевая кислота в/в, внутрь; прегабалин внутрь; габапентин внутрь; клоназепам внутрь; фенобарбитал внутрь; окскарбазепин внутрь; ламотриджин внутрь; диазепам в/в, внутрь; карбамазепин внутрь; фенитоин внутрь.
- Нейропротекторная терапия: аминифенилмасляная кислота внутрь.
- Дофаминэргические препараты: амантадин в/в, внутрь; карбидопа внутрь; прамипексол внутрь; бипериден внутрь.
- Витаминотерапия — поливитамины (церневит в/в), витамины группы В внутрь.
- Антиоксиданты — альфа-липоевая кислота в/в, внутрь.
- Антидепрессанты — по назначению психиатра.

Острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу при гематологических заболеваниях

Примерно в 10% случаев при гематологических заболеваниях отмечается нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. К заболеваниям, при которых наиболее часто возникают тромбозы, относятся миелопролиферативные заболевания, миеломная болезнь, лимфолиферативные заболевания, тромботическая микроангиопатия, в том числе атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Причинами тромбозов мозговых сосудов у пациентов с гематологическими заболеваниями могут быть:

- механические факторы (сдавление опухолью кровеносного сосуда, наличие центрального или периферического венозных катетеров, нарушение целостности эндотелия некоторыми химиопрепаратами и др.);
- коагулологические (повышение или снижение активности факторов свертывания крови, повышение агрегационных свойств тромбоцитов и гипертромбоцитоз) вследствие опухолевого процесса и/или его лечения;
- реологические (в том числе за счет гиперлейкоцитоза, эритроцитоза гипертромбоцитоза);
- полихимиотерапия;
- лучевая терапия;
- наличие сопутствующих заболеваний — кардиологических (фибрилляция предсердий, эндокардит), эндокринологических (сахарный диабет), гипертоническая болезнь, атеросклероз;
- сочетание вышеперечисленных факторов.

Диагностика

Клинические проявления

Клиническая картина при ОНМК по ишемическому типу проявляется в виде общемозговой симптоматики с нарушением сознания и осознанности, нарушением речи; очаговой симптоматикой, двигательными и чувствительными нарушениями и зависит от бассейна кровоснабжения артерии, размеров зоны ишемии и перифокального отека.

Отмечаются тромбозы венозных синусов, которые характеризуются преимущественно общемозговой симптоматикой, выраженной головной болью и эпилептическими приступами.

Первичная диагностика включает в себя оценку жалоб, анамнеза; оценку функционального статуса по шкале Карновского, оценку неврологического статуса с характеристикой общемозговой и очаговой симптоматики, интеллектуально-мнестических нарушений, оценку психического состояния [6].

Лабораторная диагностика

См. гл. «Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений при гематологических заболеваниях».

Инструментальная диагностика

- КТ/МРТ головного/спинного мозга с контрастным усилением.
- КТ/МРТ-ангиография (с проведением тромболитика по показаниям).

- ЭКГ.
- ЭхоКГ.
- УЗДГ брахиоцефальных артерий и вен.
- КТ грудной клетки.
- ЭЭГ с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпиактивности.
- ВП различной модальности: ЗВП, КВП, КАСВП, ССВП (по показаниям).
- ТКМС (по показаниям).

Консультации специалистов

- Невролог.
- Ангиохирург.
- Офтальмолог.
- Кардиолог (по показаниям).
- Психиатр (по показаниям).
- Медицинский психолог (по показаниям).
- Кинезиотерапевт.

Лечение

Основные применяемые препараты:

- Противоотечные препараты — маннитол в/в, фуросемид в/в, ацетазоламид внутрь.
- Противорвотная терапия — ондансетрон в/в.
- Противосудорожные средства — леветирацетам в/в, внутрь; вальпроевая кислота в/в, внутрь; прегабалин внутрь; габапентин внутрь; клоназепам внутрь; фенобарбитал внутрь, окскарбазепин внутрь; ламотриджин внутрь; диазепам в/в, внутрь.
- Нейропротекторная терапия: аминофенилмасляная кислота внутрь.
- Дофаминэргические препараты: амантадин в/в, внутрь; карбидопа внутрь; прамипексол внутрь; бипериден внутрь.
- Витаминотерапия — поливитамины (церневит в/в), витамины группы В внутрь.
- Антиоксиданты — альфа-липоевая кислота в/в, внутрь.
- Антидепрессанты — по назначению психиатра.

Общие принципы профилактики

См. главу «Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений при гематологических заболеваниях».

Тромбоз синусов головного мозга при гематологических заболеваниях

Тромбоз синусов при гематологических заболеваниях возникает под воздействием различных факторов, таких как: химиотерапия, наличие гематологической опухоли внутричерепной или другой локализации, пункция спинномозгового канала для диагностики или обезболивания, операции на костях, тканях черепа. Также причиной тромбоза синусов головного мозга у пациента с гематологическим заболеванием могут быть дополнительные факторы: операции на внутренних органах, черепно-мозговая травма, токсикоз второй половины беременности с гипертензией, кесарево сечение или естественные роды, прием эстрогенных препаратов (в том числе и противозачаточных), крайняя степень обезвоживания, аутоиммунные болезни, повышенная свертывающая активности крови, нарушения кровообращения, сахарный диабет. Одной из частых причин тромбоза синусов у пациента с гематологическим заболеванием и миелосупрессией, иммунодефицитом могут быть инфекции, вызывающие воспаление уха, миндалин, зубов, гайморовых пазух, тканей лица, глаз, а также септические состояния при вирусном, бактериальном, грибковом поражении.

Острый тромбоз возникает в течение 24—48 часов, в симптоматике преобладают очаговые поражения головного мозга. Постепенное нарастание признаков характерно для хронического течения болезни, встречается при коагулопатии и воспалительных процессах.

В зависимости от места образования тромба может быть разная клиническая картина заболевания, поэтому выделены такие формы тромбозов: кавернозного синуса, сагиттальных синусов, поперечного синуса, вен головного мозга [7, 8].

Типичные симптомы тромбоза синусов головного мозга: распирающая головная боль, тошнота, рвота, потемнение и двоение в глазах, трудность отведения глаз в сторону; судороги из-за отека мозга, локальной ишемии и некроза; нарушение чувствительности, паралич.

Лечение:

- Антибиотики (цефалоспорины — цефтриаксон, цефотаксим; карбапенемы — меропенем, имипенем/циластатин; аминогликозиды — амикацин, тобрамицин).
- Антикоагулянты.
- Симптоматическая терапия.
- При наличии эписиндрома — противосудорожная терапия (депакин, вальпроат, карбамазепин).
- Оперативное лечение (тромбозэкстракция).

Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу при гематологических заболеваниях

ОНМК по геморрагическому типу могут возникнуть у пациентов с любым гематологическим заболеванием, особенно у пациентов с тромбоцитопенией в процессе химиотерапии любых типов лейкозов, лимфом, а также при наличии различных типов коагулопатии.

Клиническая картина при ОНМК по геморрагическому типу проявляется в виде общемозговой с нарушением сознания и/или осознанности, выраженной головной боли, с менингеальной и очаговой симптоматикой, двигательными и чувствительными нарушениями, эпилептическими припадками.

Первичная диагностика включает в себя оценку жалоб, анамнеза; оценку функционального статуса по шкале Карновского, оценку неврологического статуса с характеристикой общемозговой и очаговой симптоматики, интеллектуально-мнестических нарушений. Рассматривается также прогностическая роль нейтрофил-лимфоцитарного соотношения у больных с ОНМК по геморрагическому типу [9].

Диагностика

Инструментальная диагностика

- КТ или МРТ головного мозга (с в/в контрастированием по показаниям).
- КТ-ангиография для исключения мальформации и аневризмы.
- ЭКГ.
- ЭхоКГ.
- УЗИ брахиоцефальных артерий и вен.
- КТ грудной клетки.
- ЭЭГ с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпиактивности.
- ВП различной модальности: ЗВП, КВП, КАСВП, ССВП (по показаниям).
- ТКМС (по показаниям).

Консультации специалистов

- Нейрохирург.
- Невролог.
- Ангиохирург.
- Офтальмолог.

- Кардиолог (по показаниям).
- Психиатр (по показаниям).
- Психолог (по показаниям).
- Кинезиотерапевт (по показаниям).

Лечение

- Оперативное лечение по показаниям (тактика нейрохирургического лечения внутричерепных геморрагических осложнений — см. гл. «Внутричерепные кровоизлияния»).
- Наблюдение в условиях реанимационного отделения (по показаниям).
- Противоотечная терапия — маннитол в/в, фуросемид в/в.
- Гемотранфузионная терапия по показаниям — трансфузии тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы, криопреципитата, эритроцитсодержащих компонентов крови.
- Противоэпилептические средства (по показаниям) — левитирацетам в/в, внутрь; вальпроевая кислота в/в, внутрь; прегабалин внутрь; габапентин внутрь; клоназепам внутрь; фенобарбитал внутрь; окскарбазепин внутрь; ламотриджин внутрь; диазепам в/в, внутрь.
- Антидепрессанты — по назначению психиатра (по показаниям).

Поражение ЦНС при острой перемежающейся порфирии

В основе развития вегетативной и сенсорно-моторной полинейропатии, а также диффузно-очагового поражения ЦНС при острой перемежающейся порфирии (ОПП) лежит сегментарная демиелинизация нервных волокон с нарушением проводимости вследствие избыточного накопления δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена [10].

Диагностика

Наиболее частые неврологические симптомы и синдромы, встречающиеся у больных ОПП в период приступа: боль в животе (90—97% больных) интенсивная, может локализоваться в различных местах, иррадиировать в поясницу, ноги и другие части тела; тошнота, рвота, запор (около 85% пациентов); возбуждение, бессонница, спутанность сознания, психоз с галлюцинациями и поведенческие нарушения; судороги часто связаны с гипонатриемией; сенсорно-моторная полинейропатия (тетрапарезы и плегии, чувствительные нарушения чаще локализируются на туловище и проксимальных отделах конечностей);

нейропатия лицевого нерва; бульбарный синдром в виде сочетанных или изолированных дисфагии, дизартрии и дисфонии; парадоксальное дыхание вследствие пареза диафрагмы; парез межреберных скелетных мышц с развитием клиники дыхательной недостаточности [11].

Лечение

При назначении препаратов больным ОПП следует строго придерживаться списка разрешенных при этой патологии медикаментов [12].

- Патогенетический метод лечения — гемин (Нормосанг, 3 мг/кг 1 раз в сутки в течение 4 дней).
- Инфузии глюкозы в высокой дозе (20—40%, до 1000 мл или 400—600 г глюкозы в сутки).
- Плазмаферез [13].
- Лечение болевого синдрома — опиаты.
- Купирование вегетативных расстройств — β -адреноблокаторы.

Полинейропатии при гематологических заболеваниях

Полинейропатии выявляются в 50—70% случаев у гематологических пациентов и характеризуются системным поражением моторных, сенсорных и вегетативных периферических нервов [14]. По патогенетическому признаку полинейропатии разделяют на демиелинизирующие, аксональные и сочетанные. У гематологических пациентов по этиологическому фактору преобладают аутоиммунные, метаболические, инфекционные, токсические и сочетанные:

- парапρωтеинемические полинейропатии;
- полинейропатии при нейрорлейкемии;
- паранеопластические полинейропатии;
- метаболические полинейропатии;
- диабетическая полинейропатия на фоне гормональной терапии;
- полинейропатия при других эндокринных заболеваниях;
- уремическая полинейропатия;
- печеночная полинейропатия;
- полинейропатия при первичном системном амилоидозе;
- полинейропатии, связанные с дефицитом витаминов группы В;
- токсические полинейропатии;
- лекарственные полинейропатии;
- полинейропатии критических состояний;
- полинейропатии при системных заболеваниях;
- инфекционно-токсические полинейропатии.

Диагностика

Клиническая картина

Клиническая картина полинейропатии зависит от этиологического фактора, патогенеза и степени поражения различных волокон. В неврологическом статусе могут выявляться моторные, сенсорные и вегетативные симптомы и их сочетания. Поражение моторных волокон приводит к развитию вялых парезов с последующим развитием мышечной атрофии. Сенсорные поражения характеризуются нарушением всех видов чувствительности и болевой симптоматикой. Нарушение вегетативных функций проявляется сухостью кожных покровов или гипергидрозом, нарушением регуляции сосудистого тонуса; поражением висцеральных вегетативных волокон. Отмечается также поражение черепных нервов [15].

Первичная диагностика включает в себя оценку жалоб, анамнеза, оценку неврологического статуса с характеристикой общемозговой и очаговой симптоматики, оценку степени тяжести моторных, сенсорных и вегетативных нарушений.

Лабораторные исследования

- Клинический анализ крови, морфологическое исследование мазка крови.
- Общий анализ мочи.
- Биохимический анализ крови — общий белок, фракции белка, креатинин, мочевины, мочевая кислота, билирубин, фракции билирубина, глюкоза, электролиты, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, амилаза, V_{12} .
- Оценка кислотно-щелочного равновесия (по показаниям).
- Определение группы крови и резус-фактора.
- Исследование крови на вирусы гепатитов В и С, ВИЧ, сифилис.
- Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (выявление белка Бенс-Джонса).
- Исследование ликвора (белок, цитоз, цитология и т. д.).
- Исследование крови и ликвора для исключения вирусного поражения (в том числе с применением полимеразной цепной реакции).
- Иммунохимическое исследование ликвора (концентрация белка и обнаружение моноклонального IgM, по показаниям).
- Исследование ликвора на антитела к ганглиозидам GV1, GV2 (по показаниям).
- Цитологическое и гистологическое исследования костного мозга (миелограмма и трепанобиопсия).
- Анализ крови на антитела к GM1-ганглиозидам (по показаниям).

- Анализ крови на антитела к ассоциированному с миелином гликопротеину (анти-MAG антитела, по показаниям).
- Анализ крови на определение уровня фактора роста эндотелия сосудов, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1 β (по показаниям).

Манипуляции

- Люмбальная пункция.
- Стереотаксическая биопсия.
- Трепанобиопсия.

Инструментальные исследования

- Электронейромиография с исследованием двигательных и чувствительных нервов (по показаниям).
- Игольчатая электромиография (по показаниям).
- ВП различной модальности: ЗВП, КВП, КАСВП, ССВП (по показаниям).
- УЗИ нервов (по показаниям).

Консультации специалистов

- Невролог.
- Ортопед.
- Офтальмолог (оценка функции зрительных нервов).
- Оториноларинголог (выявление бульбарных нарушений, пареза голосовых связок).
- Кинезиотерапевт (по показаниям).

Лечение

- Плазмаферез — при демиелинизирующей полинейропатии.
- Лечение нейропатической боли — антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоидные анальгетики (см. гл. «Диагностика и лечение болевого синдрома»).
- Магнитная стимуляция (низкочастотная магнитотерапия) периферических нервов (при выраженном болевом синдроме).
- Низкоинтенсивная лазеротерапия (по показаниям).
- Улучшение метаболизма нервной ткани — альфа-липоевая кислота, витамины группы В.
- Улучшение нейромышечной передачи — ингибитор холинэстеразы ипидакрин.
- Нейропротекторы — холина альфосцерат, цитиколин.

Нейроинфекции при гематологических заболеваниях

Нейроинфекционные осложнения — менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты, миелиты — наблюдаются примерно у 10% гематологических больных на фоне иммуносупрессии, нейтропении, сепсиса, пневмонии и других инфекционных осложнений при цитостатической терапии. В структуре нейроинфекционных поражений у гематологических пациентов менингиты составляют 40%, энцефалиты — 40%, грибковое поражение ЦНС (инвазивный аспергиллез, инвазивный кандидоз) — 15%, токсоплазмоз — 5% [16].

Диагностика

Клиническая картина

Менингеальная симптоматика доминирует при бактериальных, серозных менингитах и инвазивном кандидозе ЦНС, в то время как общемозговая симптоматика — при вирусных энцефалитах. Клиническая картина при грибковом поражении и токсоплазмозе соответствует клинической картине объемного образования. При нейроинфекции клинические симптомы варьируют в широких пределах — от головной боли до развития тяжелых общемозговых симптомов с угнетением сознания, эпилептических припадков, выраженных очаговых и менингеальных симптомов.

Первичная диагностика

Для первичной диагностики оцениваются:

- жалобы;
- анамнез;
- функциональный статус по шкале Карновского;
- органная недостаточность по шкале SOFA;
- неврологический статус с определением общемозговой, очаговой, менингеальной симптоматики и интеллектуально-мнестических нарушений;
- психическое состояние.

Лабораторная диагностика

- Оценка кислотно-щелочного равновесия (по показаниям).
- Исследование ликвора в динамике — цитологическое, белок, глюкоза, микробиологические исследования.
- Иммунохимическое исследование крови и мочи, включая количество нормальных иммуноглобулинов, наличие моноклональной секретиции, С-реактивный белок, β_2 -микроглобулин.

Инструментальная диагностика

- КТ или МРТ головного мозга (с внутривенным контрастированием — по показаниям).
- Стереотаксическая биопсия при наличии очагов в головном мозге по данным КТ/МРТ.
- КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза.
- ЭЭГ с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпилептичности.
- ВП различной модальности (по показаниям): ЗВП, КВП, КАСВП, ССВП.
- ТКМС (по показаниям).
- ПЭТ-КТ (по показаниям).
- УЗИ брахиоцефальных артерий и вен (по показаниям).

Консультация специалистов

- Невролог — для оценки неврологического статуса.
- Нейрохирург — для стереотаксической биопсии при очаговом поражении головного мозга для верификации диагноза.
- Офтальмолог — для оценки состояния глазного дна.
- По показаниям привлекаются другие специалисты:
 - ◆ рентгенолог;
 - ◆ психиатр;
 - ◆ психолог;
 - ◆ кинезиотерапевт.

Лечение

- Антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия согласно выявленной инфекции.
- Противоэпилептическая терапия, в том числе: леветирацетам в/в, внутрь; вальпроевая кислота в/в, внутрь; прегабалин внутрь; габапентин внутрь; клоназепам внутрь; фенобарбитал внутрь; окскарбазепин внутрь; ламотриджин внутрь; диазепам в/в, внутрь.
- Противоотечные препараты — маннитол в/в, фуросемид в/в, ацетазоламид внутрь.
- Противорвотная терапия — ондансетрон в/в.
- Нейропротекторная терапия — аминоксидилмасляная кислота внутрь.
- Антидепрессанты — по назначению психиатра.
- Витаминотерапия.

Когнитивные нарушения у гематологических пациентов

Гематологические заболевания и их терапия иммунодепрессантами и цитотоксическими препаратами, а также высокоинтенсивная специфическая терапия, в том числе трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, могут приводить к формированию у пациентов когнитивных расстройств различной степени тяжести, которые сопровождаются изменениями нейрофизиологических показателей (ЭЭГ, ВП) и данных нейровизуализации (КТ, МРТ). Нарушение когнитивных функций усугубляет у пациента симптомы депрессии и тревоги [17, 18].

Диагностика

Клинические проявления

В соответствии с критериями клинической шкалы деменции (clinical dementia rating), для распознавания синдрома мягкой деменции необходимо выявление следующих признаков: постоянное умеренное снижение памяти, частичная дезориентировка во времени; нарушение абстрактного мышления; нарушение повседневной деятельности и проч.

Первичная диагностика

Для первичной диагностики оцениваются:

- жалобы;
- анамнез;
- функциональный статус по шкале Карновского;
- неврологический статус с оценкой общемозговой, очаговой и менингеальной симптоматики;
- психологический статус с использованием психометрических и нейропсихологических инструментов: Монреальская шкала оценки когнитивных функций MoCA, Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, «запоминание 10 слов», «запоминание 2 пар по 3 слова», проба «кулак-ребро-ладонь», проба на реципрокную координацию, праксис позы пальцев, пробы Хеда, графомоторная проба, вербальная беглость (фонетическая и семантическая), таблицы Шульте, решение математических задач, счет по Крепелину, методика «от 100 по 7», пересказ рассказа;
- психическое состояние;
- нейрофизиологические показатели — ЭЭГ, КВП;
- данные нейровизуализации — МРТ/КТ головного мозга.

Лабораторная диагностика

По назначению гематолога.

Инструментальная диагностика

- КТ с внутривенным контрастированием или МРТ головного мозга.
- ЭЭГ с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпилепсии.
- КВП.
- ВП различной модальности (по показаниям): ЗВП, КАСВП, ССВП.
- ТКМС (по показаниям).
- УЗДГ брахиоцефальных артерий и вен (по показаниям).

Консультация специалистов

- Невролог — для оценки неврологического статуса.
- Офтальмолог — для оценки состояния глазного дна.
- Психиатр.
- Психолог.
- Радиолог (по показаниям).

Лечение

Нейропротективные препараты назначаются пациентам, у которых выявляются когнитивные нарушения при отсутствии явных психических расстройств (кроме астенических нарушений):

- Цитиколин в/в — 4 недели.
- Холина альфосцерат в/в — 4 недели.
- Ипидакрин (не применяется у больных с эпилепсией) внутрь — 4 недели (дозы препаратов соответствуют рекомендуемым для пациентов общесоматической сети и не зависят от тяжести соматического состояния).

При психических нарушениях по рекомендации психиатра назначаются транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики (см. главу «Диагностика и лечение психических расстройств у пациентов с гематологическими заболеваниями»).

По рекомендации психолога проводится когнитивно-поведенческая психотерапия с элементами психообразования [19].

Литература

1. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой, А. Б. Гехт. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. Т. 1. 880 с.

2. Выборных Д. Э., Захаров В. В., Гемджян Э. Г. и др. Преди́кторы тяжелых поражений центральной нервной системы при лечении заболеваний системы крови. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2021; 121(11):33—38.
3. Зырина Г. В. Нейролейкемия у больных острым лейкозом как неврологическая проблема. Неврологический журнал 2012; 17(5):16—19.
4. Пономарев В. В., Жарикова А. В. Неврологические нарушения при онкогематологических заболеваниях. Медицинские новости 2011; 1:6—9.
5. Varadi G, Or R, Kapelushnik J et al. Graft-versus-lymphoma effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999; 34(1—2):185—190. DOI: 10.3109/10428199909083396.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49:e46—e99.
7. Евстратов Д. А., Жарков П. А., Дьяконова Ю. Ю. и др. Тромбоз венозных синусов головного мозга и кровоизлияние в ткань головного мозга у пациента с лимфобластной лимфомой. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015; 14(2):43—47.
8. Pinto MJ, Medeiros PB, Príncipe F, Carvalho M. Cerebral venous thrombosis in hematological malignancy: balancing the risks. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(4):104683. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104683.
9. Kakhki RD, Dehghanei M, ArefNezhad R, Motedayyen H. The predicting role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(11):105233. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105233.
10. Смагина И. В., Юрченко Ю. Н., Мерсиянова Л. В. и др. Трудности диагностики поражения нервной системы при порфирии. Неврологический журнал 2016; 21(5):299—304. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-299-304.
11. Кривошеев А. Б., Бойко К. Ю., Хван Л. А. и др. Острая перемежающаяся порфирия. Обзор литературы и анализ собственного наблюдения. Медицинский алфавит 2017; 1(9):30—33.
12. Пустовойт Я. С., Сурин В. Л., Зингерман Б. В. и др. Российский реестр лекарственных препаратов, применяемых у больных с нарушениями порфиринового обмена. Гематология и трансфузиология 2015; 60(3):38—43.
13. Петрова В. И., Пустовойт Я. С., Карпова И. В., Калинин Н. Н. Плазмаферез в лечении порфирии. Гематология и трансфузиология 2006; 1:57—58.
14. Шишкина Е. С., Байдина Т. В., Фокина Е. С., Минаева Н. В. Соматические и автономные нейропатии при онкогематологических заболеваниях (обзор). Медицинский альманах 2018; 5(56):112—116.
15. Briani C, Visentin A, Cerri F, Quattrini A. From pathogenesis to personalized treatments of neuropathies in hematological malignancies. *J Peripher Nerv Syst* 2020; 25(3):212—221. DOI: 10.1111/jns.12405.

16. Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation) — Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2016; 27(7):1207—1225. DOI: 10.1093/annonc/mdw155.
17. Выборных Д. Э., Федорова С. Ю., Хрущев С. О. и др. Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева* 2019; 1:20—29.
18. Harder H, Duivenvoorden HJ, van Gool AR et al. Neurocognitive functions and quality of life in haematological patients receiving haematopoietic stem cell grafts: a one-year follow-up pilot study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006; 28(3): 283—293.
19. Федорова С. Ю., Выборных Д. Э., Хрущев С. О. и др. Терапия когнитивных нарушений у пациентов, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Психические расстройства в общей медицинской практике* 2019; 1:4—14.

Глава 19.

Диагностика и лечение психических расстройств у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Эффективное лечение заболеваний системы крови (заболевания с кодами МКБ-10: C81-C96, D45-D47, D50-D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1), как онкогематологических (острые и хронические лейкозы, агрессивные и индолентные лимфомы, миелопролиферативные заболевания, миелодиспластические синдромы), так и прочих (апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, иммунная тромбоцитопения, врожденные и приобретенные нарушения свертываемости крови, разнообразные виды анемий, порфирия, болезнь Гоше и другие), может быть достигнуто только за счет реализации в полном объеме принципов лечения. Например, при острых лейкозах и агрессивных лимфомах принципиальный подход к лечению основан на соблюдении дозы и интенсивности химиотерапевтического воздействия, что предполагает выполнение протокола лечения в максимально полном объеме. Нарушение этого принципа неизбежно приведет к нарушению принципа лечения.

Затруднять реализацию протоколов лечения гематологических заболеваний, помимо токсических и инфекционных осложнений, могут и психические нарушения. Кроме того, последние существенно нарушают качество жизни пациентов. Следовательно, их купирование является важ-

ным не только само по себе, но и способствует реализации терапевтического протокола в полном объеме, т. е. влияет на результаты лечения.

Встречаемость психических расстройств при заболеваниях системы крови составляет, по данным различных авторов, от 9,6% до 71,3% [1—3] в зависимости от используемых критериев и методов оценки психических расстройств.

Клинические проявления

Среди психических расстройств у больных с гематологическими заболеваниями традиционно рассматриваются две основные категории нарушений:

I. Соматогенные психозы, включающие:

- 1) делирий (F05.0 — делирий не на фоне деменции, так описанный);
- 2) эндогенморфные психозы [F06.2 — органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство] — галлюцинаторно-бредовые, депрессивно-бредовые, онейроидные симптомокомплексы;
- 3) соматогенно спровоцированные обострения шизофрении (F20.0 — параноидная шизофрения).

II. Нозогенные реакции, включающие психогении, сопряженные с соматическим заболеванием (F43.2 — расстройство приспособительных реакций).

Лекарственная терапия

Терапия соматогенных психозов у гематологических пациентов носит поэтапный характер. Целью первого этапа является купирование психоза, второго — поддерживающее лечение, направленное на профилактику рецидива психотического расстройства.

Предпочтение отдается внутривенному введению психотропных средств (в большинстве случаев — через венозный катетер), что соответствует рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями системы крови [4].

При делириозных расстройствах сознания основной объем терапевтического вмешательства концентрируется на первом этапе; лечение непродолжительно и включает применение антипсихотиков бутирофенонового ряда (галоперидол, до 15 мг/сут). При необходимости быстрой седации или купирования тревожных/инсомнических расстройств в терапевтическую схему вводится диазепам (до 20 мг/сут).

Терапия эндогенморфных психозов требует более интенсивных воздействий (суточные дозы антипсихотиков повышаются: галоперидол, до 20—30 мг/сут) и большей длительности (до 2 недель). При уме-

ренном и слабо выраженном психомоторном возбуждении у некоторых больных используется трифлуоперазин (до 10 мг/сут). На втором этапе лечения эндогенморфных психозов дозировки применяемых психотропных средств снижаются (галоперидол, до 5 мг/сут, трифлуоперазин, до 5 мг/сут).

Наиболее продолжительного (до 1,5—2 мес) лечения с использованием указанных в табл. 1 максимальных дозировок препаратов требуют соматогенно провоцированные приступы шизофрении. При этом назначения корректируются в соответствии с динамикой соматической патологии (снижаются при утяжелении соматического состояния) [5].

Таблица 1. Психотропные средства, используемые в терапии соматогенных психозов у больных с заболеваниями системы крови

Тип соматогенного психоза	Галоперидол		Трифлуоперазин		Рisperидон		Кветиапин		Диазепам	
	Доза, мг/сут	Длительность, сут	Доза, мг/сут	Длительность, сут	Доза, мг/сут	Длительность, сут	Доза, мг/сут	Длительность, сут	Доза, мг/сут	Длительность, сут
Делирий	10–15	1–4	5–10	1–2	0,25–4,0	1–4	25–50	1–4	10–20	По мере необходимости
ЭМП	10–30	5–11	5–10	4–8	0,25–6,0	5–14	12,5–100	5–14	10–20	
ПШ	10–40	30–41	10–15	25–36	0,5–6,0	30–60	12,5–100	30–60	20–40	

ПШ — приступ шизофрении; ЭМП — эндогенморфные психозы.

Дозы транквилизаторов, антидепрессантов и нейролептиков при лечении нозогенных расстройств зависят от типа и выраженности психического расстройства, а также от соматического состояния больного. При этом следует отметить, что тактика назначения психотропных препаратов в минимальных эффективных дозах для купирования психических расстройств, манифестирующих у пациентов с гематологическими заболеваниями в процессе лечения основного заболевания, является терапевтически оправданной и эффективной, с учетом влияния психотропных препаратов на систему кроветворения [6].

Лечение пациентов осуществляется как на стационарном, так и на амбулаторном этапах. Общая продолжительность лечения составляет в среднем 8 недель. Выбор психотропных средств, назначаемых как в виде монотерапии, так и комбинированной терапии, во многом определяется структурой психопатологических проявлений. Транквилизаторы (анксиолитики) назначаются при нозогенных реакциях, протекающих с преобладанием невротических расстройств (тревожно-фобические) и нарушениями сна. Антидепрессанты (тимолептики)

используются при нозогенных тревожно-депрессивных реакциях. Нейролептики показаны в первую очередь при лечении шизофренических нозогенных реакций. Кроме того, препараты психотропной терапии назначаются и при когнитивных расстройствах, если последние обусловлены психической патологией [7]. При выраженных нарушениях сна в структуре нозогенной реакции применяется комбинированная терапия антидепрессант + транквилизатор (снотворное), нейролептик + транквилизатор (снотворное) в указанных дозах (табл. 2).

Выбор лекарственного препарата для лечения психических расстройств у пациентов с порфирией осуществляется с учетом особенностей нозологии (в соответствии со списком разрешенных препаратов при порфирии).

Таблица 2. Дозы (максимальные, минимальные, средние) психотропных средств, используемые в фармакотерапии нозогенных реакций у больных гематологического стационара

Препарат	Дозировка		
	минимальная (мг)	максимальная (мг)	средняя (мг)
Кветиапин	6,25	100	25
Сульпирид	50	200	100
Галоперидол	1	5	2,5
Рisperидон	0,5	2	1
Оланзапин	5	10	7,5
Лоразепам	0,5	2	1
Феназепам	0,5	2	1
Сертралин	25	100	50
Пароксетин	20	40	—
Эсциталопрам	10	20	—
Зопиклон	3,75	7,5	—

Алгоритм действий врача

Неотложные терапевтические мероприятия показаны пациентам, состояние которых представляет угрозу для них самих и других лиц, в первую очередь при наличии возбуждения и агрессивности, суицидальном поведении больного, состоянии измененного сознания, при отказе пациента от приема пищи и жидкости, его неспособности к самообслуживанию.

Острые расстройства психики выявляют прежде всего во время беседы с пациентом, в ходе которой определяют тактику ведения паци-

ента. Основные задачи такой беседы определяют правила общения с пациентами с острыми расстройствами психики:

- 1) установление первоначального контакта;
- 2) налаживание доверительных отношений между врачом и пациентом;
- 3) определение диагноза на синдромальном уровне;
- 4) разработка плана оказания медицинской помощи и дальнейшей тактики, заключающейся, в общем плане, в изоляции пациента, при необходимости — фиксации в пределах постели, и проведение терапевтических мероприятий при участии психиатра.

При выявлении нозогенных реакций терапия проводится консультирующим психиатром.

Литература

1. Выборных Д. Э. Психогематология. М.: Практическая медицина, 2014. 236 с.
2. Prieto JM, Blanch J, Atala J et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematological cancer patients receiving stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2002; 20:1907—1917.
3. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011; 12(2):160—174. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70002-X.
4. Шулутко Е. М., Судейкина Н. Н., Городецкий В. М. Рекомендации по обеспечению венозного доступа // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 903—946.
5. Выборных Д. Э., Савченко В. Г. Психические расстройства у пациентов с заболеваниями системы крови: аспекты диагностики и лечения. *Клиническая онкогематология* 2013; 6(4):451—464.
6. Выборных Д. Э. Влияние психотропных препаратов на систему кроветворения. *Социальная и клиническая психиатрия* 2002; 12(4):71—79.
7. Федорова С. Ю., Выборных Д. Э., Хрушев С. О. и др. Терапия когнитивных нарушений у пациентов, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Психические расстройства в общей медицине* 2019; 1:4—14.

Л. П. Менделеева, М. В. Соловьев, М. В. Соловьева,
Е. И. Дорохина, Л. С. Аль-Ради, Т. Н. Моисеева, А. Н. Соколов

Глава 20.

Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Моноклональные антитела — это класс препаратов, которые обладают высокой селективностью в отношении белковой мишени, являющейся, как правило, одним из ключевых компонентов патологического процесса. Антитела обладают способностью точно связываться с антигеном благодаря специальным антигенсвязывающим участкам, имеющим к нему высокую специфичность.

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

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

Моноклональные антитела вызывают развитие широкого спектра побочных эффектов: от головной боли и сыпи до анафилаксии и токсидермии. Инфузионные реакции на введение моноклональных антител

предположительно имеют в своей основе иммунные механизмы: массивное высвобождение цитокинов и IgE-опосредованные механизмы.

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

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

Алгоритм применения моноклональных антител у гематологических пациентов

Ритуксимаб

Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20, расположенным на пре-B-лимфоцитах и зрелых B-лимфоцитах и экспрессирующимся более чем в 95% случаев при B-клеточных неходжкинских лимфомах, но отсутствующим на стволовых гемопоэтических клетках, про-B-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителами. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на B-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис B-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза.

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

Способ применения и дозы

Внутривенно. Стандартная дозировка препарата на разовое введение составляет 375 мг/м². Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1—4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекции или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и 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 в/в 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, например парацетамол или кетопрофен; антигистаминный препарат, например дифенгидрамин или клемастин; глюкокортикоид, например дексаметазон). Стандартной премедикацией является введение кетопрофена, 100 мг в/в капельно на 100 мл физиологического раствора, + клемастин, 2 мг в/в капельно на 100 мл физиологического раствора, + дексаметазон, 8 мг в/в капельно на 50 мл физиологического раствора.

У большинства больных в ходе первой инфузии отмечается инфузионный симптомокомплекс от легкой до умеренной степени выраженности, заключающийся в появлении лихорадки и озноба или дрожи. Другими часто наблюдаемыми инфузионными симптомами являются тошнота, зуд, ангионевротический отек, астения, артериальная гипотензия, головная боль, бронхоспазм, раздражение в горле, ринит, крапивница, сыпь, рвота, миалгия, головокружение, артериальная 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 том числе в/в введений физиологического раствора, клемастина или дифенгидрамина, кетопрофена или 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-й 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.

Подкожно. Ритуксимаб в лекарственной форме раствора для п/к введения в дозировке 1400 мг может применяться после в/в введения полной первой дозы препарата, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом. Игла для п/к введения должна быть присоединена к шприцу непосредственно перед введением препарата для предотвращения возможной закупорки иглы. Препарат вводится в течение 5 минут п/к в переднюю брюшную стенку, исключая места гематом, уплотнений, повышенной чувствительности, покраснений, родимых пятен, рубцовой ткани. В случае прерывания инъекции ее можно возобновить в том же самом месте или, при необходимости, изменить место инъекции. Препарат в лекарственной форме раствора для п/к 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, например парацетамол или кетопрофен; антигистаминный препарат например, дифенгидрамин или клемастин). Если препарат применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикоиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикоиды.

Элотузумаб

Элотузумаб является человеческим иммуностимулирующим моноклональным IgG1-антителом, которое специфически связывается с белком SLAMF7 (представитель в семействе сигнальных молекул активации лимфоцитов). SLAMF7 в большом количестве экспрессируется на миеломных клетках, а также на натуральных киллерах и некоторых других иммунных клетках. SLAMF7 не обнаруживается на клетках здоровых тканей и гемопоэтических стволовых клетках.

Элотузумаб обладает двойным механизмом действия. Во-первых, напрямую активирует натуральные киллеры, связываясь с SLAMF7. Во-вторых, элотузумаб связывается с SLAMF7 на миеломных клетках, что способствует их взаимодействию с натуральными киллерами и уничтожению миеломных клеток посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности.

В клиническом исследовании с участием пациентов с множественной миеломой инфузионные реакции были отмечены примерно у 10%

пациентов, прошедших премедикацию и получавших терапию элутузумабом в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном ($n = 318$). Частота возникновения инфузионных реакций от легкой до средней степени тяжести составила $> 50\%$ среди пациентов, которые не прошли премедикацию. Все отчеты по инфузионным реакциям относились к реакциям 3-й степени и ниже. Инфузионные реакции 3-й степени отмечались у 1% пациентов. К наиболее часто отмечаемым симптомам инфузионной реакции относились жар, озноб, артериальная гипертензия. Для 5% пациентов требовалось прерывание введения элутузумаба в среднем на 25-й минуте ввиду инфузионной реакции, а 1% пациентов прекратили лечение ввиду появления инфузионных реакций. У 70% (23/33) пациентов, у которых была отмечена инфузионная реакция, отмечалось развитие реакции во время получения первой дозы.

Способ применения и дозы

В комбинации с леналидомидом и дексаметазоном рекомендуемая доза элутузумаба составляет 10 мг/кг в виде в/в инфузии в дни 1, 8, 15, 22 в течение первых двух 28-дневных курсов и каждые две недели в последующих курсах в дни 1 и 15.

Перед введением каждой дозы элутузумаба проводится премедикация за 45—90 минут до введения элутузумаба следующими препаратами: дексаметазон, 8 мг в/в, блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов: дифенгидрамин, 25—50 мг внутрь или в/в, либо аналогичный препарат; блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов: ранитидин, 50 мг в/в или 150 мг внутрь, либо аналогичный препарат; парацетамол, 650—1000 мг внутрь или в/в.

Доза элутузумаба на одно введение составляет 10 мг/кг. Скорость введения препарата увеличивается последовательно от 0,5 до 5 мл/мин, при скорости введения 5 мл/мин продолжительность инфузии составляет менее часа.

Даратумумаб

Даратумумаб является человеческим иммуноглобулином IgG1, моноклональным антителом, которое связывается с CD38, антигеном, экспрессируемым на поверхности миеломных клеток. Действие даратумумаба на опухоль реализуется через несколько CD38-опосредованных иммунных механизмов (комплементзависимая цитотоксичность, антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз), апоптоз и модуляцию ферментативной активности CD38.

Нормальные лимфоидные, миелоидные и некоторые негемопоэтические клетки и ткани экспрессируют низкие уровни CD38, тем не менее именно миеломные клетки сверхэкспрессируют этот белок, что создает клиническое обоснование использования даратумумаба в качестве терапевтической мишени при множественной миеломе. Даратумумаб также оказывает иммуномодулирующий эффект, который минимизирует иммуносупрессивные функции CD38-положительных клеток-супрессоров миелоидного происхождения, регуляторных Т- и В-лимфоцитов, и увеличивает клональную экспансию Т-лимфоцитов.

Даратумумаб может вызвать серьезные инфузионные реакции, включая анафилактические. В ходе клинических исследований было сообщено о развитии инфузионных реакций примерно у половины пациентов, которым вводился даратумумаб. В большинстве случаев инфузионные реакции развивались при первой инфузии и были 1–2-й степени. У 4% пациентов инфузионные реакции наблюдались в ходе более чем одной инфузии. Инфузионные реакции могут быть представлены респираторными симптомами (заложенность носа, кашель, першение в горле), ознобом, рвотой и тошнотой. Менее частые симптомы были представлены свистящим дыханием, аллергическим ринитом, повышением температуры тела, дискомфортом в грудной клетке, зудом и артериальной гипотензией. Серьезные инфузионные реакции включают бронхоспазм, гипоксию, одышку, гипертензию, отек гортани, отек легких.

Для снижения риска инфузионных реакций при лечении даратумумабом пациентам необходимо назначить премедикацию с использованием антигистаминных, жаропонижающих лекарственных средств и глюкокортикоидов. При развитии инфузионных реакций любой степени тяжести введение даратумумаба необходимо приостановить и при необходимости начать соответствующее медикаментозное и поддерживающее лечение. Пациентам, у которых развились инфузионные реакции 1, 2 или 3-й степени, следует снизить скорость введения при возобновлении инфузии. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции 4-й степени необходимо окончательно прекратить введение даратумумаба и оказать необходимую экстренную помощь.

Для снижения риска развития отсроченных инфузионных реакций следует назначить пероральные кортикостероиды всем пациентам, получающим инфузию даратумумаба. Кроме того, пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе для терапии легочных осложнений в случае их развития следует также решить вопрос о применении дополнительных лекарственных средств после инфузии

(например, ингаляционные глюкокортикоиды, коротко- и длительнодействующие бронходилататоры).

Известно, что CD38 экспрессируется на эритроцитах в малых количествах; при связывании даратумумаба с CD38 в непрямой реакции Кумбса при подготовке к переливанию крови наблюдают панагглютинацию или CD38-положительную агглютинацию. Даратумумаб не влияет на определение антигенов в реакциях прямой агглютинации, в которых применяют реактивы с полными (IgM) антителами (систем АВ0, Резус, Келл, MNS, Кидд). Методов устранения влияния даратумумаба на результаты серологических тестов несколько: нейтрализация анти-CD38 антител в плазме или сыворотке больного антиидиотипическими антителами к даратумумабу; денатурация CD38 эритроцитов сульфоредуктентами (дитиотреитолом). Другие стратегии — расширенное фенотипирование — определение антигенов эритроцитов с использованием моно- или поликлональных антител до введения даратумумаба. Генотипирование — типирование генов эритроцитарных антигенов (предпочтительно, если фенотипирование невозможно).

Способ применения и дозы

Даратумумаб вводится в/в в виде пролонгированной инфузии в дозе 16 мг/кг, в монорежиме введение осуществляется в 1, 8, 15, 22-й дни 28-дневного курса в первые 2 курса, затем в 1-й и 15-й дни 28-дневного курса — с 3-го по 6-й курс, затем в 1-й день 28-дневного курса — начиная с 7-го курса до прогрессии.

Рекомендуемый режим введения даратумумаба представлен в табл. 1.

Таблица 1 . Режим введения даратумумаба

№ введения	Объем растворителя	Начальная скорость (первый час)	Увеличение дозы	Максимальная скорость	Время введения
Первое	1000 мл	50 мл/ч	50 мл/ч каждый час	200 мл/ч	7 ч
Второе	500 мл	50 мл/ч	50 мл/ч каждый час	200 мл/ч	4 ч 30 мин
Последующие	500 мл	100 мл/ч	50 мл/ч каждый час	200 мл/ч	3 ч 20 мин

Схема стандартной премедикации включает в себя введение за 1 час ± 15 мин до инфузии следующих препаратов: метилпреднизолон, 100 мг (или эквивалентная доза другого глюкокортикоида) в/в для 2 первых инфузий и 60 мг для последующих инфузий, ацетаминофен (парацетамол), 650—1000 мг, дифенгидрамин (Димедрол), 25—50 мг (или эквивалентный антигистаминный препарат). В последующие два

дня после инфузии даратумумаба осуществляется прием метилпреднизолона, 20 мг (или эквивалентная доза другого глюкокортикоида).

При возникновении инфузионных реакций: заложенность носа, кашель, аллергический ринит, озноб, першение в горле, одышка, тошнота — любой степени тяжести, следует немедленно прекратить введение и устранить возникшие симптомы путем введения глюкокортикоидов, кислорода, бронходилататоров, антигистаминных препаратов.

Обинутузумаб

Обинутузумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом II типа с модифицированной схемой гликозилирования, принадлежащим к классу IgG1 и обладающим специфичностью к антигену CD20. Обинутузумаб избирательно взаимодействует с внеклеточным участком трансмембранного антигена CD20, расположенного на поверхности нормальных и опухолевых зрелых В-лимфоцитов и их предшественников, при этом не связывается со стволовыми гемопоэтическими клетками, про-В-лимфоцитами, плазматическими клетками, а также другими нормальными тканями. Благодаря модификации схемы гликозилирования Fc-фрагмента обинутузумаб обладает повышенным сродством к FcγRIII-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы, в частности натуральных киллеров, макрофагов и моноцитов, по сравнению с антителами, не прошедшими такую модификацию. Обинутузумаб напрямую индуцирует гибель клеток, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз путем привлечения FcγRIII-положительных эффекторных клеток иммунной системы. По сравнению с анти-CD20 антителами I типа обинутузумаб обладает повышенной способностью к прямой индукции гибели клеток на фоне пониженной способности вызывать комплементзависимую цитотоксичность, что проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток и повышенной противоопухолевой активности.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Для введения первой дозы обинутузумаба, 1000 мг, в первом курсе терапии рекомендуется использовать 2 инфузионных пакета разного размера, что позволит различать дозу 100 мг, предназначенную для введения в день 1 первого курса, и дозу 900 мг для введения 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 (табл. 2).

Таблица 2. Доза обинутузумаба и объем инфузии

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

Способ применения и дозы

Препарат вводят только в/в капельно через отдельный катетер. Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя. Для разведения следует использовать только 0,9% раствор натрия хлорида.

Рекомендуемая доза обинутузумаба при хроническом лимфолейкозе составляет 1000 мг в/в в день 1 (или 1 + 2), в день 8 и день 15 1-го 28-дневного курса (табл. 3), затем 1000 мг в курсах 2—6; при лимфомах доза обинутузумаба составляет 1000 мг в каждом курсе лечения.

Таблица 3. Введение препарата обинутузумаб

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

При применении обинутузумаба могут наблюдаться инфузионные реакции (в том числе тяжелые). Наиболее частые — тошнота, рвота, озноб, понижение или повышение АД, повышение температуры тела,

одышка, приливы, головная боль, тахикардия и диарея. Для предупреждения развития инфузионных реакций всем пациентам следует проводить премедикацию антипиретиком или анальгетиком, антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами; отменять прием антигипертензивного препарата утром в день первой инфузии, а также поэтапно вводить дозу в курсе 1 (табл. 4).

Таблица 4. Премедикация перед введением препарата обинутузумаб, необходимая для снижения риска развития инфузионных реакций

Номер курса и день приема препарата	Пациенты, требующие премедикации	Лекарственное средство	Применение	
Курс 1. День 1, 2	Все пациенты	Глюкокортикоиды в/в: преднизолон, 100 мг, или дексаметазон, 20 мг, или метилпреднизолон, 80 мг	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 ч до начала инфузии препарата	
		Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например парацетамол, 1000 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата	
		Антигистаминный препарат, например дифенгидрамин, 50 мг		
Все последующие инфузии	Пациенты без инфузионных реакций при предшествующей инфузии	Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например парацетамол, 1000 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата	
		Антигистаминный препарат, например дифенгидрамин, 50 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата	
	Пациенты с инфузионными реакциями (1-й или 2-й степени) при предшествующей инфузии	Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например парацетамол, 1000 мг		Введение необходимо завершить не менее чем за 1 ч до начала инфузии препарата
		Антигистаминный препарат, например дифенгидрамин, 50 мг		
		Пациенты с инфузионными реакциями 3-й степени при инфузии или пациенты с количеством лимфоцитов $> 25 \times 10^9/\text{л}$ перед проведением инфузии	Глюкокортикоиды, в/в: преднизолон, 100 мг, или дексаметазон, 20 мг, или метилпреднизолон, 80 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата
			Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например парацетамол, 1000 мг	
Пациенты с инфузионными реакциями 3-й степени при инфузии или пациенты с количеством лимфоцитов $> 25 \times 10^9/\text{л}$ перед проведением инфузии	Антигистаминный препарат, например дифенгидрамин, 50 мг			
	Антигистаминный препарат, например дифенгидрамин, 50 мг			

При развитии инфузионной реакции следует скорректировать скорость инфузии в зависимости от степени тяжести наблюдаемой реакции: при развитии реакции 1–3-й 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 реакции 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 в день 1 первого курса.

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 аллергической и инфузионной реакции. Если во время инфузии подозревается развитие аллергической реакции, которая проявляется, как правило, при последующих введениях (очень редко симптомы развиваются во время первой инфузии), введение должно быть прекращено и терапию обинутузумабом следует отменить.

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

Алемтузумаб

Алемтузумаб является генно-инженерным гуманизированным IgG1-каппа моноклональным антителом, специфически связывающимся с гликопротеинами антигена CD52, экспрессированного на поверхности нормальных и опухолевых В- и Т-лимфоцитов крови. Действие алемтузумаба реализуется путем антителозависимого цитолиза и ком-

плементопосредованного лизиса, которые развиваются после связывания алемтузумаба с В- и Т-лимфоцитами.

Способ применения и дозы

Препарат вводится в виде в/в инфузии продолжительностью не менее 2 ч. Необходимое количество препарата добавляется к 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Премедикацию рекомендуется проводить антигистаминными препаратами и анальгетиками (например, 50 мг дифенгидрамина и 500 мг парацетамола) внутрь за 30 мин до первого введения алемтузумаба в дозе 3 мг, при каждом последующем введении увеличенной дозы препарата, а также по клиническим показаниям. В случаях прекращения увеличения дозы препарата для предотвращения развития реакций, связанных с инфузией, целесообразно проводить премедикацию в/в введением глюкокортикоидов (например, 200 мг гидрокортизона натрия сукцината).

Во время первой недели лечения алемтузумаб назначают в возрастающих дозах: 3 мг в 1-й день, 10 мг — во 2-й день и 30 мг — на 3-й день при условии хорошей переносимости каждой дозы. В дальнейшем рекомендованная к применению доза составляет 30 мг в день 3 раза/нед через день. Максимальная продолжительность лечения составляет 12 недель. У большинства больных увеличение дозы препарата до 30 мг может быть осуществлено в течение 3—7 дней. В большинстве случаев максимальный ответ на лечение достигается при применении препарата в течение 4—12 недель.

Во время начального увеличения дозы препарата в результате высвобождения цитокинов могут возникнуть остро развивающиеся побочные инфузионные реакции (часто): лихорадка, озноб, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, сыпь, крапивница, диспноэ, головная боль, зуд, диарея, одышка, сыпь. Если они выражены умеренно или значительно, введение препарата следует продолжить в дозе, предшествующей ее увеличению, с проведением необходимой премедикации до удовлетворительной переносимости каждой вводимой дозы. Данные симптомы могут быть предотвращены или их выраженность может быть уменьшена за счет проведения премедикации и предписанного режима увеличения дозы препарата. Необходим контроль показателей общего (клинического) анализа крови развернутого для своевременного выявления возможной гематологической токсичности и соответствующей коррекции режима лечения, а также наблюдение врача с лабораторным и инструментальным контролем для выявления возможных инфекционных осложнений (в том числе пневмонии, сепсиса, герпетической, пневмоцистной, грибковой инфекции). Для профилактики пневмоци-

стной и герпетической инфекций рекомендуется применение триметоприма/сульфаметоксазола, фамцикловира (или аналогов) в период терапии и не менее 4 мес после завершения лечения алемтузумабом.

Ниволумаб

Ниволумаб — моноклональное антитело, представленное иммуноглобулином G4 (IgG4), блокирующее взаимодействие между рецептором программируемой смерти PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Рецептор PD-1 является негативным регулятором активности Т-клеток — связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 на клетках опухоли или ее микроокружения приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный противоопухолевый ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2.

Длительность лечения ниволумабом определяется клиническим эффектом или токсичностью.

Способ применения и дозы

Ниволумаб применяют в виде в/в инфузий. Рекомендуемая доза ниволумаба составляет 3 мг/кг в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 2 недели. Перед введением препарата следует выдержать его при комнатной температуре 5 минут. Препарат применяется после разведения стерильным 0,9% раствором натрия хлорида для инфузий до концентрации от 1 до 10 мг/мл; приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий. Перед каждой инфузией ниволумаба необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например парацетамол или кетопрофен). Стандартной премедикацией является введение кетопрофена, 100 мг в/в капельно на 100 мл физиологического раствора.

При применении ниволумаба возможно развитие инфузионных реакций, в том числе тяжелых. В случае развития тяжелых инфузионных реакций введение ниволумаба должно быть прекращено, с назначением соответствующей лекарственной терапии: глюкокортикоиды (например, преднизолон), бронхолитики (например, аминофиллин), антигистаминные препараты (например, клемастин) и инфузионная терапия. Пациенты с легкой или умеренной инфузионной реакцией могут продолжать терапию ниволумабом под непрерывным наблюдением и с проведением премедикации в соответствии с действующими стандартами профилактики инфузионных реакций. При применении ниволумаба возможны тяжелые, в том числе отдаленные, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные

специфическим механизмом его действия, поэтому пациенты в дальнейшем должны находиться под контролем гематолога.

Пембролизумаб

Пембролизумаб — человеческое моноклональное антитело, иммуноглобулин изотипа IgG4-каппа, селективно блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2 (см. выше). Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное антитело к рецептору PD-1, оказывающее двойное блокирующее действие на лиганды метаболического пути с участием PD-1, включая PD-L1 и PD-L2 опухолевых или антигенпредставляющих клеток. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и, таким образом, реактивирует противоопухолевый иммунитет.

Лечение пембролизумабом проводят до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Способ применения и дозы

Рекомендованная доза пембролизумаба составляет 2 мг/кг. Препарат вводится в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Необходимо довести флакон с препаратом до комнатной температуры. Флакон с препаратом до разведения может находиться вне холодильника (при температуре не более 25 °С) в течение 24 ч. Требуемый объем (до 4 мл, 100 мг) препарата набирается и переносится в инфузионный мешок, содержащий 0,9% раствор хлорида натрия для приготовления разведенного раствора с конечной концентрацией от 1 до 10 мг/мл. Разведенный раствор перемешивают, осторожно переворачивая инфузионный мешок. В случае, если разведенный раствор не используется непосредственно после приготовления, его допускается хранить при комнатной температуре суммарно в течение до 6 ч или в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, в течение не более 24 ч от времени приготовления разведенного раствора до завершения инфузии. Перед использованием инфузионные мешки необходимо довести до комнатной температуры.

Перед каждой инфузией ниволумаба необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например парацетамол или кетопрофен) — например, введение кетопрофена, 100 мг в/в капельно на 100 мл физиологического раствора.

При применении пембролизумаба возможно развитие инфузионных реакций, в том числе тяжелых (редко). У пациентов с легкой или уме-

ренной степени тяжести инфузионных реакций может рассматриваться возможность продолжения введения пембролизумаба под тщательным наблюдением врача; премедикацией посредством анальгетика/антипиретика и антигистаминных препаратов. При тяжелой инфузионной реакции необходимо прервать инфузию и полностью прекратить прием препарата с назначением соответствующей лекарственной терапии — глюкокортикоиды (например, преднизолон), бронхолитики (например, аминофиллин), антигистаминные препараты (например, клемастин), инфузионная терапия.

Применение пембролизумаба временно отменяется в случае возникновения иммунологических нежелательных реакций: пневмонит 2-й степени тяжести, колит 2—3-й степени, нефрит 2-й степени, эндокринопатии 3—4-й степени, гепатиты 2—3-й степени. В этом случае дополнительно назначается терапия глюкокортикоидами в дозе, эквивалентной 1—2 мг/кг метилпреднизолона в сутки. При ослаблении нежелательных реакций до 0—1-й степени тяжести лечение возобновляется. Применение пембролизумаба следует отменить без возобновления и назначить глюкокортикоидную терапию в дозе, эквивалентной 2—4 мг/кг метилпреднизолона в сутки, в случае:

- если токсичность, связанная с лечением, не снижается до 0—1-й степени тяжести в течение 12 недель после введения последней дозы пембролизумаба;
- повторного развития любого нежелательного явления тяжелой степени;
- развития иммуноопосредованных пульмонитов, нефритов, гепатитов 4-й степени, инфузионных реакций 4-й степени.

Брентуксимаб ведотин

Брентуксимаб ведотин — конъюгат моноклонального антитела к антигену CD30 и противоопухолевого вещества, который доставляется к опухолевым клеткам, экспрессирующим антиген CD30, и вызывает их избирательный апоптоз. При классической лимфоме Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфоме антиген CD30 экспрессируется на поверхности опухолевых клеток, независимо от стадии заболевания, предшествующей терапии и перенесенной трансплантации, что позволяет препарату брентуксимаб ведотин преодолеть химиотерапевтическую резистентность.

Лечение брентуксимабом ведотином проводится до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. При достижении стабилизации заболевания или ответа на терапию в виде частичной или полной ремиссии проводится 8—16 курсов лечения.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза брентуксимаба ведотина составляет 1,8 мг/кг в виде в/в инфузии в течение 30 мин каждые 3 нед.

Для однократного применения содержимое флакона необходимо разбавить в 10,5 мл воды для инъекций до конечной концентрации 5 мг/мл. Набрать из флакона необходимое количество разведенного препарата и добавить в инфузионный пакет, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида, чтобы конечная концентрация препарата составляла 0,4–1,2 мг/мл. Рекомендуемый объем растворителя — 150 мл.

Перед каждой инфузией брентуксимаба ведотина необходимо проводить премедикацию: анальгетик/антипиретик (например, кетопрофен), антигистаминный препарат (например, клемастин), глюкокортикоидный препарат (например, дексаметазон).

При применении брентуксимаба ведотина могут наблюдаться инфузионные реакции, из них более частые — головная боль, кожная сыпь, боль в спине, тошнота, рвота, озноб, одышка, кожный зуд, кашель. В случае возникновения реакции на инфузию введение препарата следует приостановить с назначением соответствующей лекарственной терапии: глюкокортикоиды (например, преднизолон), бронхолитики (например, аминофиллин), антигистаминные препараты (например, клемастин), инфузионная терапия. После исчезновения симптомов инфузию можно возобновить, вводя препарат с меньшей скоростью.

При лечении брентуксимабом ведотином может развиваться гематологическая токсичность (анемия, тромбоцитопения, нейтропения 3–4-й степени). Для контроля общий (клинический) анализ крови развернутый должен проводиться перед каждым введением препарата. В случае развития цитопении 3–4-й степени (особенно нейтропении) необходимо скорректировать дозу препарата вплоть до прекращения лечения, проводить при необходимости профилактику инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических инфекций (герпетической, цитомегаловирусной, пневмоцистной, грибковой и т. д.). В случае развития инфекционных осложнений терапия брентуксимабом останавливается.

Лечение брентуксимабом ведотином может вызывать периферическую нейропатию (как сенсорную, так и моторную), которая является обратимой в большинстве случаев. Пациенты должны находиться под наблюдением, при необходимости — консультация невролога с целью своевременного выявления симптомов нейропатии — гипестезия, гиперестезия, парестезия, жжение, нейропатическая боль или слабость. В случае возникновения или обострения периферической нейропатии

необходимо приостановить лечение и снизить дозу или полностью прекратить лечение.

Блинатумомаб

Блинатумомаб является биспецифическим антителом, селективно связывающимся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Он активирует эндогенные Т-клетки, соединяя CD3 в комплексе Т-клеточного рецептора с CD19 на доброкачественных и злокачественных В-клетках с образованием цитолитического синапса. Благодаря цитолитическому синапсу происходит активация Т-клеток с последующим апоптозом CD19+ опухолевых клеток как в стадии пролиферации, так и в стадии покоя.

Способ применения и дозы

Блинатумомаб вводят в дозе 28 мкг/сутки в течение 28 дней в виде в/в непрерывной инфузии при постоянной скорости потока, с использованием инфузионного насоса (помпы). Первому курсу введения предшествует адаптационный период 4 дня с дозой блинатумомаба 8,75 мкг/сутки. Интервал между курсами составляет 14 дней.

В качестве премедикации в первый день вводится дексаметазон в/в в дозе 10—20 мг. В случае возникновения инфузионной реакции вводится дополнительно 4—8 мг дексаметазона в последующие 2—3 дня.

Требования к оборудованию

- Программируемая помпа с функцией установки скорости введения препарата в пересчете на миллилитры (мл), наличием системы сигнализации и блокировки.
- Мешки для инфузий объемом 250 мл, предварительно заполненные 0,9% хлоридом натрия, произведенные из материала полиолефин, полиэтилен, этилен, винил ацетат.
- Линии должны быть сделаны из материала полиолефин, полиэтилен, этилен, винил ацетат, с встроенным фильтром 0,2 мкм либо с возможностью подключить к линии фильтр 0,2 мкм.
- Требования к ламинарному шкафу для приготовления раствора: тип ISO-5 или выше или EU GMP класса А или выше.

Порядок приготовления раствора для дозирования 28 мкг/сут на 90 часов:

- Шаг 1: удалить шприцем 14 мл 0,9% хлорида натрия из мешка 250 мл.
- Шаг 2: ввести 5 мл стабилизатора в мешок с 0,9% раствором хлорида натрия, не допуская взбалтывания.

- Шаг 3: развести 3 флакона с лиофилизатом блинатумомаба 35 мкг путем введения в каждый флакон по 3 мл стерильной воды для инъекций.
- Шаг 4: набрать в шприц 9 мл разведенного блинатумомаба и ввести указанный объем в мешок с 0,9% раствором хлорида натрия и стабилизатором.
- Шаг 5: подсоединить мешок к в/в линии.

Приготовленный раствор вводится пациенту со скоростью 2,7 мл в час в течение 90 часов. Таких введений по 90 часов выполняется 7. После этих 7 введений выполняется 8-е введение, которое рассчитывается на 60 часов.

Порядок приготовления раствора для дозировки 28 мкг/сут на 60 часов:

- Шаг 1: удалить шприцем 97 мл 0,9% хлорида натрия из мешка 250 мл.
- Шаг 2: ввести 3 мл стабилизатора в мешок с 0,9% раствором хлорида натрия, не допуская взбалтывания.
- Шаг 3: развести 2 флакона с лиофилизатом блинатумомаба 35 мкг путем введения в каждый флакон по 3 мл стерильной воды для инъекций.
- Шаг 4: набрать в шприц 6 мл разведенного блинатумомаба и ввести указанный объем в мешок с 0,9% раствором хлорида натрия и стабилизатором.
- Шаг 5: подсоединить мешок к в/в линии.

Приготовленный раствор вводится пациенту со скоростью 2,7 мл в час в течение 60 часов.

При введении блинатумомаба могут отмечаться инфузионные реакции и связанные с ними симптомы, включая затруднение дыхания, гиперемию, отек лица, одышку, понижение или повышение АД. Контроль инфузионных реакций может потребовать временного приостановления или полной отмены терапии блинатумомабом. Инфузионные реакции могут быть клинически неотличимы от синдрома высвобождения цитокинов. Для предотвращения синдрома лизиса опухоли во время лечения блинатумомабом следует принять соответствующие профилактические меры, включая гидратацию. Также необходимо клиническое наблюдение для выявления неврологических нейротоксических реакций, в том числе в связи с проникновением через гематоэнцефалический барьер активированных Т-клеток, наблюдение для исключения симптомов панкреатита.

Инотузумаб озогамицин

Инотузумаб озогамицин является моноклональным антителом анти-CD22, связывающимся с молекулой CD22, экспрессирующейся на

лейкемических клетках. Антитело анти-CD22 конъюгировано с цитостатическим агентом калихеамицином, который высвобождается только после интернализации внутрь клетки, поэтому препарат практически лишен общего миелосупрессивного действия. Величина экспрессии CD22 на лейкемических клетках не является фактором, определяющим эффективность инотузумаба озогамицина.

Способ применения и дозы

Инотузумаб озогамицин вводится в дозе 0,8 мг/м² — первое введение и 0,5 мг/м² — последующие 2 введения каждого курса.

Флакон инотузумаба озогамицина содержит 1 мг лиофилизата препарата. Для разведения во флакон вводится 4 мл стерильной воды для инъекций, и финальная концентрация препарата составляет 0,25 мг/мл. Нельзя встряхивать разведенный препарат, чтобы не образовывалось пены. Разведенный инотузумаб озогамицин (0,8 мг/м² или 0,5 мг/м²) вводится во флакон физиологического раствора 50,0 мл. Содержимое флакона перемешивается осторожным переворачиванием. Рассчитанная доза вводится в/в в течение 1 часа.

Инотузумаб озогамицин чувствителен к свету, поэтому инфузионная система должна быть защищена от света пакетом янтарного, темно-коричневого или зеленого цветов или фольгой.

Приготовленный раствор должен храниться при температуре от 2 до 8 °С не более 4 часов и должен быть выдержан при комнатной температуре в течение 15 мин перед в/в инфузией.

Материал (полипропилен), из которого изготовлены шприцы, не должен содержать латекса. Внутривенный катетер должен быть сделан из полиуретана или силикона. Инфузионная система должна быть сделана только из следующих материалов:

- Поливинилхлорид (PVC), не должен содержать диэтилгексил фталат (ДЕНР).
- Поливинилфторид (PVDF).
- Гидрофильный полисульфон (HPS).

Пациент должен быть достаточно гидратирован во время лечения инотузумабом озогамицином (1,5—2 л дополнительного объема жидкости, физиологический раствор или 5% раствор глюкозы). Обязательно проводить контроль баланса жидкости (измерение объема жидкости, потребляемой внутрь, ежедневное измерение веса больного, измерение объема выделяемой мочи). Для контроля возможной гепатотоксичности (развитие веноокклюзионной болезни) рекомендуется контроль биохимических показателей, ультразвуковое исследование печени.

Литература

1. Baldo BA. Monoclonal antibodies approved for cancer therapy. *Saf Biol Ther* 2016; Aug 13:57—140.
2. Boyle EM, Pettillon MO, Herbaux C et al. Daratumumab in combination with dexamethasone in resistant or refractory multiple myeloma: primary results of the IFM2014-04 trial. *Blood* 2016; 128(22):2138—2138.
3. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(14):1319—1331.
4. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol* 2013; 160:434—444.
5. Hoering A, Durie B, Wang H et al. End points and statistical considerations in immuno-oncology trials: impact on multiple myeloma. *Future Oncol* 2017; 13: 1181—1193.
6. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373(13): 1207—1219.
7. Lonial S, Vij R, Harousseau JL et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012; 30(16):1953—1959. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.2649.
8. Tinegate H, Birchall J, Gray A et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012; 159:143—153.
9. Van der Donk NW, Moreau P, Plesner T et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 2016; 127:681—695.
10. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs* 2010; 14(2):E10—E21.
11. Lamb YN. Elotuzumab: a review in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Drugs* 2018; 78(14):1481—1488. DOI: 10.1007/s40265-018-0969-4.
12. Taniwaki M, Yoshida M, Matsumoto Y et al. Elotuzumab for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma, with special reference to its modes of action and SLAMF7 signaling. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; 10(1): e2018014. DOI: 10.4084/MJHID.2018.014.
13. Ren YR, Jin YD, Zhang ZH et al. Rituximab treatment strategy for patients with diffuse large B-cell lymphoma after first-line therapy: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J* 2015; 128(3):378—383. DOI: 10.4103/0366-6999.150111.
14. Hua Q, Zhu Y, Liu H. Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: a meta-analysis. *J Chemother* 2015; 27(6):365—370. DOI: 10.1179/1973947815Y.0000000025.
15. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoğlu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic re-

- view and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(3):357—365. DOI: 10.1080/10428190902730219.
16. Armand P, Shipp MA, Ribrag V et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol* 2016; 34(31):3733—3739. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3467.
 17. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(19):2125—2132. DOI:10.1200/JCO.2016.72.1316.
 18. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood* 2019; 134(14): 1144—1153. DOI: 10.1182/blood.2019000324.
 19. Zinzani PL, Chen R, Armand P et al. Pembrolizumab monotherapy in patients with primary refractory classical Hodgkin lymphoma who relapsed after salvage autologous stem cell transplantation and/or brentuximab vedotin therapy: KEYNOTE-087 subgroup analysis. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(4):950—954. DOI: 10.1080/10428194.2019.1702178.
 20. Armand P, Engert A, Younes A et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(14):1428—1439. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793.
 21. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9):1283—1294. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X.
 22. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: Preliminary results of a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2016; 34(23):2698—2704. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9789.
 23. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv264—iv266. DOI: 10.1093/annonc/ndy162.
 24. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385(9980): 1853—1862. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.
 25. Sweetenham J, Walewski J, Nademanee AP et al. Updated efficacy and safety data from the AETHERA trial of consolidation with brentuximab vedotin after autologous stem cell transplant (ASCT) in Hodgkin lymphoma patients at high risk of relapse. *Blood* 2015; 126(23):3172.
 26. Dawson K, Moran M, Guindon K, Wan H. Managing infusion-related reactions for patients with chronic lymphocytic leukemia receiving obinutuzumab. *Clin J Oncol Nurs* 2016; 20(2):E41—E48. DOI: 10.1188/16.CJON.E41-E48.

27. Leblond V, Aktan M, Ferra Coll CM et al. Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase IIIb GREEN study. *Haematologica* 2018; 103(11):1889—1898. DOI: 10.3324/haematol.2017.186387.
28. Hoy SM. Obinutuzumab: a review of its use in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2015; 75(3):285—296. DOI: 10.1007/s40265-014-0340-3.
29. Gravanis I, Tzogani K, van Hennik P et al. The European Medicines Agency review of brentuximab vedotin (Adcetris) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma: Summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist* 2016; 21(1):102—109. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0276.
30. Sharma K, Janik JE, O'Mahony D et al. Phase II study of alemtuzumab (CAMPATH-1) in patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23(1):35—42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1022.
31. Davis JS, Ferreira D, Paige E et al. Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. *Clin Microbiol Rev* 2020; 33(3):e00035-19. DOI: 10.1128/CMR.00035-19.
32. Kennedy B, Hillmen P. Immunological effects and safe administration of alemtuzumab (MabCampath) in advanced B-cLL. *Med Oncol* 2002; 19(Suppl): S49—S55. DOI: 10.1385/mo:19:2s:s49.
33. Elter T, Vehreschild JJ, Gribben J et al. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol* 2009; 88(2):121—132. DOI: 10.1007/s00277-008-0566-9.

О. А. Алешина, Л. С. Аль-Ради, В. В. Троицкая, М. В. Соловьев,
В. Е. Мамонов, Д. Э. Выборных

Глава 21.

Особенности сопроводительной терапии при назначении глюкокортикоидов пациентам с гематологическими заболеваниями

Введение

Глюкокортикостероиды, или глюкокортикоиды, — это достаточно большая группа гормональных препаратов, которые часто назначают при лечении заболеваний системы крови (коды МКБ-10: С81–С96, D45–D47, D50–D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1). Природные глюкокортикоиды и их синтетические аналоги применяются при надпочечниковой недостаточности, а также часто с противовоспалительной, иммуносупрессивной, противошоковой, противоаллергической и другими целями. Глюкокортикоиды являются компонентом противоопухолевой терапии при различных онкогематологических заболеваниях (острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфомы, множественная миелома, плазмцитомы, апластическая анемия, реакция «трансплантат против хозяина» при аллогенной и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови и костного мозга и другие) и используются при неопухолевых заболеваниях системы крови, таких как аутоиммунные гематологические заболевания (аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения, гистиоцитозы и другие).

Основной и наиболее активный глюкокортикоид, являющийся природным и образующийся в организме человека, — гидрокортизон

(кортизол). Синтезирован целый ряд синтетических глюкокортикоидов, среди которых выделяют нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон и другие). К глюкокортикоидам, которые чаще всего применяют у пациентов с гематологическими заболеваниями, относят такие препараты, как преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон и другие. Глюкокортикоиды у пациентов гематологического профиля могут назначаться как самостоятельный препарат, но чаще всего назначается в комбинации с другими цитостатиками или препаратами.

Действие синтетических стероидов сходно с действием природных глюкокортикоидов, но они обладают различным соотношением глюкокортикоидной и минералкортикоидной активности. Так, противовоспалительная активность дексаметазона по сравнению с таковой гидрокортизона выше в 30 раз, при этом влияние на водно-солевой обмен минимально. Фторированные производные отличаются не только высокой эффективностью, но и низкой абсорбцией при местном применении, то есть меньшей вероятностью развития системных побочных эффектов.

Таблица 1. Основные глюкокортикоиды, которые применяются у пациентов с гематологическими заболеваниями, и особенности их действия

Группы глюкокортикоидов	Длительность действия, T _{1/2} из тканей	Эквивалентная доза по противовоспалительному эффекту в соотношении к 5 мг преднизолона	Связь с белками плазмы	Путь элиминации
Природные				
Гидрокортизон Кортизон	8—12 часов	25 мг (1:5)	С альбумином — 10%, с транскортинином — 70%	Почечно-печеночный
Синтетические				
Преднизолон	18—36 часов	5 мг (1:1)	90%	Почечно-печеночный
Метилпреднизолон	18—36 часов	4 мг (1:0,8)	90%	Почечно-печеночный
Дексаметазон	36—54 часов	0,75 мг (1:0,15)	60—70%	Почечный

Глюкокортикоиды обладают угнетающим действием на функциональную активность клеток и их элиминацию через запуск (индуцирование) апоптоза. На основании апоптогенного действия глюкокортикоидов и основано их применение при остром лимфобластном лейкозе и при многих лимфомах [1—2]. Также глюкокортикоиды оказывают

выраженное противовоспалительное действие при аутоиммунных заболеваниях [3].

Современные синтетические препараты глюкокортикоидов являются аналогами их натуральных предшественников — гормонов, вырабатываемых надпочечниками в организме человека. При ряде аутоиммунных заболеваний отмечается нехватка этих гормонов в организме [3]. При этом глюкокортикоиды имеют большое значение в нормальной жизнедеятельности организма: в работе сердечно-сосудистой системы, поддержании артериального давления на должном уровне, регуляции обмена веществ и т. д.

Нормальный ритм работы надпочечников и выброс гормонов происходит в соответствии с циркадным ритмом. Поэтому режим приема гормональных препаратов «подстраивают» под функции человеческого организма, то есть максимальную часть суточной дозы рекомендуется принимать в утренние часы (в 7—8 часов, после пробуждения), около 11 часов утра еще часть суточной дозы и наименьшую часть дозы в обеденное время. Таким образом, улучшается переносимость препарата и уменьшается выраженность побочных эффектов.

Первоначальная назначаемая доза гормонального препарата может быть любой: она зависит от протокола терапии и определяется врачом. Однако в связи с тем, что гормоны начинают поступать извне, выработка своих собственных гормонов уменьшается, а для ее восстановления требуется некоторое время. Поэтому внезапно и быстро отменять глюкокортикоиды после длительного применения нельзя, так как при этом может развиваться «синдром отмены», кроме тех случаев, когда это предусмотрено протоколом терапии. Синдром отмены чаще всего возникает после короткой экспозиции препарата (5—7 дней) и может клинически проявиться в виде болезненности в суставах, появлении лихорадки, усилении ощущения скованности, появлении слабости и др. Быстрота снижения дозы гормонов должна определяться лечащим врачом исходя из вида терапии и самочувствия пациента.

В зависимости от цели различаются четыре варианта терапии глюкокортикоидами: заместительная, подавляющая (блокирующая), противовоспалительная и иммуносупрессивная. Заместительная терапия проводится при развитии надпочечниковой недостаточности и должна, по сути, имитировать суточную секрецию гормона. Блокирующая (подавляющая) терапия глюкокортикоидами проводится при необходимости блокады патологической работы системы «гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников», например, при терапии адреногенитального синдрома, тиреотоксических кризов. Противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия проводится при большом спектре заболеваний, в том числе при ревматологических и гематологических

заболеваниях. При этом любой из этих видов терапии глюкокортикоидами может быть как плановым, так и ургентным.

Из-за обилия побочных эффектов терапия глюкокортикоидами направлена в основном на достижение максимального эффекта при назначении минимальных доз, величина которых определяется заболеванием и, чаще всего, не зависит от массы тела и возраста. Приняты две принципиально разные схемы назначения глюкокортикоидов: 1) начинают с наименьшей возможной дозы, увеличивают ее при недостаточном эффекте до оптимальной (при этом возникает опасность увеличения сроков лечения, потери эффективности и развития побочного действия); 2) начинают с максимальных суточных доз, снижают их после получения клинического эффекта (при этом достигается скорейший эффект, уменьшаются длительность лечения и суммарная доза глюкокортикоидов).

В зависимости от суточной дозы глюкокортикоидов (обычно дозы всех препаратов указывают в пересчете на дозу преднизолона) и длительности применения глюкокортикоидов принято выделять несколько видов терапии, имеющих различные показания:

1. В ситуациях, непосредственно угрожающих жизни, назначается интенсивная терапия сверхвысокими (до 500—4000 мг внутривенно) или средними/высокими (25—150 мг внутрь) дозами (пероральная доза преднизолона эквивалентна примерно 1/6 внутривенной) — такая терапия может проводиться несколько дней и не требует постепенной отмены (в том числе при сочетании с химиотерапией при лимфомах и лейкозах).
2. При тяжелых обострениях или при хроническом течении тяжелых заболеваний (лейкозы, некоторые коллагенозы, гемолитическая анемия, тромбоцитопении) проводится лимитированная терапия, в течение недель при использовании внутрь высоких доз (80—200 мг) и в течение недель или месяцев в случае применения средних доз (25—60 мг); максимальные дозы, назначаемые вначале, по мере улучшения состояния ступенчато уменьшаются с последующим переходом на поддерживающее лечение и полную отмену.
3. При ряде хронических заболеваний (бронхиальная астма, ревматоидный артрит) проводится длительная терапия низкими дозами (до 10 мг), однако дозы менее 5 мг, скорее всего, являются лишь заместительными и дают клинический эффект только при атрофии коры надпочечников, индуцированной длительной глюкокортикоидной терапией.

Результат терапии глюкокортикоидами зависит не только от дозы, но и от режима дозирования. Наиболее перспективными можно считать прерывистые схемы применения, когда за счет увеличения суточ-

ной дозы препарат принимается не каждый день. Самой эффективной представляется внутривенная пульс-терапия максимальными дозами, однако она оказывается и самой небезопасной. Значительно более безопасным должен быть признан режим «мини-пульс», который, однако, уступает по эффективности пульс-терапии. Столь же эффективно назначение умеренной/высокой дозы, разделенной на несколько приемов, но по безопасности этот режим уступает режиму «мини-пульс». Далее по эффективности следуют альтернирующий режим (через день удвоенные суточные дозы с последующим постепенным уменьшением) и режим ежедневного однократного назначения умеренной/высокой дозы; первый из них безопаснее и по этому критерию приближается к режиму «мини-пульс». Наиболее безопасна терапия низкими дозами, которая, однако, обеспечивает лишь поддерживающий эффект. При всех ежедневных схемах глюкокортикоиды следует назначать в ранние утренние часы (между 6 и 8 часами); если же одноразовый прием невозможен из-за величины дозы, $2/3$ дозы назначаются в 8 часов и $1/3$ — днем (около полудня). При любом режиме дозирования по достижении планируемого эффекта доза постепенно снижается до поддерживающей или препарат отменяется вовсе.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства отдельных глюкокортикоидов, включая их побочные эффекты, существенно различаются. Приняв за единицу выраженность различных эффектов гидрокортизона, можно получить количественные характеристики активности отдельных препаратов. При сравнении глюкокортикоидов чаще всего анализируется противовоспалительное действие этих препаратов, в соответствии с которым и рассчитывается эквивалентная пероральная доза, снижающаяся по мере увеличения противовоспалительной активности. В случае неотложной терапии, при которой противовоспалительное действие не играет ведущей роли, сравнительная оценка эффективности и безопасности различных препаратов весьма затруднительна по крайней мере по двум причинам:

1. Соотносить эффективность и безопасность различных препаратов можно только на основе их эквивалентных доз, которые рассчитываются исходя из противовоспалительного действия препаратов. При других показаниях эти дозы могут не отражать эффективность того или иного глюкокортикоида.
2. О соотношении доз для перорального и парентерального применения конкретных препаратов отсутствуют однозначные данные даже тогда, когда речь идет о противовоспалительном эффекте, не говоря уже о других лечебных или побочных свойствах.

В связи с вышеуказанными трудностями была предложена условная эквивалентная единица (УЭЕ), за которую принимаются минималь-

ные эффективные дозы. Показано, что выраженные в УЭЕ максимальные суточные эффективные дозы фторированных глюкокортикоидов (дексаметазона и бетаметазона) в пять раз меньше, чем у нефторированных препаратов. Одним из особых методов применения глюкокортикоидов является пульс-терапия. Это внутривенное введение высоких доз глюкокортикоидов, обычно метилпреднизолона. Часто это ежедневные капельные внутривенные введения, а именно 3 дня подряд по 250—1000 мг. Пульс-терапия может проводиться в дозах 250, 500 или 1000 мг на одно введение. Выбор зависит от показания к терапии, тяжести заболевания и возможности «безопасного применения», которое часто лимитируется сопутствующими болезнями.

Выделяют «классическую» и «комбинированную» пульс-терапию:

- «Классическая» пульс-терапия представляет собой введение метилпреднизолона в дозе 250—1000 мг внутривенно капельно 3—5 дней подряд.
- «Комбинированная» пульс-терапия — это сочетание трехдневного введения метилпреднизолона в дозе 1000 мг и однократной внутривенной инфузии других препаратов (как правило, циклофосфида, метотрексата) [3].

Пульс-терапия превосходит по скорости наступления и выраженности иммуномодулирующего эффекта применение таблетированных форм гормональных препаратов и быстро подавляет угрожающие жизни состояния при гематологических заболеваниях иммунной природы. При этом количество побочных эффектов значительно меньше, чем при применении высоких доз глюкокортикоидов в таблетках. Но при этом пульс-терапия имеет яркий кратковременный и нестабильный эффект, продолжающийся несколько недель, поэтому при высокой активности заболевания используется сочетание приема средних доз глюкокортикоидов внутрь с пульс-терапией, что подавляет аутоиммунный процесс намного быстрее с меньшим количеством побочных эффектов.

Как бы тщательно ни проводился выбор препарата, режима дозирования и вида терапии, полностью предотвратить развитие тех или иных побочных эффектов при применении глюкокортикоидов не удастся. Кроме того, характер побочных эффектов может зависеть от времени лечения (в начале лечения, при прекращении терапии, при интенсивной или поддерживающей терапии), от сопутствующих заболеваний и сочетания с другими видами терапии (химиотерапия, иммунная терапия и прочее).

Многие побочные эффекты так же, как и терапевтические, являются дозозависимыми, но могут развиваться при применении любой дозы. Побочные эффекты глюкокортикоидов можно разделить на развивающиеся в процессе лечения (проявления экзогенного гиперкор-

тицизма) и являющиеся результатом быстрой отмены препаратов после продолжительной терапии (синдром отмены). К первой группе относятся такие проявления экзогенного гиперкортицизма, как задержка жидкости и электролитные нарушения, артериальная гипертензия, гипергликемия и глюкозурия, повышенная восприимчивость к инфекциям (включая туберкулез), пептические язвы, остеопороз, миопатия, психические нарушения, задняя субкапсулярная катаракта, глаукома, задержка роста у детей, кушингоидный хабитус (ожирение с характерным перераспределением жировой ткани, стрии, экхимозы, угри и гирсутизм). Симптомы экзогенного гиперкортицизма по своему спектру мало отличаются от эндогенного синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга (аденома гипофиза, продуцирующая адренокортикотропный гормон — АКТГ). Однако при эндогенном синдроме Кушинга практически не встречаются доброкачественное повышение внутричерепного давления, глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, панкреатит и асептический некроз костей, которые характерны для длительного приема больших доз глюкокортикоидов. В то же время при болезни Кушинга чаще наблюдаются артериальная гипертензия, образование угрей, нарушение менструального цикла, гирсутизм и вирилизация у женщин, импотенция у мужчин, стрии и пурпура. Увеличение массы тела, психические нарушения, отеки и ухудшение заживления ран в одинаковой степени характерны для обеих форм синдрома. Эти различия связывают с тем, что при болезни Кушинга происходит увеличение синтеза АКТГ, а при ятрогенном гиперкортицизме наблюдается подавление синтеза этого гормона (секреция андрогенов и минералокортикоидов при этом не увеличивается). В начале лечения глюкокортикоидами часто развиваются такие осложнения, как нарушения сна, эмоциональная лабильность, повышение аппетита и массы тела. При длительном приеме больших доз у многих больных развиваются трофические изменения кожи: сухость и истончение, стрии, угри, усиление капиллярного рисунка на ладонях.

Диагностика и профилактика эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки

В абсолютное большинство протоколов противоопухолевого лечения онкогематологических заболеваний включены глюкокортикоиды в высоких дозах [1]. Язва или эрозия желудка либо двенадцатиперстной кишки является одним из серьезных побочных эффектов терапии глюкокортикоидами. Механизм ulcerогенного действия глюкокортикоидов заключается в повышении секреции соляной кислоты в желудке,

изменении качественного состава слизи, торможении регенерации поверхностного эпителия. При сочетанном применении глюкокортикоидов с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и антикоагулянтами риск развития стероидных язв возрастает [4, 5]. В связи с ulcerогенностью при использовании глюкокортикоидов необходимо проводить антисекреторную терапию с целью профилактики стероидных язв.

Диагностика

Формирование язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки может проявляться диспепсическими явлениями и абдоминальными болями, но нередко протекает и бессимптомно, манифестируя кровотечением или перфорацией. Для диагностики язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки применяется эзофагодуоденоскопия, при необходимости с биопсийным исследованием и тестом на наличие *Helicobacter pylori*.

Профилактика

По результатам метаанализа 300 работ [6], язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если pH внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов. С учетом этого в качестве противоязвенной терапии в настоящее время применяют антациды, блокаторы H_2 -рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Согласно одному из последних метаанализов, при использовании ИПП или блокаторов H_2 -рецепторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения [8]. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимый pH содержимого желудка, при котором 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, в основном применяются два класса препаратов: ингибиторы протонной помпы и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов [5, 6].

Ингибиторы протонной помпы

ИПП (ингибиторы протонного насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы H^+, K^+ -АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие H^+, K^+ -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 ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H^+, K^+ -АТФазы, блокируя действие протонной помпы так, что она необратимо исключается из процесса секреции соляной кислоты. Влияние ИПП 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 ИПП входят омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, применяемые во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, включающей системные глюкокортикоиды в указанных в табл. 2 дозах [7—9].

Таблица 2. Режим дозирования ИПП с целью профилактики язвенной болезни

Препарат	Суточная доза, мг	Способ применения и режим дозирования
Омепразол	20 40	Внутрь, 1 раз в сутки; в/в, 1 раз в сутки
Лансопразол	30	Внутрь, 1 раз в сутки
Пантопразол	40	Внутрь, 1 раз в сутки
Рабепразол	20	Внутрь, 1 раз в сутки
Эзомепразол	20	Внутрь или в/в, 1 раз в сутки

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

Блокаторы H_2 -рецепторов

Секреторные реакции желудка при действии экзогенного или эндогенного гистамина реализуются через H_2 -рецепторы. Блокаторы H_2 -рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина и подавляют вызванную различными раздражителями секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с H_2 -рецепторами париетальных клеток. Препараты этой группы поддерживают показатели внутрижелудочного рН > 3 на протяжении суток. Применение блокаторов H_2 -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 [8, 34]. Тем не менее после

внедрения ИПП в клиническую практику в качестве базисной анти-секреторной терапии блокаторы H_2 -рецепторов применяются реже, главным образом при невозможности применения ИПП.

В группу блокаторов H_2 -рецепторов входят ранитидин, фамотидин, применяемые во время проведения курсов противоопухолевой терапии, включающей системные глюкокортикоиды в указанных в табл. 3 дозах [7, 8, 10].

Таблица 3. Режим дозирования блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов

Препараты	Суточная доза, мг	Режим дозирования
Ранитидин	150	Внутрь, 1 раз в сутки на ночь
Фамотидин	20	Внутрь, 1 раз в сутки на ночь

Профилактика, диагностика и лечение асептических остеонекروزов

Асептический остеонекроз (АОН) у пациентов после терапии глюкокортикоидами относится к группе вторичных нетравматических остео-некروزов. Его развитие связано с нарушением кровоснабжения и гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани на фоне химиотерапии или воздействия глюкокортикоидов [11]. Наиболее часто развитие АОН после терапии глюкокортикоидами возникает у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами, лимфомами, множественной миеломой, иммунной тромбоцитопенией, апластической анемией, после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [1, 2]. АОН — это инвалидизирующее заболевание, характеризующееся гибелью остеоцитов и костного мозга, с последующей резорбцией некротизированных тканей, что приводит к прогрессивному разрушению костной архитектуры, субхондральному разлому и коллапсу суставов и, наконец, потере конгруэнтности в суставе с потерей его основных функций. Без лечения более чем у 70% пациентов с поражением головок бедренной кости при АОН инвалидизация происходит в течение 3–4 лет после постановки диагноза по данным рентгенодиагностики [12–15], а потому требуется проведение операции эндопротезирования, ожидание которой для многих пациентов мучительно из-за сильных болей в суставе. Кроме того, по мнению ряда авторов, АОН у 94% пациентов может развиваться бессимптомно до 5 лет перед появлением клинической картины, и появление клинических симптомов АОН у таких пациентов уже отвечает высокой стадии развития заболевания.

АОН головки бедренной кости имеет большое социально-экономическое значение во всех странах мира: так, в Соединенных Штатах по поводу этой патологии проводится в среднем до 18% от всех операций тотального эндопротезирования ежегодно, а в азиатских регионах ситуация еще серьезнее — на Тайване, в Южной Корее, Гонконге, Японии доля операций тотального эндопротезирования по причине АОН составляет более 40% [15—17]. Известно, что у мужчин АОН диагностируют чаще в среднем возрасте, а у женщин — после 50 лет, причем в возрасте 20—40 лет мужчины болеют примерно в 7—8 раз чаще женщин; некротические изменения больше чем у половины заболевших поражают оба тазобедренных сустава [17].

АОН после терапии глюкокортикоидами в преимущественно локализуется в длинных трубчатых костях. По расположению в трубчатой кости очаги могут выявляться как вне связи с эпифизами, это медуллярные остеонекрозы, так и поражать эпифизы, суставные отделы трубчатых костей. В этих случаях остеонекроз определяют как асептический некроз, и далее — название эпифиза, например асептический некроз головки бедренной кости и т. п. Как синоним часто используется понятие «аваскулярный некроз» головки бедренной кости или других локализаций остеонекрозов эпифизов длинных костей, хотя АОН более точно отражает патологический процесс (аваскулярный некроз кости часто сопровождается инфекционными заболеваниями костей и суставов, что не относится к рассматриваемой проблеме) [18—19].

Диагностика

Всем пациентам после длительной терапии глюкокортикоидами и при подозрении на асептический остеонекроз необходимо выполнять магнитно-резонансную томографию (МРТ) костей и суставов [12—13].

На более поздних стадиях — 6—12 недель от начала заболевания — выявить остеонекроз возможно при рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) костей по характерному признаку — наличие географической формы тонкой линии остеоэксциза, которая формируется при прорастании костной ткани из непораженного участка в очаг остеоэксциза [13]. При секвестрировании выявляется полоска просветления по форме очага. Рентгенография и КТ костей и суставов используются также при планировании оперативных вмешательств на поздних стадиях остеоэксциза при развитии деформации суставного отдела длинной трубчатой кости. Дополнить инструментальную диагностику может двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, которая позволяет выявить проявления системного остеопороза и состояние ко-

стной ткани в области установленных имплантов, если пациентам выполнялось эндопротезирование суставов [20].

Всем пациентам после длительной терапии глюкокортикоидами и при подозрении на асептический остеонекроз необходимо исследовать маркеры костного метаболизма — содержание кальция в крови, кальция в суточной моче, паратиреоидного гормона в крови, активность щелочной фосфатазы, содержание 25-(ОН) витамина D в крови, дезокси-пиридинолина (ДПИД) в моче, Beta-CrossLaps (С-концевые телопептиды коллагена I типа), содержание N-остеокальцина в крови, которые могут помочь в определении тактики дальнейшего сопроводительного лечения и назначении специфической терапии остеопороза [21].

При АОН клинический анализ крови и показатели кальция обычно не имеют каких-либо отклонений от нормы. В случае выявления гиперкальциемии и гиперкальциурии потребуются исключение гиперпаратиреоидной остеодистрофии, онкологической патологии; в случае выявления гипокальциемии — остеомалации; отклонения уровня паратиреоидного гормона — гипер- или гипопаратиреоза различного генеза; повышения СОЭ или отклонений в формуле крови — исключения гематологических заболеваний. Рекомендуется оценка биохимических показателей крови (кальций крови, фосфор, креатинин) и мочи (кальций) до начала лечения и в динамике для персонифицированного выбора дозы препаратов, содержащих кальций карбонат и витамин D или его аналоги колекальциферол, альфакальцидол — базисная остеотропная терапия метаболических нарушений в костной ткани в зоне остеонекроза, а также для оценки реакции на лечение и исключения противопоказаний к назначению этих препаратов [21]. Контроль показателей кальция крови в динамике позволяет избежать возможности передозировки препаратов базисной терапии.

Классификация остеонекроза головки бедренной кости

Современная диагностика АОН получила свое отражение в классификации ARCO (Association Research Circulation Osseous — Ассоциация по исследованию кровоснабжения костной ткани) [23].

Стадия 0: жалоб нет. Клинически — без патологии. Остеонекроз при гистологическом исследовании.

Стадия 1: рентгенологически без патологии. При МРТ или радионуклидном исследовании (сцинтиграфия костей) — признаки остеонекроза.

Стадия 2: на рентгенограммах и при МРТ выявляются ранние признаки остеонекроза. Форма головки не нарушена, субхондральный симптом полумесяца отсутствует.

Подгруппы в зависимости от площади поражения суставной поверхности:

А — менее 15%.

В — 15—30%.

С — более 30%.

Стадия 3: на рентгенограммах имеется симптом полумесяца, но сферичность головки сохранена.

Подгруппы в зависимости от соотношения размера полумесяца к размеру суставной поверхности:

А — менее 15%.

В — 15—30%.

С — более 30%.

Стадия 4: признаки уплощения или коллапса головки.

Подгруппы:

А — менее 15% суставной поверхности.

В — 15—30% суставной поверхности.

С — более 30% суставной поверхности.

Стадия 5: то же, что и на стадии 4, но имеется сужение суставной щели (вторичный артроз).

Стадия 6: то же, что и на стадии 5, но имеется выраженная деструкция суставных поверхностей.

Лечение

Терапию при развитии асептических остеонекрозов после длительной терапии глюкокортикоидами можно разделить на консервативную и хирургическую.

К основным подходам консервативного лечения относят охранительный режим (разгрузку прилежащего сустава), терапию, направленную на нормализацию костного метаболизма и обезболивание. При АОН головки бедренной кости рекомендуется ходьба на костылях с разгрузкой на срок не менее трех месяцев. Разгрузка суставов на ранних стадиях АОН необходима для снижения риска импрессии суставной поверхности, так как при ходьбе в этом случае нагрузка увеличивается в 3,5 раза, что при наличии микропереломов в субхондральной зоне может быть критическим для пациента в острой фазе АОН. Разгрузка менее трех месяцев недостаточна, так как цикл ремоделирования определенного участка костной ткани даже при благоприятных условиях составляет 3 месяца. При высокой вероятности развития АОН возможно применение препаратов, направленных на нормализацию костного метаболизма во время терапии глюкокортикоидами, а именно применение витамина D₃ и препаратов кальция [20, 21].

Базисные подходы терапии, направленной на нормализацию костного метаболизма, в зависимости от показателей костного метаболизма отражены в табл. 4. В качестве базисной терапии при АОН с первых дней после выявления заболевания и независимо от его локализации рекомендуется ежедневный прием препаратов, содержащих кальция карбонат (500—1000 мг в сутки) в комбинации с колекальциферолом/альфа-кальцидолом. В первые месяцы после постановки диагноза в качестве препарата, содержащего кальций, рекомендуется использовать комплексный препарат — оссеин-гидроксиапатитный комплекс (Остеогенон) в дозе 2—4 таблетки в сутки в течение всего периода лечения [25]. Опасения о повышении частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне длительного приема препаратов, содержащих кальция карбонат, не нашли подтверждения. Хотя показано [26], что риск общей смертности, смертности в результате сердечно-сосудистого заболевания и инсульта увеличивается при суточном потреблении кальция в целом (с пищей и препаратами) более 1400 мг. Пациентам с остеонекрозом для адекватного поступления потребляемого кальция рекомендуется назначение колекальциферола/альфакальцидола, доза которого определяется исходными показателями гомеостаза кальция.

Для обезболивания у пациентов с высоким риском развития эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки рекомендуется отдавать предпочтение высокоселективным НПВС из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений — неселективным НПВС (например, напроксен, до 500 мг в сутки) [24].

Таблица 4. Базисная терапия препаратами кальция и альфакальцидола при асептическом остеонекрозе

Исходное содержание кальция в крови	Доза альфакальцидола	Доза препаратов кальция
2,35 ммоль/л и выше	0,5—0,75 мкг ежедневно в течение 3 месяцев с контролем уровня кальция каждые 3 месяца в течение 1 года для коррекции дозы препарата	С 1-го дня лечения оссеин-гидроксиапатитный комплекс, по 1 таблетке 2 раза в день, или препарат кальция, 500—1000 мг в сутки в течение всего периода лечения
2,0—2,30 ммоль/л	0,75—1,0 мкг ежедневно в течение 3 месяцев с контролем кальция крови 1 раз в 3 месяца в течение всего периода лечения	С 1-го дня лечения оссеин-гидроксиапатитный комплекс, по 2 таблетки 2 раза в день первые 3 месяца, далее по 1 таблетке 2 раза в день, или препарат кальция, 500—1000 мг в течение всего периода лечения

В случае использования колекальциферола доза препарата назначается согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Остеопороз» (минимум 800 МЕ в сутки), под контролем 25-ОН витамин D крови один раз в 3—6 месяцев с последующей коррекцией дозы для достижения уровня не менее 40 нг/мл [27]. При остеонекрозе костей на фоне базисной терапии — препарат, содержащий кальция карбонат (Остеогенон и колекальциферол/альфакальцидол) с первых дней после выявления заболевания, в качестве антирезорбтивной терапии рекомендуются бисфосфонаты или деносуаб [26]. Их назначение направлено на снижение интенсивности резорбции как в зоне остеонекроза, так и в окружающей костной ткани. Использование бисфосфонатов на ранних стадиях заболевания, предотвращая потерю костной ткани, может снизить риск коллапса субхондральной кости, что показано в ряде исследований. Алендроновую кислоту в дозе 70 мг 1 раз в неделю внутрь также можно применять у пациентов с АОН, особенно в случаях трудностей применения внутривенных форм бисфосфонатов, на весь период лечения [27]. Ибандроновая кислота, с кратностью введения 3 мг в/в болюсно 1 раз в 3 месяца, рекомендуется пациентам с АОН костей в течение всего периода лечения [27]. Показано, что ибандроновая кислота у пациентов с АОН костей в 3 раза снижает риск прогрессирования заболевания [27]. В комбинации с альфакальцициолом ибандроновая кислота дает лучший эффект, чем с колекальциферолом. Золедроновая кислота, с учетом режима ее введения (5 мг 1 раз в год), представляется наиболее перспективным бисфосфонатом у пациентов с АН костей в течение всего периода лечения [27]. Помимо прямого антирезорбтивного действия и, как следствие, снижения отека костной ткани золедроновая кислота обладает значительным обезболивающим эффектом, что улучшает качество жизни пациентов. Деносуаб (человеческое моноклональное антитело, обладающее свойством уменьшать костную резорбцию и увеличивать массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости) рекомендуется пациентам, у которых ограничена возможность применения бисфосфонатов в связи с нарушением азотовыделительной функции почек, а также при их неэффективности [27]. На ранних стадиях АОН остеотропная терапия рекомендуется до полного восстановления костной ткани, но не менее 1 года от начала лечения [27]. На поздних стадиях остеонекроза (наличие коллапса суставной поверхности) остеотропная терапия рекомендуется не менее чем за 3—6 месяцев до операции для снижения риска нестабильности эндопротеза и прогрессирования заболевания с контралатеральной стороны [27].

Хирургические методы лечения при АОН применяются тогда, когда консервативная терапия не позволяет улучшить качество жизни паци-

ента. Начиная со стадии 3В консервативное лечение малоэффективно. Этим пациентам показано хирургическое лечение в объеме тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [20, 21]. Иные варианты оперативного лечения, такие как ресурфейсинг головки бедра, остеоперфорация (туннелизация) и пластика васкуляризованными трансплантатами, у гематологических пациентов увеличивают риски послеоперационных осложнений и не могут быть рекомендованы. Ресурфейсинг при АОН как альтернатива классическому эндопротезированию не рекомендуется также в связи с высоким риском развития нестабильности компонентов [28]. Оперативное лечение выполняется в плановом порядке после достижения стойкой ремиссии гематологического заболевания. На стадии 4 по классификации ARCO после коллапса субхондральной кости и при наличии болей рекомендуется выполнять эндопротезирование сустава [28]. У пациентов молодого возраста с АОН из-за высокого риска повторных операций не рекомендуется использование цементных конструкций [28].

В послеоперационном периоде в течение года пациентам с АОН после длительного приема глюкокортикоидов должна проводиться фармакотерапия остеопороза, направленная на нормализацию нарушенного метаболизма костной ткани [23—27].

Профилактика, диагностика и лечение когнитивных нарушений¹

Существуют данные о возникновении гипоманиакальных и маниакальных состояний на фоне приема глюкокортикоидов, особенно они проявляются у больных, у которых в семейном анамнезе были случаи депрессии и алкоголизма. Чаще всего эти состояния проявляются в начале терапии глюкокортикоидами [29]. В более поздние сроки после длительного приема глюкокортикоидов могут развиваться нервозность, беспокойство, легкая эйфория, другие изменения настроения, нарушения сна. Их частота составляет от 4% до 36% [29]. Тяжелые психозы маниакально-депрессивного или шизофренического типа после терапии глюкокортикоидами встречаются редко. Возможны суицидальные мысли. Показано, что предрасположенность к психическим нарушениям не повышает риск развития данных побочных эффектов и, наоборот, отсутствие психических нарушений в анамнезе не гарантирует отсутствие возникновения психозов во время терапии глюкокортикоидами [30]. В отдельную

¹ См. также гл. 18 «Диагностика и лечение неврологических осложнений», разд. «Когнитивные нарушения», стр. 305.

группу побочных эффектов можно выделить психические нарушения. Их можно разделить на четыре основные группы: нарушения сна, эмоциональные расстройства, психотические состояния и острые когнитивные нарушения. Нарушения сна часто фигурируют в жалобах больных на терапии глюкокортикоидами. Они могут проявляться в виде инсомнии и быстро регрессируют после окончания терапии системными глюкокортикоидами. Больные отмечают трудности с засыпанием, поверхностный сон, ранние пробуждения. Эти нарушения купируются снотворными препаратами. Реже пациенты отмечают дневную сонливость, которая может сохраняться и после окончания лечения глюкокортикоидами, регрессируя постепенно в течение нескольких дней после окончания гормональной терапии. При возникновении данных осложнений гормональную терапию не прекращают, а после консультации невролога или психиатра назначают снотворные (золпидем или зопиклон). Эмоциональные расстройства прежде всего проявляются снижением настроения. Эти изменения могут возникать как проявление астеноневротического синдрома, а также депрессии. Депрессивный синдром чаще всего проявляется гипотимией, замедлением мышления и двигательной заторможенностью. Гипотимические расстройства могут проявляться от легкой подавленности и грусти до глубокой тоски. Часто снижение фона настроения сопровождается тревогой и ожиданиями неприятных событий. В таких ситуациях психиатр или невролог может назначить психофармакологические препараты (антидепрессанты и другие). Терапию глюкокортикоидами в таких случаях не прерывают, но исключением может послужить развитие глубокой депрессии, сопровождающейся суицидальными мыслями. Также на фоне глюкокортикоидов может проявиться эйфория — благодушие, беспечное и беззаботное настроение с недостаточной оценкой происходящих событий. Описанное состояние не требует специального лечения и регрессирует после отмены препарата.

Достаточно редко на фоне терапии глюкокортикоидами может развиваться острый психоз. Он чаще всего сопровождается бредом, глубокими и резкими перепадами настроения, галлюцинациями, состоянием глубокой депрессии или, наоборот, бесконтрольным возбуждением. Данные состояния могут быть купированы нейролептиками. При возникновении острого психоза глюкокортикоиды следует отменить.

Для первичной диагностики когнитивных расстройств оцениваются:

- жалобы;
- анамнез;
- функциональный статус по шкале Карновского;

- неврологический статус с оценкой общемозговой, очаговой и менингеальной симптоматики;
- психологический статус с использованием психометрических и нейропсихологических инструментов: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), «запоминание 10 слов», «запоминание 2 пар по 3 слова», проба «кулак-ребро-ладонь», проба на реципрокную координацию, праксис позы пальцев, пробы Хедда, графомоторная проба, вербальная беглость (фонетическая и семантическая), таблицы Шульте, решение математических задач, счет по Крепелину, методика «от 100 по 7», пересказ рассказа;
- психическое состояние;
- нейрофизиологические данные — электроэнцефалограмма (ЭЭГ), когнитивные вызванные потенциалы (КВП);
- данные нейровизуализации — МРТ/КТ головного мозга.

Важно исключить специфический характер когнитивных нарушений, а именно — прогрессия основного заболевания: нейрорлейкемия, очаговое поражение головного мозга, инфекционное, тромботическое или геморрагическое осложнение с поражением головного мозга, электролитные (гипонатриемия и др.) и метаболические нарушения (гипогликемия и др.) [32, 33].

В лечении применяют нейропротективные препараты (нейропротекторы). Их назначают пациентам, у которых выявляются когнитивные нарушения при отсутствии явных психопатологических расстройств (кроме астенических нарушений). К этим препаратам относятся: цитиколин — в/в в течение 4 недель; холина альфосцерат — в/в в течение 4 недель; ипидакрин (не применяется у больных с эпилепсией) — внутрь в течение 4 недель. Препараты применяют в обычных дозах, которые не снижают при тяжелых соматических заболеваниях. При психических нарушениях по рекомендации психиатра назначают транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики. Также может проводиться когнитивно-поведенческая психотерапия с элементами психообразования по рекомендации психолога [32].

Заключение

Лечение глюкокортикоидами является одним из ключевых при целом ряде гематологических заболеваний, как опухолевых (лейкозы, лимфомы, множественная миелома и другие), так и неопухолевых заболеваниях системы крови (гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, апластическая анемия и другие). Хотя развитие осложнений чаще связывают с назначением высоких доз и проведением длитель-

ной терапии глюкокортикоидами, достоверно предсказать их возникновение невозможно ни по принимаемой дозе гормонов, ни по длительности лечения, ни по уровню эндогенного кортизола плазмы. К сожалению, на сегодняшний день приходится констатировать, что полностью избежать развития побочных эффектов при проведении системной терапии глюкокортикоидами нельзя. Врач должен предупредить больного о возможных последствиях длительной системной терапии глюкокортикоидами, особо предостеречь о недопустимости самостоятельного прекращения лечения или быстрого снижения дозы без врачебных рекомендаций и проводить адекватную сопроводительную терапию с целью максимально возможной профилактики побочных эффектов при применении глюкокортикоидов и адекватной коррекции развившихся побочных эффектов.

Литература

1. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2012. 1056 с.
2. Румянцев А. Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015; 14(1):5—15.
3. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16(3):133—144. DOI: 10.1038/s41584-020-0371-y.
4. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4(5): e004587.
5. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994; 236(6):619—632.
6. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. 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* 1990; 99(2):345—351.
7. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Царьков П. В. и др. 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; 30(1): 49—70.
8. Scally B, Emberson JR, Spata 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* 2018; 3(4): 231—241.
9. Hu ZH, Shi AM, Hu DM, Bao JJ. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23(1):11—19.

10. Poynard T, Lemaire M, Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(7):661—665.
11. Aaron RK. Osteonecrosis: etiology, pathophysiology, and diagnosis. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE (editors). *The Adult Hip*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. P. 451—466.
12. Брюханов А. В., Васильев А. Ю. МРТ-диагностика остеонекроза. *Медицинская визуализация* 2009; 4:13—19.
13. Макушин В. Д., Сафонов В. А., Данилова И. М., Митина Ю. Л. К вопросу о ранней диагностике асептического некроза головки бедра у взрослых. *Гений ортопедии* 2003; 1:125—129.
14. Коваленко А. Н., Ахтямов И. Ф. Этиология и патогенез асептического некроза головки бедренной кости. *Гений ортопедии* 2010; 2:138—144.
15. Имамова Г. М., Давлетшина Р. З. Асептический некроз головок бедренной кости. *Ревматология, нефрология, травматология* 2008; 1(25):37—39.
16. Мустафин Р. Н., Хуснутдинова Э. К. Аvascularный некроз головки бедренной кости. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2017; 1:27—35.
17. Aldridge JM, Urbaniak JR. Avascular necrosis of the femoral head: etiology, pathophysiology, classification, and current treatment guidelines. *Am J Orthop* 2004; 33(7):327—332.
18. Fukushima W, Fujioka M, Kubo T et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(10): 2715—2724.
19. Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Role of thrombosis in osteonecrosis. *Curr Hematol Rep* 2003; 2(5):417—422.
20. Mont MA, Zywiell MG, Marker DR et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92(12):2165—2170.
21. Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today? A ten-year update. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97(19):1604—1627.
22. Inoue S, Igarashi M, Karube S. Vitamin D3 metabolism in idiopathic osteonecrosis of femoral head. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1987; 61(6):659—666.
23. Yoon B, Mont M, Koo K et al. The 2019 revised version of Association Research Circulation Osseous staging system of osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty* 2020; 35(4):933—940. DOI: 10.1016/j.arth.2019.11.029.
24. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(7):135966. DOI: 10.1185/0300799 5.2011.581274.
25. Родионова С. С., Колондаев А. Ф., Соколов В. А. и др. Результаты использования препарата Остеогенон у пациентов с различной патологией опорно-двигательного аппарата. *Остеопороз и остеопатии* 1999; 1:43—45.
26. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E et al. Long-term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: Community based pro-

- spective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013; 346:f228. DOI: 10.1136/bmj.f228.
27. Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии* 2017; 63(6):392—426. DOI: 10.14341/probl2017636392-426.
 28. Cuckler JM, Moore KD, Estrada L. Outcome of hemiresurfacing in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 429:146—150. DOI: 10.1097/01. blo.0000150121.88033.
 29. Wolkowitz OM, Reus VI, Canick J et al. Glucocorticoid medication, memory and steroid psychosis in medical illness. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 823:81—96.
 30. Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM et al. The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology* 1996; 47(6):1396—1402.
 31. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(1):61—98.
 32. Brunner R, Schaefer D, Hess K et al. Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology* 2005; 64(2):335—337.
 33. Prado CE, Crowe SF. Corticosteroids and cognition: a meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2019; 29(3):288—312. DOI: 10.1007/s11065-019-09405-8.
 34. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017; 390(10094):613—624.

**Инструментальные методы
диагностики и лечения
у пациентов
с гематологическими
заболеваниями**

Глава 22.

Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга

Общие сведения

Пункционное (стерильная пункция, аспирация костного мозга) и биопсийное (трепанобиопсия, биопсия костного мозга) исследования костного мозга — это диагностические методы, позволяющие получить образец тканей костного мозга из грудины или костей таза, путем аспирации и чрескожной трепанобиопсии. Исследования костного мозга проводятся при различных гематологических заболеваниях (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1) и других заболеваниях для исключения патологии костномозгового кроветворения.

С помощью аспирационной биопсии (пункции) получают образцы костного мозга для морфологической оценки клеточного состава и, при необходимости, дополнительных исследований — иммунофенотипический анализ методом проточной цитометрии, цитогенетические, молекулярные и другие исследования. Биопсия костного мозга (трепанобиопсия) дополнительно позволяет получить при гистологическом исследовании более подробную информацию о клеточности костного мозга, его морфологическом составе, особенностях стромы, детально охарактеризовать клеточные популяции, в том числе с помощью иммуногистохимического исследования.

Процедуры аспирационного и биопсийного исследования костного мозга являются рутинными и проводятся в амбулаторных и стационарных условиях. Для выполнения пункции костного мозга применяются одноразовые или многоразовые стерилизуемые специальные иглы. Трепанобиопсия костного мозга выполняется одноразовой или многоразовой стерилизуемой иглой Jamshidi или иглой, сходной с ней конструкции.

При выполнении процедур взятия костного мозга для исследований редко возможны осложнения. Так, частота возникновения осложнений биопсии костного мозга, по данным Британского общества гематологов за 7 лет (1995—2001 гг.), составила 0,05% (26 случаев из 54 890, в том числе 2 фатальных — сепсис, массивное кровотечение). В спектре осложнений наиболее частыми были: кровотечения (в том числе развитие массивных ретроперитонеальных гематом), поломка инструмента, инфекционные осложнения. Факторами риска развития кровотечения являлись проводимая больному терапия антикоагулянтами и антиагрегантами, миелопролиферативный или миелодиспластический синдромы, сопровождающиеся дисфункцией тромбоцитов, коагулологические нарушения, тромбоцитопения.

Показания к выполнению пункционного (аспирационного) исследования костного мозга

- Дифференциальная диагностика гематологических заболеваний: острых и хронических лейкозов, миелодиспластических синдромов, миелопролиферативных и лимфопролиферативных заболеваний, множественной миеломы и других плазмоклеточных заболеваний, апластической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.
- Оценка состояния миелопоэза при цитопении (одно-, двухростковой или панцитопении) невыясненной этиологии.
- Оценка состояния миелопоэза при наличии незрелых клеток в периферической крови, особенно бластов; при лейкоцитозе невыясненной этиологии; при моноклональной гаммапатии.
- Оценка миелопоэза при макроцитарной анемии (вследствие недостаточного поступления или нарушения всасывания таких веществ, как медь, цинк, витамин В₁₂ или фолиевая кислота).
- Дифференциальная диагностика при лихорадке неясного генеза в сочетании с увеличением размеров селезенки и/или лимфоузлов или без их увеличения.
- Мониторинг эффективности лечения различных заболеваний системы крови, в том числе определение минимальной остаточной болезни.

- Оценка восстановления гемопоэза после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).
- В составе комплексного обследования при негематологических заболеваниях, например у больных с ВИЧ-инфекцией и СПИДом.
- Дифференциальная диагностика болезней накопления и других метаболических заболеваний.
- Определение степени повреждения костного мозга у пациентов, подвергшихся воздействию радиации, наркотиков, химических веществ и других миелотоксических веществ (в том числе лекарственных средств).
- Диагностика (иногда, в составе комплексной диагностики) железодефицитной анемии, полицитемии, тромбоцитозов и инфекционного мононуклеоза.

При невозможности получить при пункции костного мозга адекватный диагностический материал («сухой» аспират) после повторной попытки показано выполнение трепанобиопсии костного мозга с приготвлением отпечатков трепанобиоптата.

Показания к выполнению биопсийного исследования костного мозга (трепанобиопсии)

- Диагностика и определение распространенности (стадии) при первичной диагностике и/или при рецидиве заболевания, а также оценка эффективности терапии при различных онкогематологических заболеваниях (лимфопролиферативные заболевания, в том числе хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы, волосатоклеточный лейкоз; хронические миелолипролиферативные заболевания, в том числе истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, системный мастоцитоз; множественная миелома и прочие плазмоклеточные неоплазии).
- Диагностика и оценка эффективности лечения апластической анемии, миелодиспластических синдромов, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, острых лейкозов и при других гематологических заболеваниях/состояниях.
- Диагностика, определение распространенности (стадии), оценка метастатического поражения и эффекта лечения солидных опухолей (нейробластома, рабдомиосаркома, примитивные нейроэктодермальные опухоли, саркома Юинга и другие).
- Мониторинг эффективности лечения или оценки прогрессирования заболеваний системы крови.

- Оценка миелопоэза до и после выполнения трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток (ТКМ/ТГСК).
- Обследование больных с предполагаемым первичным амилоидозом и заболеваниями костной ткани.
- Оценка состояния миелопоэза при цитопении, тромбоцитозе, лейкоцитозе, анемии, изменениях состава лейкоцитов (лейкоцитарная формула) и для диагностики перегрузки железом.
- Оценка состояния миелопоэза и вовлечения костного мозга при инфекционных заболеваниях (например, при грибковых, микобактериальных инфекциях, в том числе при туберкулезе и других гранулематозных процессах, в также при гистоплазмозе и лейшманиозе).
- Оценка состояния миелопоэза и вовлечения костного мозга при болезнях накопления (например, болезнь Нимана—Пика и болезнь Гоше) и гранулематозных заболеваниях (например, саркоидоз).

Противопоказания для выполнения биопсийного исследования костного мозга

Аспирация костного мозга и биопсия не имеют абсолютных противопоказаний, но могут быть относительные противопоказания, связанные с общим состоянием пациента:

- Раневая поверхность кожи и подлежащих тканей с признаками воспаления в месте проведения процедуры.
- Тромбоцитопения и другие коагулопатии, геморрагический синдром (выполнение процедуры возможно после купирования нарушений гемостаза и коррекции тромбоцитопении).
- При терапии антикоагулянтами и антиагрегантами перед выполнением процедуры должны учитываться показатели коагулологических тестов.
- Наличие признаков резорбции кости в месте проведения процедуры.
- При соматически тяжелом состоянии пациента и повышенном риске развития осложнений при амбулаторном проведении процедуры трепанобиопсию возможно выполнить в условиях стационара.

Возможные технические трудности выполнения пункционного и биопсийного исследований костного мозга

- Плохое качество инструментария.

- Избыточный вес больного или большая толщина подкожно-жировой клетчатки и анатомические особенности строения грудной клетки и костей таза.
- Остеопороз.
- Фиброз стромы.

Возможные осложнения пункционного и биопсийного исследований костного мозга и способы их профилактики

1. Кровотечение (раннее и/или отсроченное), особенно при тромбоцитопении и/или наличии нарушений свертывания крови.
2. Инфекция, особенно в условиях иммунодефицита и нейтропении.
3. Длительный болевой синдром и дискомфорт в месте биопсии.
4. Переломы кости.
5. Поломка инструмента.
6. Сквозное ранение органов средостения при выполнении стерильной пункции.
7. Анафилактические реакции (на анестетики).

При выполнении стерильной пункции, из-за тонкой структуры кости грудины в области пункции (толщина ~ 1 см у взрослых), возможно сквозное проникновение в средостение с возможным повреждением органов средостения и развитием медиастинита, пневмоторакса, травмы и тампонады сердца. Для профилактики данного осложнения необходимо использовать стерильные иглы с ограничителем.

Ряд осложнений может быть обусловлен некоторыми анатомическими особенностями больного. Так, у больных с ожирением выше вероятность развития осложнений, также осложнять проведение процедуры могут сопутствующие заболевания, влияющие на плотность костной ткани (например, остеопороз и резорбция кости). Для минимизации риска развития локальных и генерализованных инфекций необходимо использовать только стерильный инструмент и строго соблюдать все правила асептики и антисептики. Основными способами профилактики геморрагических осложнений является коррекция тромбоцитопении и коагулологических нарушений перед выполнением процедуры и контроль параметров гемостаза и состояния больного в раннем периоде после биопсии. При своевременном грамотном вмешательстве осложнения процедур исследования костного мозга (пункция, биопсия) крайне редки и курьезны.

При развитии осложнений биопсийного исследования необходимо связаться с врачом, выполнившим процедуру, тактика терапии осложнения должна быть согласована с гематологом.

Односторонняя и двусторонняя биопсия подвздошной кости

Выполнение двусторонней биопсии подвздошной кости увеличивает вероятность выявления очаговых поражений костного мозга при подозрении на метастатическое поражение при солидных опухолях, лимфопролиферативных заболеваниях, которые при односторонней биопсии могут быть не выявлены. Выполнение билатерального биопсийного исследования костного мозга также показано для более детальной оценки клеточности и наличия фиброза стромы при диагностике апластической анемии и миелодиспластических синдромов.

Выполнение одностороннего биопсийного исследования подвздошной кости считалось достаточным в большинстве случаев при множественной миеломе и хронических миелопролиферативных заболеваниях.

В настоящее время, с учетом применения в диагностике и стадировании лимфом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), с возможностью оценки ПЭТ-позитивного вовлечения костной ткани, указывающего на наличие поражения костного мозга, билатеральная биопсия при лимфомах, возможно, будет выполняться реже.

Необходимая документация

Перед началом выполнения процедуры пациенту (доверенному лицу или опекуну) врач объясняет показания для ее выполнения, ожидаемые результаты и возможные осложнения и риски (включая риск инфицирования, кровотечения, болевого синдрома, образования рубцов и вероятность получения неинформативного материала), отвечает на возникающие у больного вопросы. После этого пациент (доверенное лицо или опекун) подписывает информированное согласие, которое прилагается к медицинской документации и протоколу выполнения процедуры. Факт выполнения процедуры фиксируется в процедурном журнале за подписью врача, выполнявшего процедуру, с указанием даты, времени, вида и локуса биопсийного исследования и возникших осложнений процедуры.

Техника выполнения пункции (аспирации) костного мозга из грудины (стеральной пункции)

1. Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых больным препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), наличие сопутствующих заболеваний, остеопороза. В случае приема препаратов, разжижающих кровь, следует предварительно оценить параметры коагулограммы и при необходимости принять меры к их коррекции; антикоагулянты необходимо отменить как минимум за сутки, а антиагреганты — за 3—5 суток до выполнения пункции. При невозможности выполнения местной анестезии пункция может быть выполнена как без анестезии, так и под общей анестезией.
2. Тромбоцитопения не является противопоказанием для проведения пункции костного мозга, однако при наличии развернутого геморрагического синдрома желательнее предварительно выполнить заместительные трансфузии тромбоконцентратов и, при необходимости, свежезамороженной плазмы и/или криопреципитата.
3. Аспирацию костного мозга можно выполнять из области рукоятки грудины или тела грудины на уровне III—IV ребра, избегая области сочленения рукоятки и тела грудины (по методу Аринкина), или из гребня подвздошной кости.
4. При выполнении стеральной пункции (по методу Аринкина) больного укладывают на манипуляционный стол на спину. Для облегчения выполнения процедуры можно приподнять грудную клетку, поместив под лопатки больного валик.
5. При применении инфильтрационной анестезии выполняется обезболивание кожи («лимонная корочка») с дальнейшей послойной инфильтративной анестезией вплоть до надкостницы и под надкостницу — 2,0% раствором лидокаина или 0,25—0,5% раствором новокаина (анестетик выбирается с учетом аллергологического анамнеза) 1,0—2,0 мл. Использование 10% лидокаина недопустимо для местной анестезии ввиду возможности некротизирования тканей.
6. Пункция костного мозга выполняется иглой Кассирского или иглой сходной с ней конструкции.
7. Ограничитель устанавливается с учетом возраста, выраженности подкожно-жировой клетчатки пациента из расчета, чтобы игла, пройдя мягкие ткани, продвинулась на 5 мм. При этом конец иглы, проколов наружную пластинку грудины, окажется в полости грудины.

8. Игла направляется перпендикулярно поверхности кости и вкалывается быстрым и четким движением на уровне одного из межреберий (I—III). Этот момент ощущается врачом как «провал».
9. Игла должна быть неподвижно фиксирована в грудине.
10. После извлечения мандрена к игле присоединяют шприц и производят аспирацию костного мозга.
11. Из полученного пунктата готовят мазки и направляют материал на различные исследования.
12. Первые 0,5 мл костномозговой взвеси используют для приготовления мазков, которые направляются на:
 - цитологическое исследование;
 - цитохимическое исследование.При необходимости остальную костномозговую взвесь помещают в пробирки с консервантом ЭДТА для проведения исследований:
 - иммунофенотипическое исследование;
 - молекулярное исследование (методом ПЦР).Костномозговую взвесь помещают также в пробирки с литиевой солью гепарина для исследований:
 - цитогенетическое (кариологическое) исследование.
13. После окончания процедуры аспирации иглу извлекают из грудины и на место пункции накладывают асептическую повязку.
14. Возможно приготовление гистологического препарата из аспирата костного мозга («крошка») — это так называемый clot (сверток, сгусток) аспирата, содержащий частицы костного мозга. Сформировавшийся сгусток помещают в 10% раствор формалина и направляют на гистологическое исследование, которое может быть выполнено в более короткие сроки, чем исследование трепанобиоптата, поскольку не требует выполнения декальцинации кости.

Техника выполнения процедуры трепанобиопсии костного мозга

1. Во время проведения процедуры врач должен комментировать все свои действия и предупреждать пациента обо всех ощущениях, которые могут ее сопровождать.
2. Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), наличие сопутствующих заболеваний, остеопороза. В случае приема препаратов, разжижающих кровь, следует предварительно оценить параметры коагулограммы и при

необходимости принять меры к их коррекции; антикоагулянты необходимо отменить как минимум за сутки, а антиагреганты — за 3—5 суток до выполнения пункции. При невозможности выполнения местной анестезии трепанобиопсия может быть выполнена под общей анестезией.

3. При наличии тромбоцитопении, коагулологических нарушений и геморрагического синдрома перед началом процедуры необходимо выполнить трансфузии тромбоконцентратов и скорректировать коагулологические нарушения трансфузиями свежезамороженной плазмы (СЗП) и/или криопреципитата.
4. Трепанобиопсия костного мозга выполняется иглой Jamshidi — цилиндрической иглой длиной не более 15 см, дистальная часть которой имеет коническое сужение наружного контура и внутренней полости. Игла заканчивается остро заточенным срезом. Внутри иглы помещается стилет-обтуратор, имеющий срез, плоскость которого совпадает со срезом иглы Jamshidi.
5. Трепанобиопсию проводят в области задней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей (*spina iliaca posterior superior*). В особых случаях (см. ниже) — в области передней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей.
6. Пациента располагают в одном из положений:
 - лежа на животе;
 - сидя спиной к врачу, туловище несколько приведено к бедрам, для упора на колени можно положить подушку, ноги пациента стоят на скамейке;
 - лежа на боку, ноги согнуты в коленях и приведены к груди, спина несколько согнута.

В исключительных случаях (крайне тяжелое состояние пациента, искусственная вентиляция легких, поздние сроки беременности, ожирение и др.), когда ни одно из этих положений невозможно, манипуляцию выполняют в положении лежа на спине и трепанобиопсию проводят в переднюю верхнюю ость подвздошной кости.

7. Чаще всего при выполнении трепанобиопсии пациент находится в сознании. При невозможности выполнения местной анестезии пункция может быть выполнена под общей анестезией. В педиатрической практике манипуляцию проводят под наркозом.
8. Пальпацией гребня задней верхней ости подвздошной кости и крестцово-подвздошного сочленения выполняется выбор места трепанобиопсии.
9. Обработка кожи растворами антисептиков, как для оперативного вмешательства.

10. Обезболивание кожи («лимонная корочка») и далее послойная анестезия тканей вплоть до надкостницы и поднадкостнично — 2% раствор лидокаина или 0,25—0,5% раствор новокаина (выбранный с учетом аллергологического анамнеза), 4,0—6,0 мл. Использование 10% лидокаина недопустимо для местной анестезии ввиду возможности некротизирования тканей.
11. Анестезия наступает не ранее чем через 1 мин после инфильтрации надкостницы раствором анестетика.
12. Выполняют разрез кожи длиной около 3 мм скальпелем с узким лезвием, однако возможно прохождение кожи и тканей до надкостницы иглой для трепанобиопсии с вставленным стилетом-обтуратором без выполнения кожного разреза.
13. Через кожный разрез/прокол вводят иглу Jamshidi со стилетом-обтуратором, зафиксированным внутри иглы, и продвигают сквозь мягкие ткани до надкостницы. Игла вращательно-поступательными движениями с некоторым усилием должна быть направлена с небольшим отклонением латерально и кзади. Одноразовые иглы исключительно острые и не требуют прикладывания усилий. Вращательные движения вокруг оси иглы должны совершаться попеременно по и против часовой стрелки не более чем на 120° в ту и другую сторону. Проникновение через кортикальную пластинку воспринимается врачом как ощущение «провала» в ткань меньшей плотности.
14. После того как кортикальная пластинка пройдена, врач вынимает из иглы Jamshidi стилет-обтуратор и вращательно-поступательным движением углубляется в кость на 3—4 см. Продвижение иглы Jamshidi в толще губчатой кости может сопровождаться для больного неприятными ощущениями с иррадиацией в бедро, о чем необходимо предупредить пациента.
15. Для отделения от костного массива столбика, вырезанного иглой и находящегося в ее просвете, его основание необходимо «подрезать». Чтобы это сделать, нужно несколько раз повернуть иглу в одном и другом направлении вокруг оси. Далее иглу медленно извлекают вращательно-поступательными движениями.
16. После извлечения иглы стержнем-толкателем трепанобиопат длиной 3—4 см (из передней верхней ости подвздошной кости) и более, иногда до 5—6 см (из задней верхней ости подвздошной кости) выталкивается в обратном направлении от острия к рукоятке, то есть через отверстие рукоятки инструмента.
17. После выполнения трепанобиопсии через этот же кожный разрез можно получить аспират костного мозга, пропунктировав заднюю верхнюю ость подвздошной кости в стороне от трепанационного

отверстия. Практически все иглы для трепанобиопсии костного мозга имеют со стороны рукоятки коническую втулку, которая позволяет присоединить шприц для создания разрежения в просвете иглы и аспирации костного мозга. Пользоваться иглой Jamshidi для аспирации не очень удобно, лучше применять специальные, более тонкие и короткие иглы. Для этого необходимо через уже существующий разрез кожи пройти аспирационной иглой до кости и, сместив иглу вместе с мягкими тканями, снова выполнить пункцию кортикальной пластинки на некотором удалении (1,5 см) от первого сделанного отверстия, после чего аспирировать костный мозг для исследований, как указано выше.

18. В случае невозможности получения аспирата костного мозга выполняют отпечатки трепанобиоптата методом «прокатывания» столбика между двумя предметными стеклами.
19. Столбик трепанобиоптата помещают в емкость с физиологическим раствором или 10% раствором формалина и направляют в лабораторию на гистологическое и, при необходимости, иммуногистохимическое исследования.
20. По окончании манипуляции на кожу накладывают асептическую повязку (наклейку), рекомендуется приложить холодоэлемент с локальной компрессией на 10—15 мин во избежание образования гематомы.
21. Пациент должен провести под наблюдением медицинского персонала 2—3 часа после процедуры.
22. В первые сутки после выполнения трепанобиопсии больному необходимо избегать физических нагрузок и выполнения работ, связанных с повышенным вниманием (в том числе управление автотранспортным средством). Повязку необходимо сохранять в течение 1—2 суток, при необходимости осуществляется замена повязки с обработкой кожи вокруг места биопсии антисептиками. При гигиенических процедурах пациент должен избегать намокания повязки.
23. На следующий день после выполнения манипуляции медицинскому персоналу необходимо проконтролировать состояние пациента (при выполнении манипуляции в амбулаторных условиях — возможно по телефону).

Литература

1. Бакулев А. Н. Трепанобиопсия // Большая медицинская энциклопедия. М.: Советская энциклопедия, 1963. С. 654—655.
2. Parapia LA. Trepanning or trephines: A history of bone marrow biopsy. *Br J Haematol* 2007; 139:14—19.

3. Islam A. Indications for and value of bone marrow trephine biopsy in haematological disorders. *Hematology* 1996; 1:167—172.
4. Криволапов Ю. А. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга. *Клиническая онкогематология* 2014; 7:290—295.
5. Malempati S, Joshi S, Lai S et al. Videos in clinical medicine: bone marrow aspiration and biopsy. *N Engl J Med* 2009; 361:e28—e28.
6. Devaliaf V, Tudor G. Bone marrow examination in obese patients. *Br J Haematol* 2004; 125:538—539.
7. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *Br J Haematol* 2003; 121:949—251.
8. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity: Review of 2003. *J Clin Pathol* 2005; 58: 406—408.
9. Abdul Wahid SF, Md-Anshar F, Mukari SAM, Rahmat R. Massive retroperitoneal hematoma with secondary hemothorax complicating bone marrow trephine biopsy in polycythemia vera. *Am J Hematol* 2007; 82(10):943—944.
10. Arellano-Rodrigo E, Real MI, Muntañola A et al. Successful treatment by selective arterial embolization of severe retroperitoneal hemorrhage secondary to bone marrow biopsy in post-polycythemic myelofibrosis. *Ann Hematol* 2004; 83:67—70.
11. Barekman CL, Fair KP, Cotelingam JD. Comparative utility of diagnostic bone-marrow components: a 10-year study. *Am J Hematol* 1997; 56:37—41.
12. Wang J, Weiss LM, Chang KL et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer* 2002; 94:1522—1531.
13. Carr R, Barrington SF, Madan B et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 1998; 91:3340—3346.
14. Torlakovic EE, Brynes RK, Hyjek E et al. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow immunohistochemistry. *Int J Lab Hematol* 2015; 37: 431—449.
15. Суворова Л. А., Вялова Н. А., Кислова Л. Е. и др. Техника трепанобиопсии и гистологический анализ костного мозга и костной ткани с применением количественных методов исследования (Методические рекомендации). М., 1980.
16. Reid MM, Roald B. Bone marrow trephine biopsy in infants. *Arch Dis Child* 1997; 77:60—61.
17. Burkhardt R, Frisch B, Bartl R. Bone biopsy in haematological disorders. *J Clin Pathol* 1982; 35:257—284.

Глава 23. Протокол выполнения спинномозговой пункции у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Спинномозговая (люмбальная) пункция у гематологических пациентов проводится как плано­во (например, в рамках протоколов лечения острых лейкозов и агрессивных лимфом), так и экстренно — при возникновении клинических ситуаций, требующих исключения поражения центральной нервной системы при любом гематологическом заболевании/состоянии (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1). **Спинномозговая пункция выполняется только после применения методов нейровизуализации** — компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, особенно в диагностических случаях. КТ выполняется с целью выявить изменения головного мозга, внутричерепную гипертензию (например, расширенный третий желудочек) и избежать дислокации/вклинения мозга при выполнении манипуляции. Спинномозговую пункцию не рекомендуется выполнять по дежурству, в ночное время, если отсутствует необходимая лабораторная служба, — ее диагностическая ценность в условиях, когда нельзя полноценно исследовать ликвор, мала.

Проведение спинномозговой пункции

Показания к спинномозговой пункции

- Диагностическая спинномозговая пункция по протоколу.
- Подозрение на нейрорлейкемию.
- Лечение нейрорлейкемии по протоколу.
- Подозрение на нейроинфекцию (вирусную, бактериальную, грибковую).
- Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние [спинномозговая пункция должна быть выполнена, если имеется подозрение, но данные МРТ или спиральная КТ (СКТ) головного мозга отрицательные].
- Внезапные нарушения сознания.

Противопоказания к спинномозговой пункции

- Внутрочерепная гипертензия — из-за опасности дислокации (вклинения) мозга. Исключение составляют случаи, когда спинномозговая пункция выполняется с целью уменьшения внутрочерепной гипертензии. Для исключения внутрочерепной гипертензии необходима СКТ или МРТ головного мозга. Отсутствие отека диска зрительного нерва не исключает внутрочерепной гипертензии, так как для развития отека диска зрительного нерва необходимо, чтобы внутрочерепная гипертензия продолжалась не менее 48 ч.
- Кожная инфекция в месте предполагаемого выполнения спинномозговой пункции.
- Антикоагулянтная терапия и терапия дезагрегантами, фибринолитиками, тромболитиками (табл. 1).

Таблица 1. Подготовка больного к спинномозговой пункции при проведении терапии антикоагулянтами, дезагрегантами и тромболитиками

Препарат	Рекомендации
Варфарин	Прекращение приема препарата за 4–5 сут и контроль МНО, которое должно быть в пределах нормы (1–1,2). Для ускорения нормализации МНО могут добавляться переливания СЗП 10–15 мл/кг, фитоменадион 10–20 мг/сут, концентрат протромбинового комплекса (согласно расчету по формуле 1500–3000 МЕ)
Низкомолекулярные гепарины	При профилактических дозах последнее введение НМГ должно быть за 12 ч до спинномозговой пункции, при лечебных дозах НМГ — за 24 ч. После выполнения пункции НМГ не должны вводиться в течение 24 ч
Нефракционированный гепарин подкожно	Нет противопоказаний при суточной дозе < 10 000 МЕ, в остальных случаях см. рекомендации для в/в гепарина

Таблица 1 (окончание). Подготовка больного к спинномозговой пункции при проведении терапии антикоагулянтами, дезагрегантами и тромболитиками

Препарат	Рекомендации
Нефракционированный гепарин внутривенно	Прекратить введение за 4 ч до спинномозговой пункции, подтвердить нормальным АЧТВ. Повторное начало гепаринотерапии — через 1 ч после спинномозговой пункции
Дезагреганты	Нет противопоказаний при приеме аспирина или НПВС. Клопидогрел и тиклопидин должны быть отменены за 7 и 14 сут до спинномозговой пункции соответственно
Тромболитики/фибринолитики	Нет данных о безопасном интервале. Следить за концентрацией фибриногена в плазме
МНО — международное нормализованное отношение; НМГ — низкомолекулярные гепарины; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; СЗП — свежезамороженная плазма.	

У пациентов с коагулологическими нарушениями необходимо предусмотреть условия, минимизирующие опасность геморрагических осложнений:

- Гемофилия А и В — для проведения спинномозговой пункции достаточно повышение активности дефицитного фактора > 40%.
- Тромбоцитопения — противопоказанием служит количество тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$.
- Болезнь Виллебранда — спинномозговую пункцию можно выполнять при плазменной активности фактора Виллебранда > 50%.

Обработка кожи перед спинномозговой пункцией

Для обработки кожи могут использоваться раствор хлоргексидина или водные растворы йода. При обработке необходимо выполнять круговые движения от центра (места пункции) к периферии. Необходимо тщательное выполнение обработки кожи для исключения контаминации и риска бактериального менингита.

Если используются растворы, содержащие йод, стерильной салфеткой дополнительно необходимо протереть поле перед введением анестетиков, так как йод обладает нейротоксичностью.

Позиционирование поля для выполнения спинномозговой пункции

Пункция выполняется между L3—L4, что соответствует пересечению позвоночного столба с линией, проведенной между гребнями двух подвздошных костей

У взрослых спинной мозг оканчивается на нижнем крае L1, поэтому игла, введенная в субарахноидальное пространство ниже этого уровня, окажется в мешке, содержащем «конский хвост», «плавающий» в спинномозговой жидкости (СМЖ).

У больных с ожирением выбрать место пункции в 100% случаев помогает ультразвуковой контроль.

Локальная анестезия

Для анестезии кожи и нижележащих тканей применяется локальная (местная) анестезия. Может быть использовано до 5 мл 2% лидокаина для инфильтрации (внутрикожно, подкожно, затем глубже). Необходимо постоянно подтягивать поршень шприца, чтобы убедиться, что в шприц не поступает кровь или СМЖ (особенно у худых пациентов).

Выполнение спинномозговой пункции

Пункцию спинномозгового пространства проводят в положении больного сидя или лежа на боку с хорошо согнутым позвоночником, прижатыми к животу бедрами и пригнутой к груди головой.

Для спинномозговой пункции используется тонкая игла (22G). После обезболивания области пункции игла со вставленным мандреном проводится строго по средней линии между остистыми отростками позвонков под небольшим углом (не более 150 градусов) в соответствии с наклоном остистых отростков позвонков. Затем в нее вставляется игла для спинномозговой пункции (Spinocan 22G) со вставленным мандреном. Иглу продвигают в том же направлении. Сопротивление плотных тканей внезапно исчезает после прокола желтой связки. После этого извлекают мандрен и продвигают иглу на 2—3 мм, прокалывая твердую мозговую оболочку. Мандрен сохраняют в стерильном виде.

Истечение ликвора из павильона иглы — признак ее локализации в субарахноидальном пространстве. При низком давлении ликвора по тонкой игле 22G ликвор может самостоятельно не поступать, в этих случаях верифицировать положение иглы и получить ликвор можно с помощью активной осторожной аспирации небольшим шприцем (2 мл). С помощью осторожной аспирации набирается 4 шприца по 2 мл. Суммарно получают 8 мл СМЖ, направляемой на необходимые исследования.

После завершения спинномозговой пункции и получения материала на исследование вставляют мандрен обратно в иглу и удаляют иглу вместе с мандреном. Это позволяет уменьшить частоту возникновения головных болей после спинномозговой пункции.

Исследования СМЖ

- Общий (клинический) анализ СМЖ [микроскопическое исследование СМЖ, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)].
- Исследование концентрации белка в СМЖ.
- Тесты на аномальный белок в СМЖ.
- Исследование физических свойств СМЖ.
- Исследование концентрации лактата, рН в СМЖ.
- Исследование концентрации глюкозы в СМЖ.
- Иммунофенотипическое исследование клеточного состава СМЖ.

При показаниях проводятся исследования для идентификации возбудителя нейроинфекций:

- Микроскопическое и микробиологическое (культуральное) исследование (посев) СМЖ на менингококк, микобактерии туберкулеза, листерии, аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, неспорообразующие анаэробные микроорганизмы, криптококк, дрожжевые и мицеллярные грибы, другие возбудители, с окраской по Граму, по Цилю—Нильсену, определением галактоманнана, глюкуроноксилманнана.
- Молекулярно-биологическое исследование СМЖ на вирусы герпетической группы — простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1, 2, herpes simplex virus types 1, 2), герпесвирус человека типа 6 (HHV6), цитомегаловирус (ЦМВ, cytomegalovirus); вирус Эпштейна—Барр (ЭБВ), вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (varicella-zoster virus); на парвовирус В19 (parvovirus В19); вирус краснухи, на листерии, на синегнойную палочку *Pseudomonas aeruginosa*; на пиогенный стрептококк *Streptococcus pyogenes*, на метициллиночувствительные и метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus*, метициллинорезистентные коагулазонегативные *Staphylococcus* spp.; на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*); пневмококк; на боррелиоз; на лептоспироз и другие возбудители инфекций, в том числе методом ПЦР, на антиген стрептококка.
- По показаниям — исследование уровня электролитов (натрия, калия, кальция, хлоридов) в спинномозговой жидкости

Интерпретация данных исследования спинномозговой жидкости

Бактериоскопия с окраской по Граму является обязательным условием исследования СМЖ, поскольку рост культуры микроорганизмов получить удастся не всегда. Предварительная терапия антибиотиками снижает чувствительность культурального исследования. Для получения

роста микобактерий туберкулеза рекомендуется брать большие объемы СМЖ — не менее 15 мл, а предпочтительно 40—50 мл. Диагностический порог галактоманна в СМЖ, подтверждающий диагноз церебрального аспергиллеза, составляет 0,5. Диагноз вирусного менингита устанавливается по обнаружению ДНК вируса в СМЖ. При выявлении методом ПЦР ДНК герпесвирусов (ВПГ 1, 2, HHV6, ЦМВ, ЭБВ) необходимо количественным методом определять число копий для контроля за терапией в динамике. В сомнительных случаях установке диагноза вирусной инфекции может помочь исследование методом ПЦР вирусов в крови, антител к вирусам. Выявление глюкоуроноксидоманна подтверждает диагноз криптококкоза.

Давление ликвора

При необходимости в конце процедуры (только в положении лежа!) измеряется давление ликвора присоединением в мандрен иглы вертикального столбика (капельницы). Измерение давления ликвора следует проводить тотчас же после изъятия мандрена из иглы, так как выпускание даже 1 мл жидкости приводит к падению ее давления на 10—15 мм вод. ст. В норме давление ликвора составляет 4—18 см вод. ст., а у людей с ожирением может достигать 25 см вод. ст. Давление выше 25 см вод. ст. является диагностическим для внутричерепной гипертензии и характерно для многих состояний: менингита, внутричерепного кровоизлияния, опухоли. При выявлении повышенного давления ликвора СМЖ должна удаляться медленно с мониторингом давления. Нельзя дополнительно удалять ликвор, если его давление достигнет 50% от исходного.

Цитоз и содержание белка в СМЖ

При подсчете в камере Фукса—Розенталя, объем которой 3 мм³, подсчитывают общее количество клеток и результат указывают в виде дроби со знаменателем 3. Цитоз, например, $6/3 = 2$ в 1 мкл или $2 \times 10^6/\text{л}$.

Содержание в СМЖ 1 г белка соответствует 1000 клеток в 1 мкл ($1 \times 10^9/\text{л}$). При преобладании белка говорят о белково-клеточной диссоциации, при обратном соотношении — клеточно-белковой диссоциации. Белково-клеточная диссоциация свидетельствует о преобладании деструктивных процессов над воспалительными (опухолевые заболевания ЦНС, абсцесс головного мозга). Нормальные параметры СМЖ приведены в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика СМЖ в норме

Параметр	Нормальные величины
Цвет	Бесцветный
Давление	4—18 см вод. ст.
Цитоз	0—5 × 10 ⁶ /л (клеточный состав — лимфоциты)
Белок	0,1—0,33 г/л
Глюкоза	2,5—4,4 ммоль/л (> 60% глюкозы крови)
Лактат	< 2,8 ммоль/л

Концентрация лактата в СМЖ

Пороговая величина (cut-off) концентрации лактата в СМЖ составляет 2—4 ммоль/л. Диагностическая точность измерения лактата в СМЖ выше, чем других принятых маркеров (глюкозы, отношения глюкозы СМЖ к глюкозе крови, белка СМЖ, цитоза). При бактериальном менингите концентрация лактата > 6 ммоль/л; при бактериальном менингите в процессе лечения лактат составляет 4—6 ммоль/л; при асептическом (вирусном) менингите лактат < 2 ммоль/л. Механизм повышения концентрации лактата при бактериальном менингите окончательно не известен; вероятные механизмы — анаэробный гликолиз в мозговой ткани вследствие снижения кровотока и повышенного потребления кислорода; поступление лактата через гематоэнцефалический барьер из сыворотки крови. Другие возможные причины повышения концентрации лактата в СМЖ: инсульт (2—8 ммоль/л); судорожный синдром (2—4 ммоль/л); черепно-мозговая травма (2—9 ммоль/л); гипогликемическая кома (2—6 ммоль/л).

Основные изменения состава СМЖ при поражении центральной нервной системы различной природы приведены в табл. 3.

Таблица 3. Изменения СМЖ при различных поражениях центральной нервной системы

Поражение	Цитоз, × 10 ⁶ /л (трети)	Тип клеток	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Бактериальный менингит	1000—5000 (3000/3—15000/3) При агранулоцитозе цитоз может отсутствовать либо быть минимальным	Нейтрофилы	1—2,5	< 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 6 Частично леченный: 2—4
Вирусный менингит	50—1000 (150/3—3000/3)	Лимфоциты	0,5—2	Норма или снижение	< 2,8

Таблица 3 (окончание). Изменения СМЖ при различных поражениях центральной нервной системы

Поражение	Цитоз, $\times 10^6$ /л (трети)	Тип клеток	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Криптококковый менингит	0—100 (0/3—300/3)	Лимфоциты	Норма или повышение	Норма или снижение	< 4
Туберкулезный менингит	> 25 (> 75/3)	Лимфоциты	1—10	< 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 3
Субарахноидальное кровоизлияние	Эритроциты	Эритроциты	0,6—1,5	Норма	< 2,8
Норма	< 6 (< 18/3)	Только лимфоциты	< 0,33	Соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5	< 2,8

Осложнения спинномозговой пункции

Травматическая пункция

При травматической пункции возможна примесь крови в ликворе. Частота травматической пункции с примесью крови в среднем 20%. Для ее выявления измеряется клеточный состав в 3 порциях СМЖ. Если число эритроцитов постоянно во всех порциях, то вероятно внутричерепное кровоизлияние. Уменьшение числа эритроцитов в последующих порциях свидетельствует о травматической пункции. При травматической пункции рекомендуется повторить пункцию на более высоком уровне. При травматической пункции (примеси эритроцитов в СМЖ) наличие бластных клеток может быть обусловлено не нейролейкемией, а контаминацией ликвора кровью.

Основные осложнения, встречающиеся при проведении спинномозговой пункции

- Головные боли.
- Боли в спине.
- Инфекция.
- Субарахноидальная или эпидуральная гематома.
- Парез/паралич краниальных нервов.
- Вклинение/дислокация мозга при внутричерепной гипертензии.

Постпункционная головная боль

Главную роль в развитии постпункционной головной боли играет постоянное истечение СМЖ из места пункции. Частота встречаемости — до 32%. Постпункционная головная боль в 4 раза чаще встречается у молодых людей, чем у пожилых в возрасте от 60 до 69 лет; этот факт объясняется тем, что у пожилых из-за атеросклероза и возрастных изменений эпидурального пространства ниже эластичность чувствительных к боли структур. У молодых женщин постпункционная головная боль возникает вдвое чаще, чем у молодых мужчин.

Постпункционная головная боль возникает через 24—48 ч после пункции, но известны случаи, когда она возникала и через 12 дней после процедуры. Симптоматика обычно регрессирует спонтанно. Консервативное лечение приводит к исчезновению боли у 50% больных через 4 дня, у 75% — через 7 дней и у 95% — через 6 недель. Самая большая описанная продолжительность постпункционной головной боли составила 19 месяцев. Более раннее начало постпункционной головной боли коррелирует с плохим прогнозом.

Постпункционную головную боль описывают как тупую или пульсирующую по характеру, локализуется она в лобной или затылочной области, может иррадиировать в другие участки головы. Патогномичный признак — ее зависимость от положения тела: в вертикальном положении боль максимальна, в горизонтальном — значительно уменьшается или проходит совсем. Движения головы, кашель, сдавление яремных вен усиливают боль. Постпункционная головная боль может сопровождаться болью и ригидностью в шее, болью в пояснице, диплопией, звоном в ушах, тошнотой и рвотой.

Профилактика постпункционной головной боли

1. Использование игл меньшего диаметра. Чем меньше диаметр иглы, тем меньше частота возникновения головной боли. Тонкая игла оставляет маленькое отверстие, которое быстро закрывается.
2. Применение иглы со срезом, параллельным волокнам твердой мозговой оболочки.
3. Использование игл с тупым концом снижает частоту возникновения боли. Острая игла разрезает волокна твердой мозговой оболочки, а тупая раздвигает их, что способствует более быстрому закрытию пункционного отверстия.
4. Угол направления иглы по отношению к дуральному мешку: при направлении под более острым углом твердая мозговая оболочка и паутинная мозговая оболочка прокалываются в разных местах, что способствует их рассоединению при извлечении иглы и предотвращает утечку СМЖ.

Лечение постпункционной боли

1. Постельный режим устраняет воздействие гравитации на утечку СМЖ, а водная нагрузка способствует ее секреции.
2. Анальгетики и кофеин (кофеин — 500 мг в 500 мл физиологического раствора в течение 2 ч).
3. Пломбировка эпидурального пространства аутокровью. Для пломбировки из периферической вены пациента набирают 10—20 мл крови, которую затем медленно вводят в эпидуральное пространство. Нет необходимости вводить кровь в то же самое место, где была выполнена пункция, потому что введенная кровь мигрирует на протяжении нескольких сегментов вверх и вниз. После пломбировки пациент должен лежать в течение 6 часов.
4. Альтернатива пломбировки кровью — эпидуральное введение декстрана 40. Этот метод может иметь большое значение, если нужно лечить свидетеля Иговы, который отказывается от введения крови.
5. Хирургическое ушивание дефекта твердой мозговой оболочки.

Лечение и профилактика нейролейкемии

Лечение и профилактика нейролейкемии заключается во введении интратекально лекарственных препаратов — метотрексата, цитарабина, глюкокортикоидных гормонов. Препараты вводятся в различных шприцах. Для разведения используется дистиллированная вода. Для интратекального введения используют лишь те препараты, в состав которых не входят консерванты (в частности, бензиловый спирт) и которые могут, согласно инструкции производителя, применяться интратекально (NB! — некоторые лекарственные формы могут содержать добавки, противопоказанные для интратекального применения!).

Метотрексат вводится в дозе 12,5 мг/м², максимальная доза — 15 мг. Концентрация его в растворе должна быть 1,5 мг/мл, то есть объем раствора должен составлять 10 мл.

Доза цитарабина — 20 мг/м², объем раствора должен составлять 3 мл.

Доза дексаметазона — 4 мг, объем раствора должен составлять 3 мл.

Лечение нейролейкемии может сопровождаться нейротоксичностью.

Нейротоксичность метотрексата может проявляться одним из трех синдромов:

1. Острый химический арахноидит — сильная головная боль, ригидность затылочных мышц, тошнота, лихорадка, сонливость, заторможенность, наличие воспалительных клеток в ЦСЖ. Этот синдром редок, начинается через 2—4 ч после инъекции и продолжается

12—72 ч. Тяжесть проявлений уменьшается после назначения декса-метазона. Выраженность этих симптомов может быть уменьшена в будущем снижением дозы метотрексата или его заменой на альтернативный препарат.

2. Подострый химический арахноидит — наблюдается у 10% пациентов после 3—4-й интратекальной инъекции метотрексата. Проявляется моторным параличом, парезом черепно-мозговых нервов, судорогами, комой. Абсолютно показано изменение терапии, поскольку продолжение лечения метотрексатом может привести к летальному исходу.
3. Хроническая демиелинизирующая энцефалопатия — наблюдается через месяцы (до года) после интратекального введения метотрексата.

Системная адсорбция метотрексата из спинномозгового канала может привести к нейтропении.

Цитарабин также может вызывать острый химический арахноидит.

После многократного интратекального введения цитостатиков могут выявляться субдуральные гигромы или гематомы.

Глава 24. Трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов у взрослых пациентов с гематологическими заболеваниями

Сопроводительная терапия большинства гематологических заболеваний включает в себя трансфузии компонентов донорской крови (наиболее часто при гематологических нозологиях с кодами МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76). Так, по данным НМИЦ гематологии, в 2022 г. трансфузии проводили каждому второму из числа всех госпитализированных пациентов. К особенностям трансфузионной терапии в гематологии можно отнести необходимость выполнения множественных трансфузий на протяжении всего периода наблюдения и лечения пациента, что в среднем составляет от 6 месяцев до года, а при ряде заболеваний, например, при наследственных гемоглобинопатиях, миелодиспластическом синдроме, апластической анемии, — трансфузии осуществляют пожизненно.

Необходимость проведения множественных трансфузий увеличивает риски нежелательных реакций и осложнений, связанных с трансфузией, в том числе аллоиммунизации пациента, перегрузки железом. Для снижения риска аллоиммунизации для гематологических пациентов предусмотрены дополнительные меры безопасности трансфузий: совместимость донора и пациента по антигенам эритроцитов С, с, Е, е. Также риски нежелательных реакций снижает использование методов лейкоредукции и патогенредукции компонентов донорской крови,

применение при заготовке компонентов донорской крови добавочных растворов.

Кроме того, для гематологических пациентов характерна высокая потребность в трансфузиях концентратов донорских тромбоцитов, что, учитывая короткие сроки хранения компонента (до 7 дней) и допустимый интервал между донациями (14 дней), увеличивает риски осложнений, в частности вероятность гемотрансмиссивных инфекций.

Существенные успехи в лечении гематологических заболеваний, обеспечивающие длительную продолжительность жизни у большинства гематологических пациентов, определяют необходимость совершенствования подходов к обеспечению безопасности трансфузий.

Порядок проведения трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов

Порядок медицинского обследования реципиента, выполнения проб на совместимость утвержден соответствующими нормативными правовыми актами и должен обязательно соблюдаться при проведении трансфузий компонентов крови. Показания для проведения трансфузий и необходимый объем компонентов донорской крови в настоящее время нормативно не урегулированы. Для больных с заболеваниями системы крови предпочтительно использовать лейкоредуцированные компоненты крови, заготовленные с использованием взвешивающего или добавочного раствора (эритроцитная взвесь лейкоредуцированная; концентрат тромбоцитов, полученный методом афереза, в добавочном растворе или концентрат тромбоцитов из единицы крови пулированный в добавочном растворе). Трансфузии эритроцитсодержащих компонентов и концентрата тромбоцитов, подвергнутых дополнительной обработке рентгеновским облучением или гамма-облучением в дозе 25—50 Гр для снижения риска развития посттрансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» путем подавления жизнеспособности клеток-предшественников гемопоэза и Т-лимфоцитов, проводят пациентам: а) с врожденным и приобретенным клеточным иммунодефицитом; б) после трансплантации органов; в) за 14 дней до трансплантации костного мозга (КМ) или гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) вне зависимости от вида трансплантации КМ и ГСК; г) после трансплантации аутологичного КМ (ауто-ТКМ) или аутологичных ГСК (ауто-ТГСК) — не менее 3 месяцев, если выполнялось тотальное облучение тела реципиента — не менее 6 месяцев; д) пациентам после трансплантации аллогенного КМ (алло-ТКМ) или ГСК (алло-ТГСК) — пожизненно; е) пациентам, которым проводится противоопухолевая химио-

терапия, вызывающая выраженную иммуносупрессию; ж) пациентам, которым осуществляли трансфузии компонентов донорской крови, заготовленных от доноров, являющихся кровными родственниками реципиента (первой и второй степени родства); з) пациентам, совместимым с донором по результатам тканевого типирования (HLA-типирования); и) пациентам перед получением КМ и ГСК в период 7 дней до изъятия костного мозга или забора гемопоэтических стволовых клеток [1, 2, 3]. Не допускается введение в контейнер с донорской кровью или ее компонентами каких-либо лекарственных средств или растворов, кроме 0,9% стерильного раствора NaCl [1].

Алгоритм принятия решения о проведении трансфузии и подготовка к ее проведению

- I. Поступление пациента, потенциально нуждающегося в трансфузии.
- II. Получение информированного добровольного согласия реципиента.
- III. Медицинское обследование реципиента с записью результатов в медицинской документации, отражающей состояние здоровья реципиента:
 1. Сбор анамнеза, включая оценку факторов риска возникновения посттрансфузионных реакций и осложнений [повторные трансфузии (переливания) донорской крови и (или) ее компонентов, повторные беременности, ранее выявленные аллоиммунные антитела, посттрансфузионные реакции и осложнения].
 2. Первичное определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности лечащим врачом.
 3. Направление пробы крови реципиента в лабораторию для проведения подтверждающего исследования, включающего определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности, а также фенотипирование по антигенам С, с, Е, е (стоит расценивать больных гематологического профиля как реципиентов, которым показаны повторные трансфузии), К, к и определение антиэритроцитарных антител у реципиента [1]. Подтверждающее иммунологическое исследование осуществляется врачом клинической лабораторной диагностики. Лечащий врач заносит результаты подтверждающего исследования в медицинскую документацию, отражающую состояние здоровья реципиента.

Запрещается использовать любые сведения о группе крови и резус-принадлежности из других медицинских организаций.

IV. Врач, проводящий трансфузию, определяет необходимый объем трансфузии.

- Для эритроцитсодержащих компонентов объем одной трансфузии взрослым пациентам равен одной единице эритроцитсодержащих компонентов.
- Для концентрата тромбоцитов объем трансфузии определяют из расчета 60×10^9 клеток на каждые 10 кг массы тела реципиента или из расчета 200×10^9 клеток на 1 м^2 площади поверхности тела реципиента.
- Для плазмы начальный объем трансфузии определяют из расчета 10—20 мл/кг с дальнейшей ее коррекцией в зависимости от целей лечения и клинической ситуации, при этом объем трансфузии плазмы не должен превышать объем кровопотери.
- Для криопреципитата объем трансфузии определяют [6]:
 - ▲ Из расчета 1 единица на каждые 5 кг массы тела реципиента или по объему циркулирующей крови:

$$\begin{aligned} & \text{Количество единиц криопреципитата} = \\ & = \frac{(\text{ФГНж} - \text{ФГНим}) \times \text{МТ} \times 70 \times (1 - \text{Нст})}{140}, \end{aligned}$$

где: ФГНж — желаемая концентрация фибриногена (г/л);
 ФГНим — имеющаяся концентрация фибриногена (г/л) или показатель функционального фибриногена (FLEV) по результатам тромбоэластограммы (ТЭГ);

МТ — масса тела (кг);

70 — коэффициент пересчета массы тела в объем циркулирующей крови;

Нст — гематокрит;

140 — количество фибриногена в одной единице криопреципитата.

▲ По результатам ротационной тромбоэластометрии:

Количество единиц криопреципитата =

$$= \frac{\text{Целевой FIBTEM MCF} - \text{Имеющийся FIBTEM MCF}}{24} \times \text{МТ},$$

где: МТ — масса тела реципиента (кг);

МCF — измерение плотности сгустка;

FIBTEM — вязкоэластичный анализ с дополнительным блокированием функции тромбоцитов цитохалазином D.

V. Врач, проводящий трансфузию, назначает проведение трансфузии:

1. С учетом требований к совместимости (табл. 2, 3).

При оказании экстренной или неотложной медицинской помощи, в случае отсутствия возможности определения группы крови по системе АВ0, допустимо проведение трансфузий [1]:

- эритроцитсодержащих компонентов донорской крови 0 группы, резус-отрицательных и К-отрицательных;
- концентрата тромбоцитов из единицы крови 0 группы;
- концентрата тромбоцитов, полученного методом афереза АВ группы;
- плазмы АВ группы.

При оказании экстренной или неотложной медицинской помощи, допускается проведение трансфузии без согласия пациента¹ [4].

2. С учетом показаний к трансфузии пациентам с заболеваниями системы крови² [5—13].

Трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови пациентам с заболеваниями системы крови показаны в следующих случаях:

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

Трансфузии концентрата тромбоцитов пациентам с заболеваниями системы крови показаны в следующих случаях:

- тромбоцитопения у пациентов, которым планируется проведение инвазивных медицинских вмешательств: количество тромбоцитов < $20 \times 10^9/\text{л}$ за 24 часа до проведения вмешательства;
- тромбоцитопения у пациентов, которым планируется проведение хирургических вмешательств:
 - ◆ количество тромбоцитов < $50 \times 10^9/\text{л}$ за 24 часа до проведения вмешательства;
 - ◆ количество тромбоцитов < $70 \times 10^9/\text{л}$ за 24 часа до проведения вмешательства с высоким риском кровотечения;

¹ Ч. 5, 9–11 ст. 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

² Точные показания указаны в клинических рекомендациях или иных нормативных правовых актах.

- ◆ количество тромбоцитов $< 80 \times 10^9/\text{л}$ за 24 часа до проведения вмешательства, при использовании эпидуральной анестезии;
- ◆ количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ за 24 часа до проведения нейрохирургического вмешательства;
- другие пациенты:
 - ◆ количество тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$;
 - ◆ количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом;
 - ◆ количество тромбоцитов $> 10 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с геморрагическим синдромом.

Трансфузии криопреципитата пациентам с заболеваниями системы крови показаны в следующих случаях:

- при кровотечении: концентрация фибриногена $< 1,5$ г/л;
- другие пациенты: концентрация фибриногена < 1 г/л.

Трансфузии свежезамороженной плазмы пациентам с заболеваниями системы крови показаны в следующих случаях:

- значение МНО $> 1,5$.

Трансфузии криосупернатантной плазмы (как замена свежезамороженной плазмы) пациентам с заболеваниями системы крови показаны в следующих случаях:

- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- наличие ингибитора фактора VIII.

VI. Заполнение и подача заявки на донорскую кровь и ее компоненты врачом, проводящим трансфузию (рис. 1).

VII. Перед проведением трансфузии:

1. При получении компонента донорской крови медицинский работник со средним профессиональным образованием в отделении проводит осмотр полученного контейнера с компонентом донорской крови и фиксирует время получения компонента, его температуру и заполняет «Журнал учета поступления крови и (или) ее компонентов для клинического использования» (форма № 494-1/у).
2. Врач, проводящий трансфузию, определяет необходимость предтрансфузионной подготовки пациента на основании наличия реакций и (или) осложнений, обусловленных трансфузией, в анамнезе с внесением информации в медицинскую карту пациента.

Для проведения предтрансфузионной подготовки с целью профилактики цитратной реакции достаточно введения 10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. В случае если

аллергические реакции возникали более двух раз на один вид компонента донорской крови, перед трансфузией возможно в/в введение антигистаминных препаратов.

3. Подогревание контейнера до температуры не выше 37 °С с использованием медицинских изделий, обеспечивающих контроль температурного режима, и регистрацией температурного режима по каждой единице компонентов донорской крови в медицинской документации.

Заявка на донорскую кровь и ее компоненты для клинического использования

Наименование структурного подразделения _____

Дата и время подачи заявки _____

Предполагаемые дата и время трансфузии _____

ФИО пациента _____

Дата рождения пациента _____ № истории болезни _____

Группа крови АВ0 _____ Резус-принадлежность _____

Антигены эритроцитов С, с, Е, е, К1 _____

Наименование компонента донорской крови _____

Количество, ед. _____

Необходимость индивидуального подбора (да/нет) _____

Показания для индивидуального подбора _____

Дополнительные сведения:

В случае проведения трансплантации аллогенного КМ или ГСК

Группа крови АВ0 донора аллогенного КМ или ГСК _____

Резус-принадлежность _____

Антигены эритроцитов С, с, Е, е донора аллогенного КМ или ГСК _____

Показания к трансфузии (в том числе ссылка на клинические рекомендации)

Врач, проводящий трансфузию _____

(ФИО)

(подпись)

Рисунок 1. Заявка на донорскую кровь и (или) ее компоненты.

4. Для профилактики реакций и осложнений, возникающих во время и после трансфузий компонентов донорской крови, перед трансфузией необходимо провести контрольную проверку группы крови реципиента по системе АВ0. Перед трансфузией эритроцитсодержащих компонентов необходимо провести контрольную проверку группы крови реципиента и донора по системе АВ0 и резус-принадлежности, пробу на индивидуальную совместимость на плоскости путем совмещения сыворотки крови реципиента и эритроцитов донора, содержащихся в контейнере, и индивидуальный подбор (в случае выявления у реципиента аллоиммунных антител). Перед трансфузией концентрата тромбоцитов, при наличии антител к тромбоцитам (анти-НLA I класса, анти-НРА) и если ранее реципиенту осуществляли две и более последовательные трансфузии концентратов тромбоцитов без наличия клинического эффекта или с повторными реакциями и осложнениями, надлежит провести индивидуальный подбор.

Эффективность трансфузии концентрата тромбоцитов оценивают по следующим показателям [14]:

1. Абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ) через 1 и 24 часа.
2. Скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ) через 1 и 24 часа.
3. Процент восстановления тромбоцитов (ПВТ) через 1 и 16 часов.
4. Купирование геморрагического синдрома (прекращение или уменьшение выраженности спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморагий на коже и видимых слизистых).

Трансфузия считается эффективной, если:

- АПТ через 1 час и 24 часа увеличился на $10 \times 10^9/\text{л}$ и более;
- СПТ через 1 час составил $> 7,5$ расчетной единицы (РЕ) и через 24 часа > 5 РЕ после окончания трансфузии от исходного уровня;
- ПВТ через 1 час составил $> 20\%$ и через 16 часов $> 10\%$.

АПТ рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{АПТ} = \text{Количество тромбоцитов до трансфузии} (\times 10^9/\text{л}) - \\ - \text{Количество тромбоцитов после трансфузии} (\times 10^9/\text{л}).$$

СПТ (РЕ) применяется с целью стандартизации оценки эффективности трансфузий концентратов тромбоцитов и рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{СПТ (РЕ)} = \frac{\text{ППТ (м}^2) \times \text{АПТ, } 10^9/\text{л}}{\text{Количество перелитых тромбоцитов, } 10^{11}},$$

где ППТ — площадь поверхности тела.

$$\text{ПВТ} = 100 \times \frac{\text{АПТ} \times \text{Масса (кг)} \times 0,075 \text{ (л/кг)}}{\text{Количество перелитых тромбоцитов, } 10^{11}}$$

Проведение трансфузии

I. Проведение биологической пробы врачом, проводящим трансфузию (перед трансфузией каждой новой единицы компонента донорской крови) [1–3]:

- Переливание донорской крови и (или) ее компонентов со скоростью 2 мл в минуту первые 15 минут трансфузии, с контролем состояния реципиента.
- Врач, проводящий трансфузию, немедленно прекращает проведение биологической пробы или трансфузии в случае возникновения клинических симптомов:
 - ▲ озноба;
 - ▲ боли в пояснице;
 - ▲ чувства жара;
 - ▲ чувства стеснения в груди;
 - ▲ головной боли;
 - ▲ тошноты;
 - ▲ рвоты.

При отсутствии продуктивного контакта с реципиентом, в том числе при проведении общей анестезии, признаками реакции или осложнения являются:

- ▲ усиливающаяся без видимых причин кровоточивость в операционной ране;
- ▲ снижение артериального давления;
- ▲ учащение пульса;
- ▲ изменение цвета мочи.

II. Трансфузия компонента донорской крови: трансфузию эритроцит-содержащих компонентов проводят от 30 минут и до 4 часов; трансфузии концентрата тромбоцитов, плазмы и криопреципитата проводят в течение 20 минут [15].

Мероприятия после завершения трансфузии

I. Врач, проводящий трансфузию, через 60 минут и через 120 минут после завершения трансфузии осуществляет контроль состояния реципиента с записью в протоколе трансфузии (отдельный протокол для каждой единицы компонента) (рис. 2):

- температура тела;
- артериальное давление;

ПРОТОКОЛ ТРАНСФУЗИИ		
Фамилия, имя, отчество (при наличии) реципиента	Дата и время подачи заявки	Дата трансфузии
Отделение	№ и/б	Время начала трансфузии
		Время окончания трансфузии
Данные медицинского обследования реципиента		
Группа крови реципиента по системе АВ0	Резус-принадлежность	
Антигены С, с, Е, е, К	Аллоиммунные антитела	
Данные донора аллогенного КМ или ГСК (в случае проведения трансплантации)		
Группа крови по системе АВ0	Резус-принадлежность	
Антигены С, с, Е, е, К	Дата трансплантации	
Показания к трансфузии		
Анамнез реципиента		
Трансфузии компонентов крови в анамнезе	Реакции и осложнения на трансфузии в анамнезе	Трансфузии по индивидуальному подбору
Беременности (для женщин)		
Данные о донорской крови или ее компоненте		
Наименование компонента донорской крови	Наименование организации, осуществившей заготовку	
Группа крови донора по системе АВ0	Количество (мл)	Антигены эритроцитов донора С, с, Е, е, К
№ единицы компонента крови		
Дата заготовки	Срок годности	
Результаты индивидуального подбора		
Наименование медицинской организации, осуществившей индивидуальный подбор		

Рисунок 2. Протокол трансфузии.

Дата исследования				
Фамилия, имя, отчество (при наличии) ответственного лица		Заключение (совместимо/несовместимо)		
Наименования реагентов				
Серии		Сроки годности		
Контрольная проверка АВ0 и резус-принадлежности реципиента и донора				
АВ0 и резус-принадлежность реципиента		АВ0 и резус-принадлежность донора		
Наименования реагентов				
Серии		Сроки годности		
Пробы на индивидуальную совместимость в отделении				
На плоскости		Биологическая проба		
Совместимо/несовместимо		Совместимо/несовместимо		
Предтрансфузионная подготовка				
Препарат				
Серия		Срок годности		
Реакции и осложнения				
Вид реакции и (или) осложнения		Степень тяжести		
Основные симптомы		Терапия реакции и (или) осложнения		
Наблюдение за состоянием реципиента				
Трансфузии компонентов крови	АД (мм рт. ст.)	Частота пульса (уд/мин)	Температура (°С)	Диурез (мл), цвет мочи
Перед началом переливания				
Через 1 час после переливания				
Через 2 часа после переливания				
Врач, проводящий трансфузию:				
ФИО		Подпись		

Рисунок 2 (окончание). Протокол трансфузии.

- пульс;
 - количество (диурез) и цвет мочи.
- II. Врач, проводящий трансфузию, заполняет протокол трансфузии, проверяет корректность заполнения и ставит подпись в форму № 494-1/у.
- III. Врач, проводящий трансфузию, организует хранение в отделении, в котором осуществлялась трансфузия (в течение 48 часов при температуре от +2 до +6 °С), для возможного определения причин реакций и осложнений, связанных с трансфузией:
- пробирки с кровью реципиента, использованной для проведения контрольных исследований и проб на индивидуальную совместимость;
 - единицы (контейнера) компонента донорской крови с остаточным объемом не менее 5 мл;
 - пробирки с образцом крови реципиента, использованной для индивидуального подбора (при наличии).

Тактика при возникновении реакций и осложнений, связанных с трансфузией

После оказания медицинской помощи реципиенту (табл. 1) необходимо действовать согласно следующему алгоритму [16] [отметим, что симптомы можно отнести к посттрансфузионным реакциям и (или) осложнениям только в случае отсутствия иных причин для их возникновения]:

- I. Выявление реакции и (или) осложнения, возникшего у реципиента в связи с трансфузией.
- II. Проведение лечебных и диагностических мероприятий для купирования реакции и (или) осложнения, связанного с трансфузией.
- III. Заполнение (в двух экземплярах) извещения о реакции и (или) осложнении должностным лицом, ответственным за учет реакций и (или) осложнений, назначаемым руководителем медицинской организации:
 - Первый экземпляр — остается в медицинской организации.
 - Второй экземпляр — руководитель организации, не позднее трех рабочих дней с момента выявления реакции и (или) осложнения, предоставляет в организацию службы крови.

Таблица 1. Реакции и осложнения, связанные с трансфузией [5, 16, 17]

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

Таблица 1 (продолжение). Реакции и осложнения, связанные с трансфузией [5, 16, 17]

Реакция и (или) осложнение	Причина	Лечение	Лабораторные и инструментальные исследования с целью подтверждения реакции и (или) осложнения*
Острый гемолитиз	Иммунные реакции: наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (AB0, резус-фактор и другая несовместимость)	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30–60 мг, или дексаметазон, 4–8 мг). Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000–3000 мл; фуросемид, 20–40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза. Контроль АД, ЦВД, объема и цвета мочи. При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Определение аллоиммунных антител у реципиента с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток. Определение антигенов эритроцитов реципиента С, е, Е, е и других систем (Килд, Даффи, Лютеран, MNS, Левис и другие). Определение аллоиммунных антител у донора (в случае трансфузии компонентов донорской крови, содержащих плазму) и их идентификация с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток. Проведение прямого антиглобулинового теста, взятого и после трансфузии. Определение антиэритроцитарных аутоантител и холодовых антител
	Неиммунные реакции: нарушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивание с гипотоническим или гипертоническим растворами		Определение аллоиммунных антител у реципиента с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток. Определение антигенов эритроцитов реципиента С, е, Е, е и других систем (Килд, Даффи, Лютеран, MNS, Левис и другие). Определение аллоиммунных антител у донора (в случае трансфузии компонентов донорской крови, содержащих плазму) и их идентификация с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток.

Отсроченный гемолиз	Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора. Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг) проводится до купирования клинических проявлений гемолиза. Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи. При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Проведение прямого антиглобулинового теста, выполненного в образцах крови реципиента, взятых до и после трансфузии. Определение антиэритроцитарных аутоантител и холодовых антител
Отсроченная серологическая трансфузионная реакция	Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок от 24 часов до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела	Определение аллоиммунных антител у реципиента и их идентификация с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток. Определение антигенов эритроцитов реципиента С, с, Е, е и других систем (Килл, Даффи, Лютеран, MNS, Левис и другие). Определение аллоиммунных антител у донора (в случае трансфузии компонентов донорской крови, содержащих плазму) и их идентификация с использованием панели типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 образцов клеток. Проведение прямого антиглобулинового теста, выполненного в образцах крови реципиента, взятых до и после трансфузии. Определение антиэритроцитарных аутоантител и холодовых антител	Прямая проба Кумбса

Таблица 1 (окончание). Реакции и осложнения, связанные с трансфузией [5, 16, 17]

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

Перегрузка железом — вторичный гемохроматоз	Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов	Комплексообразующие средства (деферазирокс, 15—20 мг/кг, или другой препарат с аналогичным действием)	Определение уровня ферритина в сыворотке (не должен превышать 1000 мкг/л)
Инфицирование гемо-трансмиссивными инфекциями: ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С			Проведение трансфузиологического исследования реципиента

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

Таблица 2. Совместимость компонентов донорской крови с образцом крови реципиента по системе АВ0 при трансфузиях донорской крови и ее компонентов

АВ0-принадлежность реципиента	АВ0-принадлежность донора				
	эритроцитсо-держашего компонента (ЭСК)	плазмы	крио-преципитата	концентра-рата тром-боцитов	концентра-та тром-боцитов в доба-вочном растворе
0	0	0, A ¹ , B ¹ , AB	0, A, B, AB	0, AB ¹	0, A, B, AB
A, экстраагглютинины анти-A1 не выявляются	A, 0	A, AB	A, 0, B, AB	A, AB ¹ , 0 ²	0, A, B, AB
A, выявляются экстраагглютинины анти-A1	0	A, AB	A, 0, B, AB	A, AB ¹ , 0 ²	0, A, B, AB
B	B, 0	B, AB	B, 0, A, AB	B, AB ¹ , 0 ²	0, A, B, AB
AB, экстраагглютинины анти-A1 не выявляются	AB, A, B, 0	AB	AB, A, B, 0	AB, 0 ²	0, A, B, AB
AB, выявляются экстр-аагглютинины анти-A1	0, B	AB	AB, A, B, 0	AB, 0 ²	0, A, B, AB

¹ Полученные методом афереза.

² Из единицы крови.

Таблица 3. Совместимость компонентов донорской крови с образцом крови реципиента по резус-принадлежности при трансфузиях донорской крови и ее компонентов

Антигены эритроцитов реципиента	Совместимый донор эритроцит-содержащего компонента крови	Допустимый донор эритроцит-содержащего компонента крови
CC	CC	—
cc	cc	Cc
Cc	CC, Cc, cc	—
EE	EE	Ee
ee	ee	—
Ee	EE, Ee, ee	—
D	D, D—	—
D ^{weak} (слабый)	D, D—	—
D ^{parcial} (парциальный)	D—	—
D—	D—	—

Литература

1. Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 № 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».
2. Приказ Минздрава России от 28.10.2020 № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «трансфузиология».
3. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1134н «Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов».
4. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
5. Аксельрод Б. А., Балашова Е. Н., Баутин А. Е. и др. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Гематология и трансфузиология 2018; 63(4):372—435. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
6. Галстян Г. М., Гапонова Т. В., Жибурт Е. Б. и др. Клиническое использование криопреципитата. Гематология и трансфузиология 2020; 65(1):87—114. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114.
7. Галстян Г. М., Гапонова Т. В., Шерстнев Ф. С. и др. Клиническое использование криосупернатантной плазмы. Гематология и трансфузиология 2020; 65(3):351—359. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-351-359.
8. Roback JD, Caldwell S, Carson J et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010; 50(6):1227—1239. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02632.x.
9. Manjee K, Gniadek TJ. Educational case: granulocyte transfusion. *Acad Pathol* 2020; 7:2374289520909500. DOI: 10.1177/2374289520909500.
10. Langhi DM, Covas DT, Marques JFC et al. Guidelines on transfusion of red blood cells: Prognosis of patients who decline blood transfusions. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018; 40(4):377—381. DOI: 10.1016/j.htct.2018.08.001.
11. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012; 157(1):49—58. DOI: 10.7326/0003-4819-157-1-201206190-00429.
12. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM et al. Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016; 316(19): 2025—2035. DOI: 10.1001/jama.2016.9185.
13. Escourt LJ, Birchall J, Allard S et al. *Br J Haematol* 2017; 176(3):365—394. DOI: 10.1111/bjh.14423.
14. Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives. 2009. DOI:10.1159/isbn.978-3-8055-9393-9.
15. ГОСТ Р 53470-2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению компонентов донорской крови.

16. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1128н «О порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентов, в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови».
17. Жибурт Е., Камельских Д., Чемоданов И. Трансфузионные реакции: как предотвратить, определить, лечить. Заместитель главного врача 2018; 5: 94—105.

Глава 25. Экстракорпоральная гемокоррекция при заболеваниях системы крови

Методы экстракорпоральной гемокоррекции

Экстракорпоральная гемокоррекция, или гемаферез, — метод терапии, позволяющий регулировать гомеостаз и избирательно извлекать из крови патологические молекулы, играющие важную роль в патогенезе различных заболеваний и патологических состояний.

Использование гемафереза при заболеваниях, сопровождающихся реологическими, коагулогическими и другими изменениями количественного и качественного состава крови, позволяет значительно улучшить результаты лечения, способствует снижению инвалидизации и повышению качества жизни пациентов. Для безопасного и эффективного проведения гемафереза необходимо соблюдение следующего алгоритма:

- 1) определение четких показаний;
- 2) учет противопоказаний;
- 3) выбор аппаратуры;
- 4) выбор оптимальных режимов фракционирования крови и скорости кровотока;
- 5) расчет безопасных и эффективных объемов эксфузируемых фракций крови;
- 6) адекватное замещение удаленного объема;

- 7) правильное определение курса терапии, включая общее количество процедур и интервалы между ними;
- 8) адекватно подобранная сопроводительная и трансфузионная терапия.

Основные виды экстракорпоральной гемокоррекции:

1. Плазмаферез.
2. Цитаферез (ЦФ).

Плазмаферез — неселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежит полное или частичное удаление плазмы, выделенной из крови посредством центрифужной или мембранной технологии.

Виды плазмафереза:

1. Дискретный — проводится прерывистым методом с помощью рефрижераторных центрифуг и полимерных контейнеров. Недостатками можно считать низкую производительность (возможно удалить не более 1000—1200 мл плазмы в час) и риск технических ошибок.
2. Аппаратный — с помощью сепаратора клеток крови непрерывно-поточным и прерывистым методами — является предпочтительным при необходимости удаления большого объема плазмы. Основными преимуществами являются производительность и безопасность.
3. Мембранный (плазмофльтрация) — осуществляется методом фильтрации с помощью полволоконных или плоских фильтров с размером отверстий 0,2—0,77 мкм.

Плазмообмен — метод, при котором удаляется больше 70% объема циркулирующей плазмы (ОЦП).

Сорбция — селективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, позволяющий удалить различные вещества с помощью сорбционных колонок. Через колонку можно пропускать как плазму, так и цельную кровь пациента. При сорбции плазмы колонку возможно использовать повторно у того же пациента после регенерации специальными растворами. При прохождении цельной крови через колонку она теряет способность к регенерации.

Цитаферез — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на выведении определенных клеточных компонентов крови больного и замене их компонентами, препаратами крови и (или) кровезаменителями. Цитаферез направлен на уменьшение массы опухолевых клеток при гемобластозах (эритремия, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз); удаление патологического пула клеток с заменой их на нормальные донорские клетки (например, замена эритроцитов при серповидноклеточной анемии и других гемоглобинопатиях).

Виды цитафереза:

Эритроцитаферез — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции эритроцитов. Выделяют дискретный и аппаратный эритроцитаферез.

Лечебный лейкоцитаферез — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов. Применяется при гиперлейкоцитозе для снижения массы опухолевых клеток.

Лечебный тромбоцитаферез — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции тромбоцитов.

Гематологические заболевания и синдромы, при которых применяются методы экстракорпоральной гемокоррекции

Таблица 1. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в гематологии

Заболевание	Процедура	Уровень доказательности
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Плазмаферез Объем: 1–1,5 ОЦП Частота: через день или ежедневно	2С
Катастрофический антифосфолипидный синдром	Плазмаферез Объем: 1–1,5 ОЦП Частота: через день или ежедневно	2С
Обнаружение ингибиторов факторов свертывания	Плазмаферез Объем: 1–1,5 ОЦП Частота: ежедневно	2В
	Иммуносорбция Объем: 2–3 ОЦП Частота: ежедневно	2С
Криоглобулинемия	Плазмаферез Объем: 1–1,5 ОЦП Частота: каждые 1–3 дня	2А
	Иммуносорбция Объем: 1–1,5 ОЦП Частота: каждые 1–3 дня	2В
Грибовидный микоз и синдром Сезари	Экстракорпоральный фотоферез Частота: 1 раз в неделю в течение 6 недель, затем 1 раз в 2 недели, всего 6 раз. Поддерживающая терапия: 1 раз в месяц в течение 12 месяцев	1В

Таблица 1 (окончание). Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в гематологии

Заболевание	Процедура	Уровень доказательности
Эритропоэтическая протопорфирия	Плазмаферез Объем: 1—1,5 ОЦП Частота: каждые 1—3 дня	2С
	Обменное переливание эритроцитов Частота: 3 раза в неделю (поддержка 1 раз в неделю)	2С
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	Плазмаферез Объем: 1—1,5 ОЦП Частота: ежедневно или через день	2С
Гиперлейкоцитоз	Лейкоцитаферез Объем: 2 ОЦК Частота: до приемлемого количества лейкоцитов в крови	2В
Гипервискозный синдром, гипергаммаглобулинемия	Плазмаферез Объем: 1—1,5 ОЦП Частота: через день или ежедневно	1В
Иммунная тромбоцитопения	Плазмаферез Объем: 1—1,5 ОЦП Частота: ежедневно или через день	2С
	Иммуносорбция Объем: 2—3 ОЦП Частота: ежедневно	2С
Истинная полицитемия и эритроцитоз	Эритроцитаферез Объем: до достижения гематокрита менее 45% Частота: —	1В
Серповидноклеточная анемия	Обменный эритроцитаферез Объем: до достижения целевого значения HbS менее 30%	1С
Тромбоцитоз	Тромбоцитаферез Объем: 1,5—2 ОЦК Частота: ежедневно или при возникновении симптомов, до достижения целевого значения тромбоцитов менее $350\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$	2С
Тромботическая микроангиопатия	Плазмаферез Объем: 1—1,5 ОЦП Частота: ежедневно или через день	2С
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Плазмаферез Объем: 1—1,5 ОЦП Частота: ежедневно	1А
Трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток, несовместимая по системе АВ0	Плазмаферез Объем: 1—1,5 ОЦП Частота: ежедневно	1В

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) представляет собой группу заболеваний, при которых аутоантитела опосредуют либо внутрисосудистый гемолиз через систему комплемента (C5b—C9), либо, чаще, экстраваскулярную деструкцию в селезенке макрофагально-фагоцитарной системой.

Тяжесть гемолиза при АИГА может зависеть от титра аутоантител, от того, против каких антигенов эритроцитов направлены антитела, способности антител фиксировать комплемент и, что наиболее важно для холодových аутоантител, температуры.

Плазмаферез может удалять иммунные комплексы, активированные компоненты комплемента и циркулирующие аутоантитела. Плазмаферез обычно применяется у пациентов с молниеносным гемолизом, которые не отвечают на переливание эритроцитов и/или стероидную терапию. Плазмаферез может смягчить течение болезни до тех пор, пока не подействует иммуносупрессивная терапия, или если другие методы лечения не дали результата.

Технология применения

Если тепловая амплитуда холодových аутоантител IgM такова, что агглютинация происходит при комнатной температуре, агглютинация эритроцитов может начаться непосредственно при процедуре. В этих ситуациях для возможности проведения процедуры может потребоваться контролируемая высокая температура 37 °C как в помещении, так и в экстракорпоральном контуре.

Обрабатываемый объем: 1—1,5 ОЦП. Частота: ежедневно или через день.

Замещение: альбумин с кристаллоидами.

Катастрофический антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивирующими тромбозами, в основе которого лежит синтез антифосфолипидных антител: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и/или к бета-2-гликопротеину. Катастрофический АФС является угрожающим жизни состоянием (30—50% летальных исходов), характеризуется вовлечением в патологический процесс многих органов за короткий период времени.

Наилучшие результаты лечения достигаются при использовании комбинации антикоагулянтов с глюкокортикоидами и плазмаферезом. Механизм действия плазмафереза при катастрофическом АФС, вероятно, обусловлен удалением антифосфолипидных антител, цито-

кинов, фактора некроза опухоли α и активированной системы компонента.

Технология применения

Предпочтительно использование плазмы в качестве замещающей жидкости, так как она содержит естественные антикоагулянты, в том числе антитромбин, необходимый для опосредованной гепарином антикоагуляции. Описаны случаи успешного проведения процедуры с замещением альбумином с кристаллоидными растворами. Это может свидетельствовать о том, что плазма не всегда необходима при катастрофическом АФС. Таким образом, возможная комбинация плазмы и альбумина могут обеспечить необходимую пользу плазмафереза и минимизировать возможные побочные эффекты от трансфузии плазмы.

Обрабатываемый объем: 1—1,5 ОЦП. Частота: ежедневно или через день.

Замещение: плазма и/или альбумин.

Ингибиторы факторов свертывания

Тяжелый или умеренный дефицит факторов VIII или IX (гемофилия А и В соответственно) у пациента может привести к образованию аллоантител к лекарственным факторам свертывания. Это серьезное осложнение с встречаемостью до 30% при гемофилии А и до 5% при гемофилии В. Также возможно спонтанное появление циркулирующих антител к собственным факторам свертывания у пациентов без диагноза гемофилии.

Ингибирующие антитела количественно оцениваются и выражаются в единицах Бетезда (Bethesda, BU); < 5 BU/мл считается низким титром.

Плазмаферез используется для снижения уровня ингибиторов и для повышения уровня фактора свертывания у пациентов без ингибитора, когда нет лекарственного фактора свертывания или когда объем простого переливания плазмы, необходимый для достижения целевых уровней, очень большой.

Возможно проведение процедуры иммуносорбции.

Технология применения

Обрабатываемый объем: плазмаферез — 1—1,5 ОЦП; иммуносорбция — 2—3 ОЦП.

Частота: плазмаферез — ежедневно; иммуносорбция — ежедневно.

Замещающие растворы: плазмаферез — плазма; иммуносорбция — не требуются.

Процедуры проводят до стабилизации системы гемостаза и снижения титра ингибитора до 5 BU/мл и меньше.

Криоглобулинемия

Криоглобулинемия — синдром, обусловленный присутствием в сыворотке крови преципитатных белков (криоглобулинов), способных к выпадению в осадок при температуре ниже 37 °С.

Плазмаферез направлен на удаление криоглобулинов. Он используется в основном в активных криоглобулинемиях средней и тяжелой степени с почечной недостаточностью (мембранопролиферативный гломерулонефрит), нейропатией, артралгией. Плазмаферез может выполняться отдельно или в сочетании с иммуносупрессивной терапией и используется как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Технология применения

Целесообразно обогреть помещение, линии взятия и возврата крови и замещающие растворы для предотвращения внутрисосудистого осаждения криоглобулинов.

Обрабатываемый объем: 1—1,5 ОЦП. Частота: каждые 1—3 дня.

Замещение: альбумин с кристаллоидными растворами.

Грибовидный микоз и синдром Сезари

Грибовидный микоз и синдром Сезари относятся к эритродермическим формам Т-клеточных лимфом кожи. Данные заболевания являются прямым показанием к проведению фотоиммунотерапии (экстракорпоральный фотоферез).

Экстракорпоральный фотоферез включает лейкоцитаферез, обработку полученного лейкоконцентрата *ex vivo* 8-метоксипсораленом и ультрафиолетом спектра А и реинфузию обработанных клеток. Этот метод индуцирует апоптоз злокачественных клеток, которые фагоцитируются антигенпрезентирующими клетками после реинфузии, в результате чего дендритные клетки стимулируют Th1-лимфоциты, которые запускают цитотоксический ответ против злокачественного клона. Экстракорпоральный фотоферез можно сочетать с системной терапией (ретиноиды и интерфероны).

В настоящее время экстракорпоральный фотоферез признан в качестве лечения первой линии у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами с поражением крови (стадия IVA1 или IVA2) и эритродермической стадией IIIA или IIIB. Раннее начало фотоиммунотерапии позволило добиться удлинения медианы времени до следующего лечения до 47 месяцев.

Преимущества экстракорпорального фотофереза включают относительное отсутствие подавления иммунитета и меньший риск инфекций по сравнению с системной терапией.

Технология применения

Проведение одной процедуры экстракорпорального фотофереза в неделю в течение 6 циклов, далее 1 раз в 2 недели в течение 6 циклов. При получении противоопухолевого ответа (оценивается как регрессия поражения кожи, так и санация костного мозга) проводится поддерживающая терапия — 1 раз в месяц 12 циклов. По другим данным, один цикл (две ежедневные процедуры экстракорпорального фотофереза) один или два раза в месяц дает результаты, сравнимые с более частыми или интенсивными режимами фотофереза.

Было показано, что увеличение ответа по коже происходит при увеличении продолжительности лечения (от 54% за 6 месяцев до 74% к году).

Эритропоэтическая протопорфирия

Эритропоэтическая протопорфирия — редкое заболевание, ассоциированное с частичным дефицитом феррохелатазы, являющейся последним ферментом в пути биосинтеза гема. Дефицит фермента способствует нарушению биосинтеза гема, что приводит к избыточному накоплению безметаллового протопорфирина. Поражение печени встречается у < 5% пациентов и объясняется осаждением нерастворимого протопорфирина в желчных канальцах и вызванным окислительным стрессом.

Плазмаферез показан при острой протопорфирической печеночной недостаточности с целью снижения уровня протопорфирина в плазме и предотвращения его дальнейшего отложения в печени. Плазмаферез также может удалять желчные кислоты с уменьшением зуда. Возможно проведение нескольких сеансов плазмафереза в сочетании с внутривенным введением гемина.

Технология применения

Рекомендуется избегать воздействия на пациента избыточного света во время процедуры.

Частота: каждые 1—3 дня.

Замещение: альбумин с кристаллоидными растворами, плазма.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения — это специфическое осложнение лечения гепарином, при котором в крови снижается количество тромбоцитов и резко возрастает вероятность парадоксальных тромбозов.

Фактором инициации развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении является выработка антител против комплекса гепарин / тром-

боцитарный фактор 4. Образовавшиеся иммунные комплексы адсорбируются на мембране тромбоцитов, что приводит к их деградации, высвобождению вазоактивных и прокоагулянтных веществ и повышению уровня тромбина. Эти же иммунные комплексы повреждают эндотелиоциты, способствуют выходу тканевого тромбопластина и также повышают синтез тромбина. В конечном итоге выраженная генерация тромбина значительно повышает риск тромбообразования.

Плазмаферез приводит к быстрому снижению количества антител, активирующих тромбоциты.

Технология применения

Предпочтительнее использовать плазму вместо альбумина за счет IgG в плазме, которые могут ингибировать активацию тромбоцитов.

Обрабатываемый объем: 1—1,5 ОЦП.

Частота: ежедневно или через день.

Замещение: альбумин, плазма.

Гиперлейкоцитоз

Гиперлейкоцитоз — количество циркулирующих лейкоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$. Гиперлейкоцитоз может развиваться при всех видах острых и хронических лейкозов, реже при агрессивных или индолентных В-клеточных и Т-клеточных лимфомах.

У пациентов с гиперлейкоцитозом также могут наблюдаться синдром лизиса опухоли диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС-синдром) и лейкостаз, который характеризуется клиническими признаками снижения тканевой перфузии.

Лейкоцитаферез используется для профилактики и лечения осложнений, вызванных гиперлейкоцитозом у пациентов с острыми лейкозами, также может использоваться как паллиативная терапия при резистентном к химиотерапии хроническом лимфолейкозе или при наличии противопоказаний к химиотерапии. Описаны случаи эффективного применения лейкоцитафереза у пациентов с мантийноклеточной лимфомой, протекающей с гиперлейкоцитозом.

По сравнению с лимфоидными бластами, миелоидные бласты крупнее, менее деформируемы, а их цитокиновые метаболиты более склонны активировать воспаление и экспрессию молекул адгезии эндотелиальных клеток. Таким образом, у больных острым миелоидным лейкозом может возникать лейкостаз, когда количество лейкоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$, а при остром лимфобластном лейкозе это происходит реже и лейкостаз может не возникать вплоть до количества лейкоцитов $> 400 \times 10^9/\text{л}$.

Быстрое уменьшение числа лейкоцитов в сосудистом русле с помощью лейкоцитафереза улучшает тканевую перфузию с признаками быстрого регресса легочной недостаточности и поражения ЦНС.

Технология применения

Однократный лейкоцитаферез может снизить лейкоциты на 30—60%. Переливания эритроцитов до процедуры следует по возможности избегать, поскольку это увеличит вязкость и может ухудшить лейкостаз. Однако переливание тромбоцитов, криопреципитата и/или плазмы возможно, если у пациента выраженная тромбоцитопения и/или коагулопатия.

Обрабатываемый объем: 1,5—2 ОЦК.

Частота: до приемлемого количества лейкоцитов в крови.

Замещение: кристаллоидные растворы, альбумин и/или плазма.

Гипервискозный синдром, гипергаммаглобулинемия

Гипервискозный синдром часто сопровождается такими заболеваниями, как макроглобулинемия Вальденстрема и множественная миелома, реже встречается при лимфоплазмочитарной лимфоме и обусловлен избытком парапротеина в плазме.

Плазмаферез удаляет избыток секретируемого белка, улучшает реологические свойства крови

Технология применения

Обрабатываемый объем: 1—1,5 ОЦП.

Частота: ежедневно или через день.

Замещение: альбумин, плазма (при больших объемах).

Иммунная тромбоцитопения

Это приобретенная тромбоцитопения, при которой аутоантитела или иммунные комплексы связываются с поверхностными антигенами тромбоцитов, прежде всего GPIIb/IIIa и/или GPIb/IX, вызывая ускоренное разрушение тромбоцитов.

Плазмаферез направлен на удаление этих антител и иммунных комплексов. Возможно также проведение сорбции с помощью иммуносорбционных колонок. Эти колонки обратимо связывают антитела и иммунные комплексы, направленные против тромбоцитов. Проведение плазмафереза или иммуносорбции показано в случае рефрактерной формы идиопатической тромбоцитопенической пурпуры или при аллосенсибилизации в результате предшествующих трансфузий тромбоцитов. Преимущество иммуносорбции заключается в том, что она

не влияет на плазменный гемостаз, удаляются только иммуноглобулины и иммунные комплексы, что важно для пациентов с критически низкими уровнями тромбоцитов.

Технология применения

Обрабатываемый объем: иммуносорбция — 2—4 ОЦП; плазмаферез — 1 ОЦП.

Периодичность: иммуносорбция — 1 раз в неделю или каждые 2—3 дня; плазмаферез — ежедневно или через день.

Замещение: иммуносорбция — не требуется; плазмаферез — плазма или альбумин.

Критерии улучшения: адекватный прирост тромбоцитов на переливание концентратов либо самостоятельный прирост клеток.

Истинная полицитемия и эритроцитоз

Истинная полицитемия — клональное миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза, с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением показателей эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции.

Эритроцитаферез корригирует гипервязкость за счет снижения гематокрита, увеличивает микроциркуляторный кровоток и улучшает перфузию тканей.

Технология применения

Оптимально гематокрит после процедуры < 45%.

Современные клеточные сепараторы позволяют оператору выбрать целевой уровень гематокрита после процедуры и рассчитать объем удаления крови, необходимый для достижения цели. При отсутствии такого аппарата возможен дискретный эритроцитаферез.

Обрабатываемый объем: при использовании сепаратора высчитывается автоматически.

Замещение: альбумин, физиологический раствор.

Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия — заболевание из группы гемоглобинопатий, которое проявляется выработкой аномального гемоглобина S (HbS), изменением свойств и формы эритроцитов. В результате эрит-

роциты становятся жесткими, деформируются и закупоривают микроциркуляторное русло. Серповидные эритроциты имеют укороченную продолжительность жизни (~ 10—20 дней), что приводит к хронической гемолитической анемии.

Обоснование лечебного афереза: обменный эритроцитаферез обеспечивает более эффективное и быстрое удаление серповидных эритроцитов.

Технология применения

Конечный гематокрит должен составлять $30\% \pm 3\%$ (из которых целевой уровень HbS < 30%).

Замещающая жидкость: эритроцитарная взвесь.

Тромбоцитоз

Это увеличение числа циркулирующих тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$,

Первичный тромбоцитоз может возникать при эссенциальной тромбоцитемии, истинной полицитемии, хроническом миелоидном лейкозе, миелодиспластическом синдроме и, реже, при остром миелоидном лейкозе, при этом тромбоциты дисфункциональны и тромбоцитоз может осложниться тромбогеморрагическими явлениями.

Тромбоцитаферез используется для предотвращения рецидивов или лечения острой тромбоэмболии либо кровотечения.

Тромбоцитаферез также следует рассматривать для циторедукции у пациентов с повышенным риском кровотечений при приеме гидроксимочевины.

Технология применения

Каждая процедура снижает количество тромбоцитов примерно на 30—60%. Антикоагулянтное соотношение цельной крови: антикоагулянт должен быть 1:6—12; гепарин не рекомендуется применять.

Обрабатываемый объем: 1,5—2 ОЦК.

Частота: ежедневно или по показаниям.

Замещение: физиологический раствор и/или альбумин.

Тромботическая микроангиопатия

Это группа заболеваний, характеризующаяся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и ишемическим повреждением органов, способствующим развитию полиорганной недостаточности. Группу первичных тромботических микроангиопатий составляют типичный гемолитико-уремический синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Атипичный гемолитико-уремический синдром — хроническое системное заболевание, обусловленное мутацией генов регуляторов альтернативного пути комплемента или, реже, антителами к фактору H, что приводит к дисфункции каскада комплемента с ее неконтролируемой активацией по альтернативному пути и, в конечном итоге, к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла.

Плазмаферез удаляет аутоантитела и мутированные циркулирующие регуляторы комплемента и факторы гемостаза. Плазма помогает восполнить дефектные звенья в цепи гемостаза и системы комплемента.

Технология применения

Обрабатываемый объем: 1—1,5 ОЦП.

Частота: ежедневно.

Замещение: плазма или плазма + альбумин.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — редкое, угрожающее жизни заболевание, в основе патогенеза которого лежит недостаточная активность металлопротеазы ADAMTS-13. Дефицит может возникать в результате мутаций либо образованием антител класса IgG, чаще IgG4.

Обоснование лечебного афереза: плазмаферез может удалять аутоантитела против ADAMTS-13, а плазма является источником этого фермента.

Технология применения

Обрабатываемый объем: 1—1,5 ОЦП.

Частота: ежедневно.

Замещение: плазма (криосупернатантная плазма) или плазма/альбумин.

Трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток, несовместимая по системе АВ0

Таблица 2. Несовместимость по системе АВ0

Реципиент	Донор			
	0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
0(I)	—	Большая	Большая	Большая
A(II)	Малая	—	Комбинированная	Большая
B(III)	Малая	Комбинированная	—	Большая
AB(IV)	Малая	Малая	Малая	—

Малая АВ0-несовместимость определяется при трансфузии реципиенту донорского трансплантата с изоагглютинами α и β [группа донора 0(I) реципиенту с групповой принадлежностью A(II) или B(III) либо группа донора A(II) или B(III) реципиенту

Таблица 2 (окончание). Несовместимость по системе АВ0

с группой АВ(IV)]. Большая АВ0-несовместимость характеризуется наличием в плазме реципиента изоагглютининов к антигенам эритроцитов системы АВ0 донора. При комбинированной АВ0-несовместимости антигены и изоагглютинины присутствуют как в донорском трансплантате, так и у реципиента.

Большинство алло-ТГСК проводят без соответствия по системе АВ0 групп крови. В результате чего могут возникать малая, большая и комбинированная несовместимость по АВ0. Все это может приводить к острому или отсроченному гемолизу, парциальной красноклеточной аплазии и иммунной тромбоцитопении.

Обоснование лечебного афереза: плазмаферез снижает титр изоагглютининов реципиента перед ТГСК, что может снизить риск гемолиза и парциальной красноклеточной аплазии.

Плазмаферез следует проводить до ТГСК, несовместимого по системе АВ0, с использованием альбумина или в комбинации с плазмой, совместимой по системе АВ0 с донором и реципиентом.

Технология применения

Обрабатываемый объем: плазмаферез — 1–1,5 ОЦП.

Замещение: альбумин, плазма.

Литература

1. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquilino NA et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice — evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the ninth special issue. *J Clin Apher* 2023; 38(2):77–278. DOI: 10.1002/jca.22043. PMID: 37017433.
2. Wuchter P. Processing, cryopreserving and controlling» the quality of HSCs. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (editors). *The EBMT handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. 7th edition. Cham (CH): Springer, 2019. P. 127–130.
3. Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal photopheresis — an overview. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5:236. DOI: 10.3389/fmed.2018.00236.
4. Gao C, McCormack C, van der Weyden C et al. Prolonged survival with the early use of a novel extracorporeal photopheresis regimen in patients with Sézary syndrome. *Blood* 2019; 134(16):1346–1350. DOI: 10.1182/blood.2019000765.
5. Афанасьева О. И., Воинов В. А., Гольдфарб Ю. С. и др. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. М.; СПб.: Некоммерческое партнерство «Национальное общество специалистов в области гематологии и экстракорпоральной гемокоррекции», 2019. URL: <https://rocard.ru/wp-content/uploads/2020/08/terminologiya-egk-2019.pdf?ysclid=lp2c2j2qpw339580992>.

К. И. Данишян, О. А. Соболева, Л. С. Аль-Ради, Т. Н. Моисеева,
Н. В. Прасолов, А. В. Кохно

Глава 26.

Спленэктомия у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения о проблеме

Спленэктомия — наиболее частое оперативное вмешательство в гематологической хирургии [1, 2]. Наиболее часто спленэктомия применяется при гематологических заболеваниях с кодами МКБ-10: D46, D58—59, D61, D 69.3, D69.5, D73, C83.0, реже при других онкогематологических заболеваниях с кодами МКБ-10: C81—96.

Основные показания к спленэктомии:

- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (иммунная тромбоцитопения);
- гемолитическая анемия (врожденная и приобретенная формы);
- лимфопролиферативные заболевания (лейкозы и лимфомы) с преимущественным поражением селезенки;
- резидуальная спленомегалия (остаточная спленомегалия или остаточное очаговое поражение селезенки при достижении ремиссии лимфом);
- обширный инфаркт селезенки, угроза разрыва селезенки;
- абсцессы селезенки;
- вторичные цитопении (нейтропения, тромбоцитопения);
- диагностическая спленэктомия при спленомегалии и/или очаговом поражении селезенки неуточненного генеза;

- этап иммуносупрессивной терапии при апластической анемии, миелодиспластическом синдроме и апластических синдромах [1–3].

Выбор доступа (лапароскопический или лапаротомный) определяется размерами селезенки, топографо-анатомическими соотношениями с другими органами, наличием выраженных сращений с окружающими органами и тканями (прорастание опухоли селезенки) [1–8].

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 [1–8].

Факторы, осложняющие выполнение спленэктомии лапароскопическим доступом: портальная гипертензия, периспленит, большие размеры селезенки, наличие предшествующих операций [1, 2, 6].

Предоперационное обследование

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования включают:

- клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов, в том числе подсчет количества тромбоцитов в окрашенных мазках венозной крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, глобулин, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, билирубин непрямо́й, билирубин прямо́й, калий, натрий, кальций, хлор, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, железо, глюкоза;
- коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, протеин С (по показаниям), протеин S (по показаниям), агрегация тромбоцитов (по показаниям и при приеме антиагрегантных препаратов), волчаночный антикоагулянт (по показаниям);
- определение группы крови, резус-фактора с фенотипом;
- подбор трансфузионных сред (индивидуальный подбор трансфузионных сред при наличии показаний);
- исследования крови на наличие гепатитов, сифилиса, ВИЧ (HbSAg, анти-HCV, ВИЧ, определение антигена/антител комбинированным тестом, сифилис (реакция микропреципитации, ИФА), ПЦР ДНК ВГВ (при положительном HbSAg), ПЦР РНК ВГС (при положительном анти-HCV).

Инструментальные исследования

Выполняют следующие инструментальные исследования:

- УЗИ брюшной полости и малого таза: при выявлении сопутствующей патологии, требующей хирургического лечения (желчнокаменная болезнь, гинекологическая патология, грыжи передней брюшной стенки), целесообразно проведение сочетанного оперативного вмешательства;
- эзофагогастродуоденоскопия [при наличии показаний — выполнение биопсии и комплексного исследования биоптата (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярное, бактериологическое, цитогенетическое и т. д.), а также уреазного теста на *Helicobacter pylori*];
- колоноскопия [при наличии показаний — выполнение биопсии и комплексного исследования биоптата (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярное, бактериологическое, цитогенетическое и т. д.);
- КТ грудной клетки;
- КТ брюшной полости с пероральным и болюсным контрастным усилением и/или МРТ брюшной полости для исключения сопутствующей, в том числе онкологической, патологии и выявления добавочных селезенки.

Консультации специалистов

Проводят консультации:

- анестезиолога-реаниматолога;
- эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии);
- кардиолога (при наличии сопутствующей патологии);
- невролога (при наличии сопутствующей патологии);
- проктолога (при наличии сопутствующей патологии);
- уролога (при наличии сопутствующей патологии);
- гинеколога (у женщин).

Спленэктомия

Планирование спленэктомии

Гематолог определяет показания к спленэктомии.

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

Целесообразна вакцинация против *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* при отсутствии противопоказаний как минимум за 2 недели до оперативного вмешательства. Если вакцинация не была выполнена до спленэктомии, следует ее выполнить через 1—3 месяца после спленэктомии при отсутствии противопоказаний. Вакцинацию не проводят в течение 6 месяцев после последнего введения ритуксимаба. [2, 11].

Подготовка к спленэктомии

Трансфузионная тактика

При глубокой анемии показана трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови до достижения целевого уровня гемоглобина более 80 г/л. При невозможности компенсации анемии (острый гемолиз, трудности подбора эритроцитсодержащих компонентов крови) выполнение спленэктомии возможно при более низком уровне гемоглобина [9].

Глубокая тромбоцитопения менее $20 \times 10^9/\text{л}$ не является противопоказанием для выполнения спленэктомии при адекватной заместительной гемотрансфузионной и сопроводительной терапии [1].

При первичной иммунной тромбоцитопении до спленэктомии с целью повышения количества тромбоцитов возможно проведение пульс-терапии глюкокортикоидами, внутривенным иммуноглобулином, агонистами тромбопоэтина (ромиплостим) [12, 13].

При тромбоцитопении вследствие костномозговой недостаточности (апластическая анемия, МДС, первичный миелофиброз и т. д.) — трансфузии концентрата тромбоцитов целесообразно проводить в день оперативного вмешательства до интубации, интраоперационно и при необходимости — в послеоперационном периоде. Количество переливаемых доз тромбоцитов зависит от показателей гемограммы, наличия геморрагического синдрома и инфекционного процесса, а также от основного гематологического заболевания [1, 9].

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

При дефиците плазменных факторов (протромбин, фибриноген, антитромбин III) рекомендуется проведение трансфузии свежезамороженной плазмы, криопреципитата [9].

При дефиците витамин-К-зависимых факторов (протромбин, факторы VII, IX, X, протеины С и S) рекомендуется предоперационная терапия препаратом витамина К с выполнением повторного коагулологического исследования [9].

Профилактика тромботических осложнений

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

Рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах у пациентов с повышенным риском развития периоперационных тромботических осложнений [9, 16].

К факторам риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА относятся, в частности, применение гормональных контрацептивов, ожирение, курение, инфаркт, инсульт или ТЭЛА в анамнезе, варикозное расширение вен нижних конечностей, врожденные и приобретенные тромбофилии, аутоиммунные заболевания, ограничение подвижности [17].

Накануне в вечернее время проводится очистительная клизма.

Премедикация накануне вечером по назначению анестезиолога.

Общая гигиена, бритье операционного поля непосредственно накануне операции.

Интраоперационное ведение

Оперативное вмешательство выполняется в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. На протяжении всей операции требуется глубокий уровень блокады нервно-мышечного проведения, что предусматривает осуществление мониторинга нервно-мышечного проведения анестезиологом.

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

Часто во время выполнения спленэктомии проводятся трансфузии компонентов крови (эритроцитсодержащие компоненты крови, концентрат тромбоцитов, свежезамороженная плазма, криопреципитат). Объем трансфузионной терапии зависит от особенностей заболевания и течения интраоперационного периода. При глубокой тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$) целесообразна трансфузия концентрата тромбоцитов непосредственно перед началом операции и интраоперационно в зависимости от выраженности геморрагического синдрома. При иммунной тромбоцитопении трансфузия концентрата тромбоцитов рутинно не применяется, ее проведение возможно только при выраженном интраоперационном геморрагическом синдроме (целесообразно сочетание с эптакотом альфа активированным в дозе 30—50 мкг/кг) [9, 14].

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

При выполнении спленэктомии при любом гематологическом заболевании, вне зависимости от исходных показателей гемограммы и коагулограммы, целесообразно также иметь в арсенале концентраты факторов свертывания крови: эптаког альфа активированный (rFVIIa) и концентрат протромбинового комплекса (факторы II, VII, IX, X или II, IX, X) [9, 14].

Для обеспечения интраоперационного гемостаза необходим мониторинг основных параметров коагулограммы, по возможности с одновременным использованием интегральных методов исследования системы гемостаза (тромбоэластография, ротационная тромбоэластометрия) [9].

За час до начала оперативного вмешательства вводится антибиотик широкого спектра действия. Возможные варианты: цефазолин, 2 г, ± метронидазол, 0,5 г; цефуроксим, 1,5 г, ± метронидазол, 0,5 г; амоксициллин/клавуланат, 1,2 г; амоксициллин/сульбактам, 3 г; эртапенем, 1 г, при колонизации резистентными микроорганизмами. При аллергии к бета-лактамам — клиндамицин, 0,9 г [15].

При кровопотере более 1500 мл рекомендовано повторное введение антибактериального препарата. Далее антибактериальная терапия проводится только при выявлении инфекционных осложнений [15].

Лапароскопическая спленэктомия

Техника выполнения вмешательства

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

- Извлечение селезенки из брюшной полости.
- Гемостаз и дренирование.

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

Извлечение удаленной селезенки производят в контейнере. Возможно измельчение органа и извлечение из пупочного доступа. При необходимости извлечения целого органа для гистологического исследования применяют доступ по Пфанненштилю [1].

Спленэктомия лапаротомным доступом

Техника выполнения вмешательства

- Срединный разрез от мечевидного отростка до пупка либо косой — в левом подреберье.
- Пересечение желудочно-селезеночной связки с лигированием сосудов.
- Рассечение селезеночно-диафрагмальной связки и мобилизация верхнего полюса селезенки.
- Пересечение селезеночно-толстокишечной связки у нижнего полюса.
- Рассечение брюшины над сосудистой ножкой и перевязка сосудов селезенки *in situ*. Диссектором выделяют, отдельно лигируют и пересекают либо основной ствол артерии и вены, либо 2—3 ветви сосудов. Следует избегать контакта с хвостом поджелудочной железы.
- Разделение сращения наружной и задней поверхностей селезенки с париетальной брюшиной диафрагмы и боковой стенкой живота и удаление органа.
- Гемостаз, дренирование брюшной полости [6].

При больших размерах селезенки, перисплените и портальной гипертензии оперативное вмешательство может быть травматичным, возможна одномоментная массивная кровопотеря. Это необходимо предусмотреть при планировании и проведении анестезиологического пособия, используя трансфузионные среды, аутогемотрансфузию с помощью аппарата Cell Saver. Чрезмерная тракция при выведении селезенки в лапаротомную рану может привести к надрыву хвоста поджелудочной железы, развитию кровотечения, послеоперационного панкреатита. При интраоперационной травме поджелудочной железы возможно применение аналогов соматостатина [6].

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

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

Исследование удаленной селезенки, печени и лимфатического узла

При выполнении спленэктомии для всех гематологических больных необходимо выполнять краевую биопсию печени для гистологической верификации патологического процесса, а также при выявлении увеличенных лимфатических узлов и биопсию лимфатического узла.

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

- гистологическое исследование;
- цитологическое исследование (отпечатки);
- при показаниях в зависимости от гематологического диагноза исследования биоптатов селезенки, печени, лимфоузла дополнительно выполняются:
 - ▲ иммуногистохимическое исследование;
 - ▲ иммунофенотипическое исследование;
 - ▲ цитогенетическое исследование;
 - ▲ молекулярно-генетические / молекулярно-биологические исследования: Т и В–клеточная клональность и другие (по показаниям);
 - ▲ вирусологические исследования — ПЦР ДНК вируса гепатита В, ПЦР РНК вируса гепатита С, ПЦР ДНК вирусов группы герпеса (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ и т. д).

Послеоперационный период

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

Проводятся мероприятия, направленные на раннюю активизацию пациента. Через 2—4 часа разрешается сидеть и стоять у постели, при отсутствии диспептических явлений разрешено питье, возобновление питания через 12—24 часа после операции.

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

При высоком риске тромботических осложнений (ожирение, гемобластозы, аутоиммунный гемолиз) — возможно назначение антикоагулянтной терапии в первые сутки после операции. Решение о назначении антикоагулянтной терапии принимается индивидуально в каждом конкретном случае. При назначении антикоагулянтной терапии следует учитывать количество тромбоцитов, темп прироста тромбоцитов, показатели гемограммы, выраженность геморрагического синдрома. Доза низкомолекулярных гепаринов рассчитывается в зависимости от массы тела [16].

Алгоритм действий при повышении температуры тела в раннем послеоперационном периоде

Наиболее вероятные причины гипертермии

Наиболее вероятными причинами гипертермии в послеоперационном периоде являются послеоперационная пневмония, тромбоз вен портальной системы, поддиафрагмальный абсцесс.

Лабораторные исследования

Проводят следующие лабораторные исследования:

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

Инструментальные исследования

Показаны следующие инструментальные исследования:

- КТ грудной клетки;
- КТ брюшной полости;
- УЗИ брюшной полости с доплерографией портальной системы.

Вне зависимости от причины повышения температуры целесообразно проведение эмпирической антибактериальной терапии, при выявлении возбудителя и неэффективности антибактериальной терапии проводится ее коррекция с учетом чувствительности к препара-

там. При отсутствии эффекта от эмпирической антибактериальной терапии через 3 дня рекомендуется провести дополнительные бактериологические исследования: бактериологическое исследование мазка из зева, из прямой кишки, посев крови, посев мочи, бронхоальвеолярный лаваж (по показаниям), назначить антибактериальную терапию с учетом чувствительности выделенной микрофлоры (см. приложения по диагностике и лечению инфекционных осложнений, вызванных бактериями, грибами, вирусами у пациентов с гематологическими заболеваниями).

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

При выявлении тромбоза воротной вены — проведение эффективной антикоагулянтной терапии, направленной на достижение реканализации тромба. Наиболее часто применяют нефракционированный гепарин [непрерывная инфузия, начальная скорость 1000 ЕД/ч, дальнейшее титрование дозы с мониторингом АЧТВ (1,5—2 нормы)] или низкомолекулярные гепарины в лечебных дозах с контролем анти-Ха активности или тромбоэластографией для оценки эффекта по достижении требуемой гипокоагуляции. Необходимы контрольные исследования коагулограммы и ультразвуковая доплерография портальной системы в динамике [9].

При остром скоплении жидкости вследствие панкреатита целесообразно наружное дренирование под ультразвуковым наведением.

Критерии выписки из стационара

Выписка из стационара производится при стабилизации состояния и отсутствии необходимости в стационарном лечении. Продолжительность госпитализации зависит от характера патологии, эффективности вмешательства и наличия послеоперационных осложнений.

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

Показания к началу специфической терапии гематологического заболевания определяются в соответствии с клиническими рекомендациями.

Ревакцинацию против *Streptococcus pneumoniae* рекомендуется проводить каждые 5 лет [11].

Литература

1. Данишян К. И. Малоинвазивные хирургические вмешательства в гематологии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017.
2. Habermalz B, Sauerland S, Decker G et al. Laparoscopic splenectomy: The clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2008; 22(4):821—848.
3. Гржимоловский А. В. Лапароскопическая спленэктомия у гематологических больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
4. Силаев М. А., Карагулян С. Р., Пантелеев И. В и др. Особенности спленэктомии при массивной и гигантской спленомегалии 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. С. 98—100.
5. Силаев М. А., Карагулян С. Р., Буланов А. Ю. и др. Спленэктомия при массивной и гигантской спленомегалии. *Гематология и трансфузиология* 2011; 56(1):6—10.
6. Силаев М. А. Спленэктомия при массивной и гигантской спленомегалии у 56 гематологических больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
7. Di Mauro D, Gelsomino M, Fasano A et al. Elective splenectomy in patients with non-Hodgkin lymphoma: Does the size of the spleen affect surgical outcomes? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2022; 26(2):144—148.
8. Fallah J, Olszewski AJ. Diagnostic and therapeutic splenectomy for splenic lymphomas: analysis of the National Cancer Data Base. *Hematology* 2019; 24(1): 378—386.
9. Буланов А. Ю. Стратегия контроля и коррекции нарушений гемостаза в периоперационном периоде у пациентов гематологической клиники. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014.
10. Alcaina PS. Platelet transfusion: and update on challenges and outcomes. *J Blood Med* 2020; 11:19—26.
11. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J 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* 2011; 155(3): 308—317.
12. Zaja F, Barcellini W, Cantoni S et al. Thrombopoietin receptor agonists for preparing adult patients with immune thrombocytopenia to splenectomy: Results of a retrospective, observational GIMEMA study. *Am J Hematol* 2016; 91(5): E293—E295. DOI: 10.1002/ajh.24341.
13. Меликян А. Л., Пустовая Е. И., Цветаева Н. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология* 2017; 62 (1, прил 1):1—60.

14. Галстян Г. М., Колосова И. В., Кречетова А. В. и др. Эффективность рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII при лечении геморрагического синдрома у больных с тромбоцитопенией. Гематология и трансфузиология 2015; 60(1):4–11.
15. Брико Н. И., Божкова С. А., Брусина Е. Б. и др. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Методические рекомендации. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»). 2022. URL: nasci.ru/?id=102733&download=1&ysclid=ln7qey0ztd770022885.
16. Сомонова О. В., Антух Э. А., Елизарова А. Л. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018; 8:604–609.
17. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41(4): 543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.

**Лечение пациентов
с гематологическими
заболеваниями в отделении
реанимации и интенсивной
терапии**

Глава 27.

Диагностика и лечение септического шока и острой дыхательной недостаточности у пациентов с гематологическими заболеваниями

Сепсис и септический шок

Общие сведения

Сепсис — это угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушенным ответом организма больного на инфекцию. Сепсис нередко осложняет течение заболевания у гематологических пациентов (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1). Так, сепсис регистрируется у 30% онкогематологических больных после проведения курсов химиотерапии и является одной из наиболее частых причин перевода их в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Сепсис является одним из факторов риска смертности у онкогематологических пациентов. Одно из наиболее тяжелых проявлений сепсиса — септический шок, который у этой категории больных является независимым предиктором летального исхода. Септический шок — одна из наиболее частых причин госпитализации в ОРИТ (42%), а также является самой частой причиной смерти. Выживаемость при септическом шоке у больных в состоянии агранулоцитоза, по некоторым данным, составляет всего 27%. Хотя за последнее время выживаемость у онкогематологических пациентов с септическим шоком увеличи-

лась, однако летальность все еще остается высокой и во многом зависит от оснащенности палаты интенсивной терапии, действий персонала при лечении больных с септическим шоком.

Изучение клинических проявлений сепсиса у онкогематологических больных показало, что в 35% случаев его первые симптомы возникают в течение недели до выделения бактерий из крови, причем значительно чаще при сепсисе, обусловленном неферментирующими бактериями (56%) в сравнении с энтеробактериями (26%). У 33% больных гемобластозами лихорадка возникала лишь за сутки до развития септического шока. У онкогематологических больных обычно имеет место снижение содержания IgG и IgM в крови, персистирует нейтропения, что также способствует развитию инфекционных осложнений. Таким образом, необходима настороженность в отношении возможного развития сепсиса у гематологических пациентов, в том числе у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Необходимо подозревать сепсис у каждого пациента с онкогематологическим заболеванием или депрессией кроветворения с фебрильной лихорадкой и даже нормальными показателями маркеров воспаления, начинать или модифицировать таким пациентам антибиотическую терапию как можно раньше. Необходимо активное проведение комплекса диагностических исследований для выявления септического состояния, повторение их, изменение тактики антимикробной терапии при отрицательной динамике состояния у этих больных.

Определение понятия «сепсис» за последние годы претерпело ряд существенных изменений.

В 1991 г. на согласительной конференции Американской коллегии пульмонологов (American College of Chest Physicians — ACCP) и Общества специалистов критической медицины (Society of Critical Care Medicine — SCCM), состоявшейся в Чикаго, было дано определение сепсиса как системной реакции организма на инфекционный очаг («Сепсис-1»). Согласно этой концепции, выделяли синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжелый сепсис, синдром полиорганной дисфункции, септической шок.

В 2001 г. в этом определении был расширен список диагностических критериев, однако определение сепсиса, септического шока и органной дисфункции осталось в основном без изменений («Сепсис-2»).

В январе 2014 г. Европейское общество специалистов интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) и SCCM создали рабочую группу по разработке нового определения сепсиса. Это новое определение сепсиса и его осложнений получило название «Сепсис-3».

«Сепсис-3»: отличительные особенности

1. Системная воспалительная реакция в настоящее время не рассматривается как критерий сепсиса.

Сепсис — это угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушенным ответом организма больного на инфекцию.

2. Системная воспалительная реакция заменена шкалой органной недостаточности qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment).

Новые критерии qSOFA разработаны в качестве быстрого и простого инструмента, позволяющего идентифицировать сепсис в любых условиях. В отличие от SOFA, для шкалы qSOFA не требуются лабораторные тесты.

Положительная шкала qSOFA помогает клиницисту увидеть органную дисфункцию, начать или эскалировать терапию согласно принятым в интенсивной терапии правилам.

Диагноз сепсиса устанавливается при подозрении на инфекцию и положительной qSOFA, то есть ≥ 2 критериев из следующих:

1. Нарушенный ментальный статус (шкала комы Глазго < 15).
2. Систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.
3. Число дыханий ≥ 22 /мин.

3. Шкала органной недостаточности SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) используется в настоящее время для клинической характеристики септических больных.

Шкалы SOFA и qSOFA — «родные братья». Шкала SOFA — «золотой стандарт» для идентификации органной дисфункции у септических больных. SOFA является лучшим предиктором госпитальной летальности, чем системная воспалительная реакция, ≥ 2 баллов по шкале SOFA означает увеличение от 2 до 25 раз риска смертельного исхода. SOFA учитывает 6 различных систем органов, придавая от 1 до 4 баллов для каждой системы. Повышение на 2 балла означает увеличение риска госпитальной летальности.

Таблица 1. Шкала Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)

Системы органов	Баллы			
	1	2	3	4
Дыхание P _a O ₂ /F _I O ₂ , мм рт. ст.	399—300	299—200	199—100	< 100
Коагуляция Тромбоциты, $\times 10^3/\text{мм}^3$	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20—30	33—101	102—204	> 204

Таблица 1 (окончание). Шкала Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)

Системы органов	Баллы			
	1	2	3	4
Сердечно-сосудистая система Артериальная гипотензия	АД ср < 65 мм рт. ст.	Допамин < 5 мкг/кг/мин или добутамин (любая доза)*	Допамин > 5 мкг/кг/мин, или адреналин ≤ 0,1 мкг/кг/мин, или норадrenalин ≤ 0,1 мкг/кг/мин	Допамин > 15 мкг/кг/мин, или адреналин > 0,1 мкг/кг/мин, или норадrenalин > 0,1 мкг/кг/мин
ЦНС Шкала комы Глазго, баллы	3–14	10–12	6–9	< 6
Почки				
Креатинин, ммоль/л (или диурез, мл/сут)	0,11–0,17	0,171–0,299	0,3–0,44 (< 500)	> 0,44 (< 200)
* Применение ≥ 1 ч; дозы в мкг/кг/мин.				

Шкала qSOFA была создана из шкалы SOFA с помощью мультивариантного логистического регрессионного анализа. Положительная шкала SOFA — подозрение на инфекцию плюс наличие ≥ 2 баллов вследствие изменений вышеуказанных параметров.

4. Исключено понятие «тяжелый сепсис». «Сепсис» и «септический шок» — это две оставшиеся категории, поскольку, согласно новому определению, сепсис — это системный ответ на инфекцию, сопровождающийся развитием органной дисфункции. По сути то, что раньше называлось тяжелым сепсисом, стало называться сепсисом, а то, что раньше называли просто «сепсис», отнесено к категории инфекции. Таким образом, сепсис, согласно определению «Сепсис-3», это инфекция, протекающая с органной дисфункцией.

5. Лактат — обязательный критерий септического шока наряду с артериальной гипотензией. Раньше лактат рассматривался как маркер органной дисфункции. В «Сепсис-3» уровень лактата > 2 ммоль/л является обязательным для диагноза септического шока. Для диагноза септического шока у больных должна быть артериальная гипотензия (среднее АД < 65 мм рт. ст.) и уровень лактата > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную волевическую нагрузку.

Эпидемиология сепсиса в гематологической клинике

Наиболее часто выделяемыми из крови микроорганизмами при развитии септического шока у гематологических пациентов являются грамотрицательные палочки — у 47% больных; грамположительные бактерии

выявляются лишь у 3,3% больных; у 6,7% больных из крови одновременно высеваются как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. Фунгемия является причиной септического шока у 10% больных. У 33% больных с септическим шоком патогены в крови не обнаруживаются.

Среди грамотрицательных микроорганизмов септический шок чаще всего вызывают *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, среди грамположительных — *Enterococcus faecalis*, среди грибов — *Candida cruzei*, *Candida tropicalis*, *Aspergillus* spp.

Наиболее частым первичным очагом инфекции при септическом шоке являются легкие (51%), на втором месте — инфекция кровотока (11%), кишечник (некротическая энтеропатия) (8%). У четверти больных, несмотря на тщательное обследование, первичный очаг инфекции не удается верифицировать.

Диагностические критерии сепсиса

Диагностические критерии сепсиса, согласно «Сепсис-3», = подозрение на инфекцию + положительная qSOFA, то есть ≥ 2 критериев из следующих:

1. Нарушенный ментальный статус (шкала комы Глазго < 15).
2. Систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.
3. Число дыханий ≥ 22 /мин.

Септический шок — это сепсис, протекающий с персистирующей артериальной гипотензией, требующей для поддержания среднего АД выше 65 мм рт. ст. применения вазопрессоров, несмотря на адекватную волевическую нагрузку, и с концентрацией сывороточного лактата > 2 ммоль/л (18 мг/дл). При наличии этих критериев смертность превышает 40%.

Под артериальной гипотензией понимается снижение систолического АД < 100 мм рт. ст. либо среднего АД < 65 мм рт. ст. в течение более 1 часа, сохраняющееся несмотря на адекватную инфузионную терапию. Критерием адекватности проводимой инфузионной терапии считается повышение ЦВД до 12 мм рт. ст., нормализация индекса глобального конечно-диастолического объема (ГКДО) по данным транспульмональной термодилуции, то есть > 680 мл/м².

Наличие бактериемии не является обязательным условием для диагностики септического шока. Считают, что больной выведен из состояния септического шока, если в течение суток без введения инотропных или вазопрессорных препаратов и волевической нагрузки систолическое АД стабилизируется на цифрах ≥ 90 мм рт. ст. и исчезают признаки нарушения тканевой перфузии.

Под острой почечной недостаточностью понимают олигурию (диурез $< 0,5$ мл/кг/ч) и/или повышение концентрации креатинина сыворотки $> 0,2$ ммоль/л).

Печеночная дисфункция диагностируется при выявлении гипербилирубинемии > 70 мкмоль/л и/или повышения активности трансаминаз в два раза и более от нормы.

Критерии острой дыхательной недостаточности — тахипноэ (число дыханий в покое > 30 /мин), артериальная гипоксемия ($P_aO_2 < 60$ мм рт. ст.) или гиперкапния ($P_aCO_2 > 50$ мм рт. ст.) при дыхании воздухом, появление обширного двустороннего поражения легких по рентгенологическим данным при отсутствии клинических признаков первичной сердечной недостаточности и хронического заболевания легких.

Выраженность дыхательной недостаточности оценивается у больных по респираторному индексу, вычисляемому по формуле P_aO_2/F_1O_2 , где P_aO_2 — это напряжения кислорода в артериальной крови, а F_1O_2 — процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси, выраженное в долях единицы. В норме этот показатель превышает 350—400 мм рт. ст.

Некротическую энтеропатию диагностируют при появлении метеоризма, болей в животе, диареи при отсутствии признаков острого панкреатита.

Алгоритм действий при поступлении больного в стационар с подозрением на септический шок

1. Взятие крови для микробиологического исследования из периферической вены и/или из центрального катетера в объеме 8—10 мл во флаконы, предназначенные для культивирования аэробных бактерий (BACTEC PLUS Aerobic/F). При наличии у больного установленного центрального венозного катетера в связи с возможным его инфицированием необходимо удалить катетер с последующим посевом его кончика. В обязательном порядке пациенту устанавливается новый центральный венозный катетер под ультразвуковой навигацией.
2. Выполнение посевов (микробиологических/бактериологических исследований) со слизистых прямой кишки, зева и мочи.
3. Определение концентрации маркеров воспаления — сывороточные концентрации прокальцитонина и С-реактивного белка, плазменная концентрация пресепсина. При развитии септического шока концентрация прокальцитонина может оставаться в пределах нормальных значений (запаздывать), так как содержание прокальцито-

нина обычно повышается только через 10—12 часов после развития сепсиса. Поэтому рекомендуется повторно определять концентрацию прокальцитонина через 10—12 часов от развития септического шока. Уровни маркеров воспаления должны определяться в динамике.

4. Выполнение спиральной компьютерной томографии (СКТ) грудной клетки всем пациентам с подозрением на пневмонию, по результатам которой выявляется область наибольшего поражения, выполняется фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (см. ниже раздел «Острая дыхательная недостаточность» и алгоритм обследования больных с ОДН, рис. 1).
5. Выполнение электрокардиографии и трансторакальной эхокардиографии всем пациентам, а также определение концентрации кардиомаркеров (тропонин I, КФК КФК-МБ) для исключения развития септической миокардиальной дисфункции или септического миокардита.
6. Установление артериальной линии для инвазивного мониторинга АД и взятия проб крови для анализа кислотно-щелочного состояния, газов крови у всех пациентов. Устанавливается катетер в а. radialis или а. femoralis. Цель терапии — достижение среднего АД ≥ 65 мм рт. ст., ЦВД 8—12 мм рт. ст., диуреза $> 0,5$ мл/кг/ч, $S_{cv}O_2 \geq 70\%$, индекса ГКДО ≥ 680 мл/м². Индекс ГКДО необходимо оценивать в динамике. Но не надо стремиться к достижению условных норм индекса ГКДО при появлении признаков перегрузки объемом, так как эти условные нормы не всегда отражают волевический статус пациента.
7. При катетеризации сосудов количество тромбоцитов $< 20 \times 10^9$ /л является показанием для трансфузии концентрата тромбоцитов. Процедуры катетеризации сосудов следует выполнять под ультразвуковым контролем. В неотложных ситуациях катетеризация выполняется при любом количестве тромбоцитов.
8. При возникновении подозрения на сепсис должна быть начата эмпирическая антибактериальная терапия с использованием одного или более препаратов, имеющих активность против всех потенциальных патогенов (бактерии и/или грибы) и создающих адекватную концентрацию в предполагаемых источниках сепсиса. Антибактериальная терапия должна быть видоизменена с учетом профиля чувствительности микроорганизма к антибиотикам в наиболее ранние сроки. Модификацию антибактериальной терапии проводят согласно результатам микробиологических исследований.
9. Волевическая нагрузка кристаллоидами — препаратами выбора в инфузионной терапии тяжелого сепсиса и септического шока.

В инфузионной терапии сепсиса и септического шока не рекомендованы препараты гидроксипропилкрахмала. Альбумин человека используется в инфузионной терапии тяжелого сепсиса и септического шока у пациентов, нуждающихся в значительных дозах кристаллоидов. Начальная водная нагрузка должна составлять не менее 30 мл на 1 кг кристаллоидов (часть этой дозы можно заменить на альбумин человека). Для некоторых пациентов требуются большая доза и скорость введения. Начальной целью инфузии является ЦВД 8 мм рт. ст. [12 мм рт. ст. при проведении инвазивной вентиляции легких (ИВЛ)]. Часто инфузия необходима и в дальнейшем. Рекомендуется продолжать инфузию до тех пор, пока продолжается гемодинамическое улучшение (АД, ЧСС, темп диуреза, нормализация повышенного уровня лактата). Рекомендуется значительно уменьшить скорость инфузии, когда увеличение преднагрузки сердца (ЦВД) не приводит к гемодинамическому улучшению (возрастанию сердечного выброса). Таким образом, целевые значения жизненно важных параметров: ЦВД 8—12 мм рт. ст., индекс ГКДО 680 мл/м², среднее АД 65 мм рт. ст., диурез 0,5 мл/кг в час, оксигенация в смешанной венозной крови 70% или в венозной крови из верхней полой вены 65%.

10. Вазопрессорная терапия должна начинаться при сохраняющемся в течение > 1 часа, несмотря на инфузию адекватных объемов жидкости, систолическом АД < 90 мм рт. ст. или среднем АД < 65 мм рт. ст. Увеличение дозы препарата продолжается до достижения целевого среднего АД \geq 65 мм рт. ст. Норэпинефрин — препарат выбора среди вазопрессоров, его начальная доза 0,5—1 мкг/кг/мин. Эпинефрин может использоваться и в качестве второго вазопрессора, и в качестве потенциальной замены норэпинефрина в случае, когда необходим дополнительный вазопрессор для поддержания адекватного артериального давления. Терлипрессин (Реместип) в дозе 1,3 мкг/кг/ч может использоваться совместно с норэпинефрином как для поддержания среднего АД, так и для снижения дозы норэпинефрина. Допамин в качестве альтернативного вазопрессора должен использоваться только у строго определенных групп пациентов (например, у пациентов с низким риском тахиаритмии, у пациентов с брадикардией). Не следует использовать низкие дозы допамина для защиты почек. Инфузия добутамина в дозе до 20 мкг/кг в минуту может быть назначена или добавлена к вазопрессорам в следующих случаях: дисфункция миокарда, выражающаяся в виде роста давления наполнения и низкого сердечного выброса; сохраняющиеся симптомы гипоперфузии несмотря на достигнутый адекватный внутрисосудистый объем и нормальное среднее АД.

11. При развитии септического шока проводится терапия глюкокортикоидами: в первые сутки внутривенно вводится нагрузочная доза 100 мг гидрокортизона в виде болюсной короткой инфузии, а затем начинается круглосуточная инфузия препарата 200 мг/сут в виде внутривенной постоянной суточной инфузии. Гидрокортизон отменяется после прекращения использования вазопрессоров. Не используют гидрокортизон, если волевическая нагрузка и вазопрессорная терапия способны стабилизировать гемодинамику.
12. Препараты крови: показанием для трансфузии эритроцитов является снижение концентрации Hb < 70 г/л (целевой показатель Hb — 70—90 г/л) у взрослых. Не следует использовать эритропоэтин в качестве специфической терапии анемии, связанной с тяжелым сепсисом. Трансфузию тромбоцитов рекомендовано проводить при снижении количества тромбоцитов менее 20×10^9 /л либо при наличии геморрагического синдрома. Свежезамороженная плазма (СЗП) не должна применяться для коррекции лабораторных показателей при отсутствии кровотечения или планируемого инвазивного вмешательства. Трансфузия СЗП осуществляется только при развитии геморрагического синдрома.
13. Нет общих данных по проведению заместительной терапии донорскими иммуноглобулинами. Однако у 67% онкогематологических больных с сепсисом выявляется гуморальный иммунодефицит (снижение содержания одного из классов иммуноглобулинов). У пациентов с сепсисом при выявлении гуморального иммунодефицита необходимо проведение заместительной терапии препаратами IgG в дозе 0,5 г/кг внутривенно. При дефиците иммуноглобулина М используется пентаглобин, обогащенный IgM. Пентаглобин может использоваться также и без выявленного дефицита IgM для лечения септического шока в дозе 5 мг/кг/сут в течение 3 дней в/в в виде непрерывной инфузии.
14. Заместительная почечная терапия. Возможно использование как процедуры гемодиализа, так и гемодиафильтрации. При развитии острой почечной недостаточности может проводиться гемодиализ, хотя предпочтительнее использовать гемодиафильтрацию. При развитии выраженных метаболических нарушений (лактат-ацидоз, электролитные нарушения) методом выбора является круглосуточная гемодиафильтрация.
15. При развитии острой дыхательной недостаточности, некорригируемой с помощью неинвазивных методов респираторной поддержки, больным интубируется трахея и они переводятся на ИВЛ.

Острая дыхательная недостаточность

Легочная патология и возникающая вследствие нее острая дыхательная недостаточность (ОДН) являются частыми осложнениями у гематологических пациентов, в том числе при сепсисе. Однако ОДН может возникнуть на любых этапах гематологического заболевания: в дебюте, при проведении индукционной химиотерапии, на стадии миелотоксического агранулоцитоза и восстановления костномозгового кроветворения, во время ремиссии или поддерживающего лечения, при возникновении рецидива и т. д. ОДН является причиной перевода в реанимационное отделение каждого четвертого пациента с онкогематологическим заболеванием.

Обструктивная ОДН

Обструктивная ОДН выявляется у 5—7% больных гемобластозами и может быть вызвана окклюзией просвета трахеи увеличенными подслизистыми лимфатическими узлами, обструкцией бронхов опухолевыми массами, сдавлением бронхов перибронхиальными лимфатическими узлами или сужением просвета бронхов за счет эндобронхиальной инфильтрации опухолевыми клетками при лимфоме или лейкозе. Так, при лимфоме Ходжкина до начала лечения в отсутствие ОДН функциональные легочные тесты почти в половине случаев обнаруживают нарушение проходимости дыхательных путей, которое проявляется во время вдоха; при этом при КТ умеренная или тяжелая деформация трахеи выявляется лишь у трети больных. Даже при отсутствии сужения просвета дыхательных путей опухолевыми массами окружающие трахею лимфатические узлы делают ее стенки более ригидными, что не позволяет ей расширяться при отрицательном внутригрудном давлении во время вдоха и замедляет тем самым скорость потока воздуха. Другими причинами обструктивной ОДН у больных с гемобластозами являются воспалительный процесс мягких тканей лица и шеи (нома), обструкция трахеи и главных бронхов аспергиллезной мицетомой, закупорка гортани при кандидозном поражении надгортанника, гематома в полости ротоглотки или гортани.

Паренхиматозная ОДН

Паренхиматозные поражения легких являются основной причиной ОДН. Эта форма дыхательной недостаточности выявляется у 93—95% больных с гемобластозами. Поражение легких при гематологических заболеваниях может носить как инфекционный (пневмонии различной этиологии; см. гл. «Поражения легких при гематологических заболеваниях»), так и неинфекционный характер.

Неинфекционные поражения легких

Опухолевые поражения легких встречаются значительно чаще, чем диагностируются прижизненно. По данным гистологических исследований, частота лейкоэмических поражений легких колеблется от 8% до 77%. Выделяют паренхиматозные поражения, к которым относят лейкоэмическую инфильтрацию интерстиция, и непаренхиматозные поражения, то есть инфильтрацию бронхов, сосудов и плевры, внутрисосудистые скопления лейкоэмических клеток (лейкостазы). Развитие ОДН до начала химиотерапии, а также наличие большого количества бластных клеток в крови косвенно может свидетельствовать о диффузной лейкоэмической инфильтрации легких. Так, на аутопсии при остром миелобластном лейкозе, когда количество лейкоцитов больше $100 \times 10^9/\text{л}$, лейкоэмические поражения в легких выявляются в 35% случаев. При миеломной болезни в легких нередко обнаруживаются плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани, скопление парапротеина, отложение амилоида в альвеолах и межальвеолярных перегородках, кальцификация легких, выпот в плевральных полостях. При поражении легких лимфомой в легочной ткани может быть найдена клональная В-клеточная пролиферация.

Массивный клеточный цитоллиз (синдром лизиса опухоли) является причиной ОДН у больных с гемобластомами в 4,4% случаев. Цитолитический синдром развивается вследствие быстрого массивного распада опухолевых клеток под действием химиотерапии. При описании этого синдрома основное внимание уделяется острой почечной недостаточности, гиперкалиемии и гиперурикемии, меньше известно о поражении легких, в то время как при распаде опухолевых клеток выделяется большое количество биологически активных веществ, повышающих проницаемость мембран капилляров в легочной ткани.

Дифференцировочный синдром (ранее — ретиноидный синдром) — см. гл. «Поражения легких при гематологических заболеваниях».

Неинфекционные поражения легких после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток — см. гл. «Поражения легких при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» в книге «Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток».

Выделяется ряд отличительных черт паренхиматозной ОДН при гематологических заболеваниях:

1. **Полиэтиологичность.** Причинами ОДН могут быть поражения легких как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Более чем у 50% гематологических пациентов поражения легких, приводящие к ОДН, обусловлены сразу несколькими причинами. Выделение той или иной этиологии поражения легких нередко носит условный характер.

2. **Однообразие и гетерогенность клинических проявлений.** В основе поражений легких лежат различные патологические процессы, зачастую при этом имеющие внешне схожие проявления. С другой стороны, поражения легких, вызванные одной и той же причиной, у гематологических пациентов с различной степенью и формой иммуносупрессии могут протекать по-разному.
3. **Тяжесть состояния.** Легочная патология при гематологических заболеваниях протекает тяжело — средняя сумма баллов по шкале АРАСНЕ II у этой категории пациентов при ОДН равна 23, а на основании отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (P_aO_2/F_1O_2) большинству из этих больных можно поставить диагноз острого респираторного дистресс-синдрома.
4. **Частое сочетание легочной патологии с поражениями других органов и систем.** Острая почечная недостаточность выявляется при ОДН у 42,5% гематологических пациентов, печеночная дисфункция — у 35%, левожелудочковая недостаточность — у 25%, нарушения сознания — у 25%.
5. **Скоротечность.** От первых симптомов поражения легких до возникновения ОДН, требующей ИВЛ, проходит от нескольких часов до нескольких дней. При неблагоприятном исходе пациенты погибают в течение первой недели. Вследствие быстроты, с которой развивается легочная патология, необходимо обследовать гематологических пациентов в сжатые сроки, чтобы успеть начать эффективную этиотропную терапию.

Подробнее о диагностике патологии легких у гематологических пациентов см. гл. «Поражения легких при гематологических заболеваниях».

Исследование жидкости БАЛ является важным этапом диагностики поражения легких, однако, несмотря на весь комплекс исследований, в ряде случаев выявить этиологию поражения легких не удастся, и иногда приходится прибегать к биопсии легкого.

Биопсия легкого

Если проведенное исследование не выявило причины поражения легких, диагноз может быть поставлен с помощью биопсии легкого. Результаты, полученные при биопсии, можно разделить на специфические, по которым устанавливается причина поражения легких, и неспецифические — изменения, отражающие различные стадии острого повреждения легких, по которым нельзя установить его этиологию: воспалительные изменения, фиброз, гиалиноз, хроническая пневмония и т. д.

Может быть выполнена трансбронхиальная, торакоскопическая либо открытая биопсия легкого. Трансбронхиальная биопсия — наименее инвазивный метод получения легочной ткани. Однако число больных в гематологической клинике, которым может быть выполнена трансбронхиальная биопсия, невелико из-за высокой частоты осложнений, возникающих при выполнении биопсии, наиболее серьезными из которых являются пневмоторакс и кровотечение. Трансбронхиальная биопсия противопоказана больным с тромбоцитопенией, ДВС-синдромом, легочной гипертензией, уремией, глубокой анемией и больным, находящимся на ИВЛ. Точность диагностики при трансбронхиальной биопсии составляет лишь 26%. Поэтому трансбронхиальная биопсия проводится лишь у ограниченного круга больных, и ее отрицательный результат не позволяет полностью исключить причину поражения легких.

Открытую биопсию легкого называют золотым стандартом диагностики легочной патологии. В качестве альтернативы открытой биопсии применяется торакоскопическая биопсия легкого. Эта процедура значительно менее травматична, чем открытая биопсия, и в то же время позволяет получить ткань легкого под визуальным контролем. Торакоскопическую биопсию невозможно выполнить при массивном спаечном процессе в плевральной полости, ее проведению мешает также выраженная эмфизема. Для выполнения торакоскопической биопсии биоптируемые участки должны быть доступны.

Биопсия легкого позволяет получить дополнительную информацию об этиологии поражения легких в 73% случаев. Среди видов патологии, дополнительно выявляемых при биопсии легкого, — вирусные, пневмоцистные, грибковые пневмонии, интерстициальный легочный фиброз, опухоли.

После биопсии легкого модификация терапии проводится у 7—77% больных с гемобластозами, однако улучшение состояния в результате этого отмечалось лишь у 18—39% больных.

Таким образом, биопсия легкого может решить диагностические проблемы лишь при соблюдении ряда условий:

- биопсия должна проводиться после выполнения всего комплекса менее инвазивных методов обследования, включая бронхоскопию с БАЛ, и попыток эмпирической терапии предполагаемой причины поражения легких;
- эмпирическая терапия не должна быть длительной, а биопсия легкого не должна рассматриваться как крайняя мера, выполняемая лишь при ухудшении состояния пациента, ее необходимо проводить до развития ОДН;

- исследование полученного биопсийного материала должно включать в себя кроме цитологического и гистологического (при необходимости иммуногистохимического) исследований также поиск всех вероятных возбудителей микробиологическими, молекулярно-биологическими и др. методами исследований.

Лечение острых паренхиматозных повреждений легких

Лечение ОДН заключается в решении двух тесно взаимосвязанных задач: устранение повреждающего фактора и компенсация ОДН. Первая задача решается посредством этиотропной терапии, вторая — с помощью оксигенотерапии или респираторной поддержки.

Антибактериальная терапия пневмонией основывается на выявленном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам.

В связи со скоротечным течением поражения легких при цитомегаловирусной инфекции у гематологических пациентов **обнаружение цитомегаловируса** в лаважной жидкости должно рассматриваться как проявление цитомегаловирусной пневмонии и служить показанием для начала противовирусной терапии. У больных с поражением легких *без ОДН* (за исключением пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которые также относятся к группе высокого риска) может быть предпринята попытка лечения других причин легочной патологии и лишь при неэффективности последней назначают противовирусную терапию.

При развитии **дифференцировочного синдрома** назначают дексаметазон по схеме. **Специфические опухолевые поражения легких у пациентов с гемобластозами** являются показанием к незамедлительному началу противоопухолевой терапии. При ОДН, вызванной **цитолитическим синдромом**, продолжают начатую ранее химиотерапию и одновременно принимают меры для профилактики других осложнений, вызываемых цитолизом (гиперурикемии, острой почечной недостаточности и т. д.): водная нагрузка, подщелачивание, назначение аллопуринола, проведение плазмафереза, цитафереза. Разрешение патологии легких наблюдается, как правило, одновременно со снижением количества лейкоцитов крови и развитием миелотоксического агранулоцитоза. При интерстициальном легочном фиброзе и облитерирующем бронхиолите назначают глюкокортикоиды, усиливают иммуносупрессивную терапию, если данное осложнение возникло при обострении реакции «трансплантат против хозяина».

Респираторная терапия острой дыхательной недостаточности

Стратегическим принципом терапии ОДН при заболеваниях системы крови является этапность лечения: оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ.

Лечение ОДН целесообразно начинать с оксигенотерапии через носовой катетер либо маску либо с помощью высокопоточного кислорода. При ее неэффективности начинают респираторную поддержку с помощью респиратора для неинвазивной вентиляции легких и лишь в случае неэффективности последней переводят больного на ИВЛ.

Неинвазивная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

Неинвазивную вентиляцию легких необходимо рассматривать как первый этап респираторной поддержки при ОДН у гематологических пациентов. Показанием к неинвазивной вентиляции является гипоксемия ($P_aO_2 < 60$ мм рт. ст.), сохраняющаяся при ингаляции дыхательной смеси с $F_I O_2$ более 50%. По сравнению с оксигенотерапией, проводимой с помощью маски Вентури, неинвазивная вентиляция — более эффективный метод респираторной поддержки. Этот метод обеспечивает рекрутирование неаэрируемых альвеол и раздувание зон микроателектазов, в результате чего улучшаются вентиляционно-перфузионные отношения, повышается легочный комплайнс, уменьшается работа дыхательных мышц.

Неинвазивная вентиляция легких позволяет избежать интубации трахеи у гематологических пациентов и ОДН в 41% случаев. Именно с использованием неинвазивной вентиляции легких связаны успехи респираторной поддержки у онкогематологических пациентов.

К побочным эффектам неинвазивной вентиляции легких относятся мацерация кожи, гематомы на переносице, а при тромбоцитопении — также носовые кровотечения и геморрагический стоматит. Основными причинами неэффективности неинвазивной вентиляции у этих больных являются нарастание тяжести ОДН и нарушения сознания различного генеза (вследствие энцефалита, нейтролейкемии, кровоизлияния в головной мозг).

Искусственная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

ИВЛ была и остается основным методом лечения тяжелой ОДН при заболеваниях системы крови. Проведение ИВЛ позволяет не только компенсировать ОДН у большинства больных, но и выполнять ряд лечебных и диагностических процедур (химиотерапия, бронхоскопия с БАЛ, биопсия легкого и т. д.).

Первым шагом при проведении ИВЛ является обеспечение доступа к дыхательным путям пациента, то есть обеспечение эндотрахеального доступа. Основные проблемы, возникающие при этом у пациентов с заболеваниями системы крови, связаны с нарушением проходимости дыхательных путей вследствие геморрагического синдрома, воспалительных изменений и отека мягких тканей или сдавления дыхательных путей опухолевым конгломератом. В этой связи следует подчеркнуть важность выбора рациональной тактики при заведомо сложной интубации. При показаниях к экстренному переводу этих больных на ИВЛ выполняется оротрахеальная интубация. При невозможности по каким-либо причинам выполнить прямую ларингоскопию проводится интубация по фибробронхоскопу под местной анестезией при сохраненном сознании. При интубации этих больных в условиях общей анестезии с миорелаксацией велика опасность того, что не удастся добиться адекватной вентиляции с помощью маски и провести прямую ларингоскопию. При невозможности выполнить прямую ларингоскопию либо интубацию по фибробронхоскопу может быть произведена трахеостомия под местной анестезией.

После интубации трахеи лишь у 15% гематологических пациентов не обнаруживается повреждений в дыхательных путях. Геморрагический трахеобронхит, кровоизлияния в слизистую и мягкие ткани трахеи и бронхов являются наиболее частыми клиническими и морфологическими формами поражения трахеобронхиального дерева: кровоизлияния в слизистую трахеи и бронхов встречаются у 67% пациентов. Тяжесть геморрагического трахеобронхита определяется не столько общим геморрагическим синдромом, сколько выраженностью местного воспаления в трахеобронхиальном дереве. В этих условиях оптимальным способом присоединения респиратора к дыхательным путям пациента является ранняя трахеостомия, выполняемая в течение первых трех суток после перевода больного на ИВЛ.

Трахеостомия — оптимальный метод обеспечения проходимости дыхательных путей при длительной ИВЛ. По сравнению с трансларингеальной интубацией она лучше переносится больными, позволяет уменьшить сопротивление дыхательных путей и объем мертвого пространства, облегчить туалет дыхательных путей, избежать травмы голосовых связок.

Обязательное условие респираторной терапии ОДН, особенно при наличии геморрагического синдрома, — ежедневные санационные бронхоскопии.

Прогноз при острой дыхательной недостаточности

Прогноз при ОДН гематологических пациентов зависит от характера поражения легких и выраженности нарушения их функции. Общая выживаемость больных с ОДН в палате интенсивной терапии составляет 51%, но она существенно различается в зависимости от выраженности ОДН и вида респираторной поддержки. Выживаемость пациентов, которым проводилась только оксигенотерапия, составляет 82%. Относительно высокая выживаемость (41%) достигнута среди пациентов, которым проводилась эффективная респираторная поддержка с помощью неинвазивной вентиляции легких. В то же время, несмотря на применение современных респираторов, пока не удалось добиться увеличения выживаемости пациентов, которым проводилась ИВЛ (в настоящее время этот показатель не превышает 15%).

Помимо тяжести поражения легких неблагоприятными прогностическими факторами при ОДН у больных с гемобластозами являются: а) длительно сохраняющаяся нейтропения; б) поражение нескольких органов и систем; в) резистентность гемобластоза к химиотерапии; г) сочетание ОДН с септическим шоком, ОПН.

Исход лечения ОДН во многом зависит от этиотропной терапии: при эмпирической терапии он будет хуже, чем при этиотропной, а выживаемость больных даже при одинаковых режимах ИВЛ будет отличаться в зависимости от поражения легких (бактериальные, вирусные и т. д.). Так, у гематологических пациентов смертность при ОДН установленной этиологии почти в два раза ниже, чем при ОДН невыясненной этиологии.

При интерстициальном легочном фиброзе и опухолевых поражениях легких прогноз чаще неблагоприятный, и значительно лучше — при пневмониях, дифференцировочном и цитолитическом синдромах. Улучшить результаты интенсивной терапии при поражениях легких позволяют точная диагностика, переход от эмпирической к этиотропной терапии, перевод больного в палату интенсивной терапии, мониторинг сердечной, почечной и дыхательной функций, протезирование нарушенных функций органов и систем (ИВЛ, гемодиализ, инотропная терапия и т. д.).

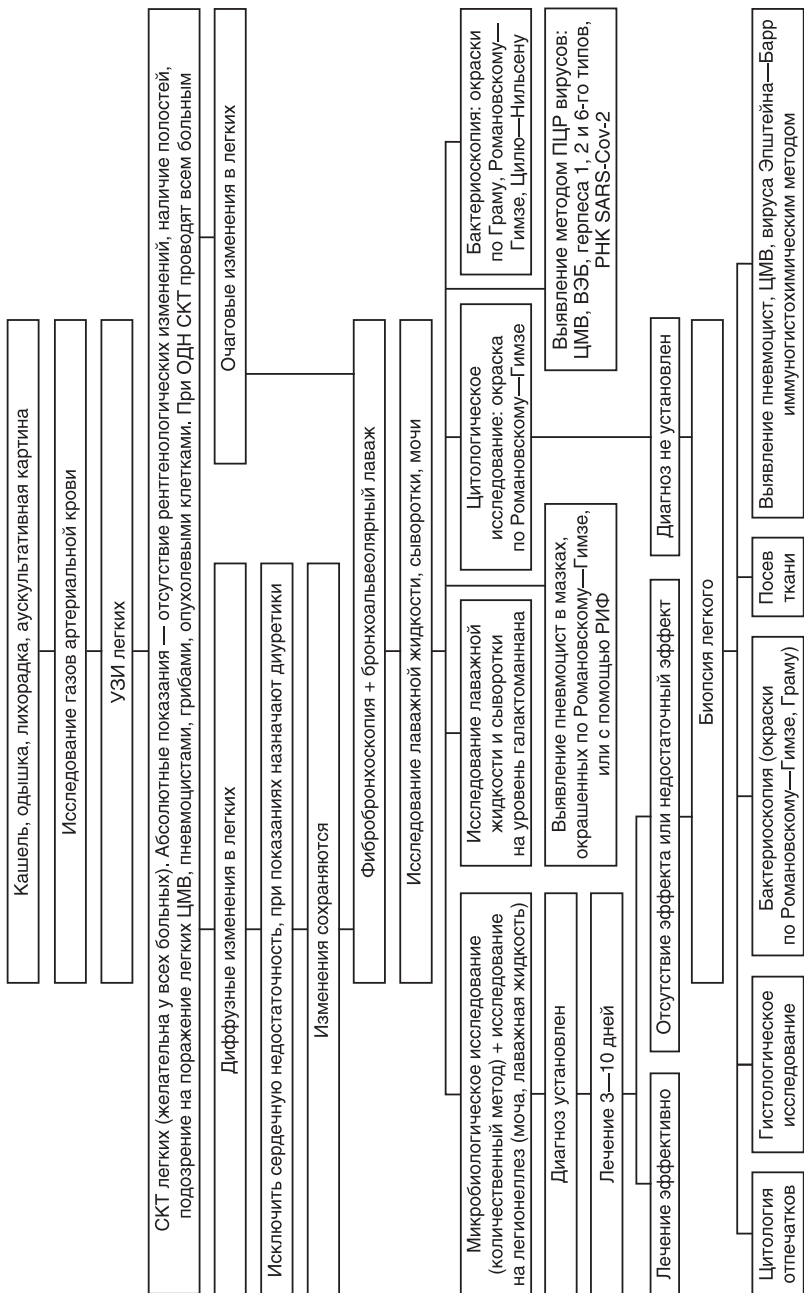


Рисунок 1. Алгоритм обследования больных с ОДН, ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РИФ — реакция иммунофлюоресценции; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЦМВ — цитомегаловирус.

Литература

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29(4):530—538.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):801—810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39(2):165—228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
4. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707—710.
5. Torres V, Azevedo L, Silva U et al. Sepsis-associated outcomes in critically ill patients with malignancies. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:1185—1192.
6. Zuber B, Tran TC, Aegerter P et al. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med* 2012; 40(1):55—62.
7. Галстян Г. М. Септический шок и острая дыхательная недостаточность в гематологической клинике: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
8. Городецкий В. М., Шулуток Е. М., Галстян Г. М. Рождение и современное состояние реанимационной гематологии. *Гематология и трансфузиология* 2001; 3:59—64.
9. Vander NJ, Sorhage F, Bach AM et al. Abnormal flow volume loops in patients with intrathoracic Hodgkin's disease. *Chest* 2000; 117:1256—1261.
10. Adachi H, Saito I, Horiuchi M et al. Infection of human lung fibroblasts with Epstein-Barr virus causes increased IL-1 beta and bFGF production. *Exp Lung Res* 2001; 27:157—171.
11. Tamm M, Traenkle P, Grilli B et al. Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Chest* 2001; 119:838—843.
12. Lyytikäinen O, Ruutu T, Volin L et al. Late onset of *Pneumocystis carinii* pneumonia following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:1057—1059.
13. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000; 95:90—95.
14. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001; 29:519—525.
15. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* 2002; 28:1294—1300.
16. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the

- intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 2003; 31:104–112.
17. Gruson D, Hilbert G, Bebear C et al. Early infection complications after bone marrow transplantation requiring ICU admission. *Hematol Cell Ther* 1998; 40:269–274.

Глава 28.

Поражения легких при гематологических заболеваниях

Общие сведения

Легочные поражения регистрируют у 40—60% гематологических пациентов (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1) [1]. Поражения легких могут возникнуть на любых этапах диагностики, наблюдения и лечения заболевания системы крови: являться проявлением самого заболевания, определяться в дебюте заболевания, особенно у пациентов с лейкозами и лимфомами при проведении индукции ремиссии, на стадии миелотоксического агранулоцитоза и восстановления костномозгового кроветворения, в ремиссии, во время поддерживающего лечения, при возникновении рецидива, при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Поражения легких у гематологических пациентов могут носить как инфекционный, так и неинфекционный характер [2].

К инфекционным поражениям легких предрасполагает целый ряд факторов: длительное пребывание на стационарном лечении, иммунокомпрометированный статус, обусловленный как заболеванием системы крови, так и проводимой химиотерапией, нейтропения как вследствие основного заболевания, так и в результате проводимой химиотерапии, лучевой терапии, применения глюкокортикоидных гормонов.

Химиотерапия и лучевая терапия, наряду с уменьшением количества нейтрофилов, нарушают хемотаксическую и фагоцитарную активность клеток; глюкокортикоидные гормоны препятствуют аккумуляции нейтрофилов в очаге воспаления, снижают их хемотаксические свойства. Риск инфекции резко повышается при агранулоцитозе (количество нейтрофилов крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). В 1966 г. Vodey et al. [3] установили роль нейтропении как главного дефекта противинфекционной защиты. Они показали, что при уменьшении количества нейтрофилов менее $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ частота тяжелых инфекций, продолжительность периода лихорадки и длительность антибиотической терапии возрастают. Длительность агранулоцитоза свыше 10 дней является «пороговым» значением для большинства инфекций [3, 4]. Если количество нейтрофилов остается менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 5 недель, то распространенность инфекционных осложнений приближается к 100% [5]. Риск возникновения инфекционных осложнений значительно выше, если количество нейтрофилов уменьшается быстро, в отличие от ситуации, когда оно уменьшается постепенно. Нейтропения, как правило, ассоциируется с инфекцией, вызываемой грамотрицательными палочками и грамположительными кокками. При нейтропении длительностью более 10 дней значительно повышается риск инвазивных микозов. Риск аспергиллеза повышается при нейтропении каждый день на 1% в течение первых 3 недель, затем при продолжающейся нейтропении — каждый день на 4%. Периодом наибольшего риска присоединения инфекции является нейтропения длительностью более 20 дней [6].

За гуморальное звено иммунитета отвечают В-клетки. Уменьшение их количества и нарушение функции при лимфопролиферативных заболеваниях, множественной миеломе, иммунохимиотерапии предрасполагают к инфекции инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*) [7].

Т-клетки отвечают за клеточный иммунитет и играют ключевую роль в регуляции взаимодействия моноцитов-макрофагов, внутриклеточной элиминации бактерий. Функция Т-клеток нарушается у пациентов с лимфомами, Т-клеточным лейкозом, при проведении терапии циклофосфамидом, азатиоприном, флударабином, кладрибином, глюкокортикоидными гормонами, циклоспорином, алемтузумабом и др. Нарушение функции Т-клеток предрасполагает к аспергиллезу, пневмоцистозу, вирусным поражениям, нокардиозу [7].

Факторами риска, повышающими вероятность инфицирования и развития пневмонии, являются повреждения кожи и слизистых оболочек ротоглотки и других отделов желудочно-кишечного тракта, которые возникают на фоне нейтропении. Мукозит и некротическая энте-

ропатия, развившиеся вследствие химиотерапии, могут способствовать аспирации содержимого ротоглотки и транслокации бактерий через поврежденную слизистую кишечника. Колонизация слизистой ротоглотки *Streptococcus pneumoniae*, анаэробами, реже *Haemophilus influenzae* характерна для здоровых людей. Колонизация слизистой ротоглотки грамотрицательными бактериями, и прежде всего *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., у здоровых людей встречается крайне редко. Вероятность орофарингеальной колонизации грамотрицательными бактериями возрастает по мере увеличения длительности пребывания в стационаре и возрастания тяжести заболевания. При этом риск развития нозокомиальной пневмонии у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей грамотрицательными бактериями возрастает в 7,5—10 раз. Попадание возбудителя в стерильные отделы респираторного тракта возможно при микроаспирации ротоглоточно-го секрета, которое в норме отмечается у 45% здоровых людей [8].

У части пациентов с заболеваниями системы крови с диагностической и/или лечебной целью выполняют спленэктомию. Одна из важнейших функций селезенки — механическая фильтрация: крупные частицы, бактерии, иммунные комплексы не способны проникать через фенестрированный эндотелий ее синусов, что предотвращает возврат их в циркуляцию. Селезеночный фильтр важен также для клиренса внутриэритроцитарных паразитов (например, плазмодиев), поскольку он задерживает инфицированные эритроциты. Медленный кровоток в селезенке позволяет макрофагам осуществлять фагоцитоз отфильтрованного материала. Селезенка не только сама продуцирует опсонины, но и удаляет микроорганизмы, которые имеют капсулу и плохо опсонизируются, в частности пневмококки. После спленэктомии риск инфекционных осложнений повышается в несколько раз [9].

Сведения об эпидемиологии пневмоний у онкогематологических пациентов крайне противоречивы. Частота выявления пневмонии у них в период нейтропении после химиотерапии колеблется от 4,5—7,8% [10, 11] до 14—30% [12, 13]. Подобный диссонанс объясняется разными подходами к диагностике пневмоний. Низкая частота пневмонии у больных с нейтропенией была установлена в работах Kolbe et al. [10] и Meyer et al. [11], в которых инфильтративные изменения в легких диагностировали по данным рентгенографии, а в исследованиях [13], в которых диагноз устанавливали по данным компьютерной томографии (КТ), их частота оказалась значительно выше.

Неинфекционные поражения легких могут возникнуть вследствие лейкозной инфильтрации легких в дебюте заболевания, дифференцировочного синдрома (полностью транс-ретиноевая кислота и триок-

сид мышьяка), синдрома лизиса опухоли (венетоклакс), кровоизлияния в легочную ткань или тромбоэмболии (острый промиелоцитарный лейкоз), при проведении инфузионной-трансфузионной терапии возможно развитие трансфузионно-ассоциированного острого повреждения легких (TRALI, от англ. — transfusion-related acute lung injury), трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки (ТАСО — transfusion-associated circulatory overload). Поражение легких также вызывают химиопрепараты (блеомицин, гемцитабин, циклофосфамид и др.), ингибиторы контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб) — аутоиммунные пневмониты. У реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) на этапах трансплантации возникают поражения легких различного генеза — синдром приживления трансплантата, синдром идиопатической интерстициальной пневмонии, диффузные альвеолярные кровоизлияния, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, облитерирующий бронхиолит, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание и другие.

Обследование гематологических пациентов с поражениями легких

Анамнез, осмотр, физикальное обследование

Жалобы больного часто даже при выраженном поражении легких скудные. Нередко первыми симптомами легочного поражения являются высокая лихорадка и одышка. Кашель может быть с мокротой, но чаще сухой, при вовлечении в процесс плевры могут беспокоить боли при дыхании. Сбор анамнеза имеет важное, а иногда и решающее значение, поскольку он может предопределить не только объем обследования, но и лечебную тактику. Если легочная патология развивается в дебюте или при рецидиве опухолевого заболевания системы крови, сочетается с большим количеством бластных клеток в периферической крови, гиперлейкоцитозом, то велика вероятность специфического поражения легких опухолевым заболеванием системы крови. У пациентов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию препаратами, подавляющими Т-клеточный иммунитет (циклоспорин, глюкокортикоиды, флударабин и т. д.), велик риск развития цитомегаловирусной (ЦМВ) и/или пневмоцистной пневмоний. При появлении поражения легких в период миелотоксического агранулоцитоза вероятна бактериальная и/или грибковая пневмония. При лечении острого промиелоцитарного лейкоза препаратами полностью транс-ретиноевой

кислоты и/или мышьяка может возникнуть поражение легких в рамках дифференцировочного синдрома и т. д.

Данные физикального обследования могут быть при легочном поражении скудными, особенно у больных, находящихся в состоянии агранулоцитоза. При перкуссии может определяться притупление перкуторного звука, при аускультации не всегда выслушиваются влажные хрипы, крепитация, иногда массивное поражение легких проявляется лишь ослабленным дыханием.

Исследование газов артериальной крови

Исследование выполняют при появлении признаков гипоксемии, дыхательной недостаточности. С этой целью может быть произведена пункция лучевой, при невозможности пункции лучевой — бедренной артерии тонкой иглой (26G). Однократная пункция артерии является безопасной процедурой даже у больных с выраженным геморрагическим синдромом и не требует специальной трансфузионной подготовки [14]. Наложение тугой давящей повязки в течение 20—30 минут обеспечивает достаточный гемостаз. Исследование газов артериальной крови не подменяет пульсоксиметрия. Получаемые с помощью последней данные о насыщении в артериальной крови гемоглобина кислородом (SpO_2) необходимо интерпретировать обязательно с учетом кислотно-щелочного состояния крови, температуры, избытка или дефицита буферных оснований, поскольку при изменении любого из этих параметров происходит сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина. Кроме того, метаболический ацидоз может привести к развитию одышки и компенсаторной гипокапнии. Причинами метаболического ацидоза, возникающего в процессе лечения, могут быть гипергликемия, дистальный канальцевый ацидоз, острая почечная недостаточность, а также расстройство периферической микроциркуляции вследствие септического шока, гиповолемического шока, при остром панкреатите и т. д. При метаболическом алкалозе (например, при гипокалиемическом гипохлоремическом алкалозе, при алкалозе, вызванном печеночной недостаточностью, и т. д.) даже при наличии гипоксемии тахипноэ может отсутствовать, развиваются брадипноэ и компенсаторная гиперкапния. У пациентов с облитерирующим бронхиолитом может развиваться гиперкапническая дыхательная недостаточность, при этом, по данным пульсоксиметрии, насыщение гемоглобина крови кислородом может оставаться нормальным, кожные покровы — розовые, гиперкапния может достигнуть критических значений, приводящих к потере сознания.

Исследование показателей легочной вентиляции и резервов дыхания

Исследование показателей легочной вентиляции и резервов дыхания — наиболее простой метод, позволяющий оценить функциональную способность легких. Прогрессирующее снижение максимальной вентиляции легких и приближение ее к величине минутного объема дыхания свидетельствует о наступающей декомпенсации дыхания. Важное значение исследование функции внешнего дыхания играет в диагностике и дифференциальной диагностике облитерирующего бронхолита и облитерирующего бронхолита с организуемой пневмонией, при которых уже на ранних стадиях заболевания выявляют нарушения вентиляции по обструктивному типу, а при последнем осложнении, наряду с обструктивными нарушениями, выявляют нарушения и по рестриктивному типу.

Рентгенологическое исследование легких

Рентгенография легких имеет ограниченное значение в диагностике поражений легких у гематологических пациентов. Рентгенологически бактериальные пневмонические очаги имеют вид множественных полиморфных инфильтративных теней, локализующихся преимущественно в нижних долях. При пневмониях, вызванных синегнойной палочкой, нередко встречается абсцедирование, образование полостей. Рентгенологическая картина легких при инвазивном аспергиллезе неспецифична. На рентгенограммах могут выявляться изменения от отдельных очаговых теней до инфильтратов треугольной формы, напоминающих картину при инфаркте легкого. Часто на первых этапах развития инфекции при рентгенологическом исследовании очаговые поражения обнаружить не удастся. Рентгенологические изменения в легких при пневмоцистной пневмонии не носят специфического характера. До 40% больных могут иметь в начале заболевания нормальную рентгенологическую картину легких [15]. При пневмоцистной пневмонии, развившейся после ТГСК, у 15% больных рентгенографическая картина легких была нормальной, а у 58% выявлялись билатеральные инфильтраты [16]. Диффузные инфильтраты в обоих легких, распространяющиеся к периферии, обычно квалифицируют как интерстициальные. Раннее вовлечение в патологический процесс ацинусов создает на рентгенограммах картину так называемой воздушной бронхограммы, что также может быть истолковано как интерстициальное поражение, однако в дальнейшем на рентгенограммах выявляется преимущественно паренхиматозная природа пневмонии. Таким образом, пневмоцистная пневмония представляет собой сочетание аль-

веоларных и интерстициальных изменений. Могут быть обнаружены асимметричные или преимущественно верхнедолевые инфильтраты, увеличенные лимфатические узлы, кисты в легких, пневмоторакс, плевральный выпот, абсцессы. Вирусная пневмония, вызванная ЦМВ, вирусом герпеса 6-го типа, рентгенологически характеризуется двусторонними интерстициальными инфильтратами, появляющимися на периферии нижних долей легких, а затем распространяющимися центрально. Иногда встречаются очаговые инфильтративные изменения.

В то же время у 18% больных с лейкопенией в первые дни развития пневмонии рентгенологически изменения в легких не обнаруживаются [17]. Особенно велика опасность ошибочного рентгенологического заключения при неинфекционных поражениях легких, когда имеется преимущественно интерстициальное поражение легочной ткани. При сравнении рентгенологического заключения с данными аутопсии при лейкомических повреждениях легких полное совпадение диагнозов обнаружено лишь в 2,9% случаев, частичное — в 58,8%, расхождение — в 38% случаев [18]. Именно поэтому в рекомендации Европейской конференции по инфекции при лейкозах (European Conference on Infections in Leukaemia — ECIL) [19] указано, что нельзя ограничиваться рентгенографией при фебрильной нейтропении. КТ выявляет поражение легких > 50% больных с нейтропенией и нормальной рентгенограммой.

Компьютерная томография

КТ легких является основным методом лучевой диагностики заболеваний легких. В настоящее время из-за ее значительно большей информативности в большинстве случаев гематологическим пациентам сразу выполняется КТ легких без предварительной рентгенографии. КТ позволяет выявить легочную патологию на несколько дней раньше, чем традиционная рентгенография [17]. Желательно выполнять КТ всем гематологическим пациентам с поражениями легких. Она заметно улучшает выявление тонких морфологических изменений легких: утолщение плевры, уплотнение перибронховаскулярного и парасептального интерстиция, внутридольковые буллы и другие изменения вторичной легочной дольки, которые не визуализируются на обычных рентгенограммах. В ряде случаев у больных с лейкозной инфильтрацией легких, даже при наличии артериальной гипоксемии, рентгенография не выявляет существенных изменений в легочной ткани, тогда как при КТ определяется снижение прозрачности легочных полей за счет сосудистых элементов легочного рисунка и мелких очаговых образований инфильтративного характера, сливающихся в сплошные поля сниженной прозрачности.

КТ позволяет значительно лучше, чем рентгенография, диагностировать грибковую инвазию легких. При этом вначале выявляются небольшие очаги уплотнения и/или треугольной формы инфильтраты, обращенные основанием к плевре и окруженные зоной «матового стекла» по периферии. Может быть только один очаг в легочной ткани, но чаще их несколько. В последующем в очагах могут образовываться полости и появляться симптом «серпа». Подобное часто происходит при восстановлении количества гранулоцитов. Обнаружение периферической зоны «матового стекла» («ореол») около очага или симптом «серпа» относятся к признакам, высокоспецифичным для инвазивного микоза легких. Подобные проявления могут быть вызваны грибами рода *Aspergillus*, *Mucor*, *Trichosporon*, *Blastoschizomyces*, *Fusarium*. КТ легких позволяет локализовать участки наибольшего поражения легочной ткани для проведения бронхоскопии и биопсии легкого.

Ультразвуковое исследование легких

Одним из доступных методов диагностики легочного поражения является ультразвуковое исследование (УЗИ) легких. Выполнение УЗИ легких занимает около 3 минут, оно может выполняться повторно, использоваться для контроля терапии. Метод может быть применен как для быстрого, «прикроватного» обследования, так и для повторных исследований, в особенности пациентов, которым по каким-либо причинам не может быть выполнено рентгенологическое обследование (невозможность транспортировать пациента в кабинет КТ, беременные с поражениями легких и др.). При патологических процессах (отек, консолидация и т. д.) содержание воздуха в альвеолах уменьшается и создается необходимое акустическое сопротивление, позволяющее отражать ультразвуковые лучи. Последние формируют изображение на ультразвуковом аппарате. Для получения оптимального изображения объектов на разной глубине в грудной полости лучше иметь датчики с различным набором частот: микроконвексный низко- и среднечастотный датчик 3—6 МГц для общего обзора и линейный высокочастотный 7—10 МГц для визуализации поверхностных структур.

Техника проведения ультразвукового исследования

УЗИ легких можно выполнять в любом положении тела. Грудную клетку делят на 8 регионов. Верхний и нижний регионы на передней поверхности грудной клетки и верхний и нижний регионы латеральной поверхности грудной клетки с каждой стороны. Датчик устанавливают перпендикулярно грудной клетке в межреберном промежутке. Метка датчика располагается по направлению к голове, краниально (рис. 1).

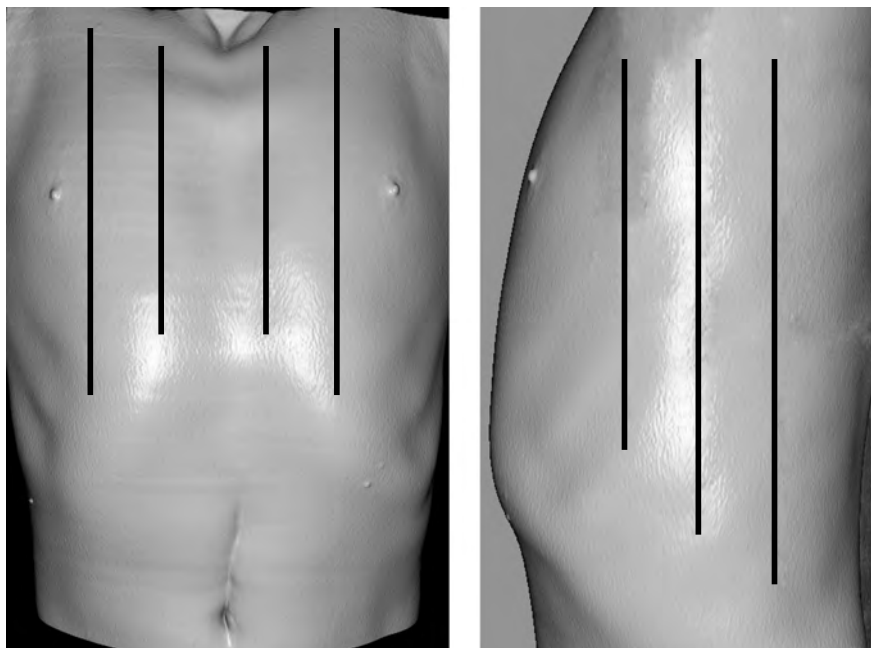


Рисунок 1. Места установки ультразвукового датчика.

При УЗИ здоровых легких визуализируют кожу, мягкие ткани, ребра, париетальный и висцеральный листки плевры. Далее ультразвуковой луч рассеивается и на экране формируется А-линия — гиперэхогенная горизонтальная линия (их может быть несколько), находящаяся глубоко под плеврой и расположенная параллельно плевре. А-линии могут быть как в норме, так и при патологии. Представляют собой реверберации от кожи и париетальной плевры. Признак «летучей мыши» (bat sign) является важным и постоянным признаком (рис. 2).

Датчик размещают вертикально в межреберном промежутке. На экране при этом видны верхнее и нижнее ребра, их акустические тени из плевральной линии, соединяющей ребра (линия ребра). Плевральная линия или плевра видны в виде гиперэхогенной линии, расположенной сразу под ребрами. Плевральная линия соответствует поверхности легких. Ультразвуковой признак «летучей мыши» отсутствует при пневмотораксе.

Скольжение легкого (lung sliding) — это ритмичное, синхронное с дыханием движение висцеральной плевры. М-режим является предпочтительным режимом для определения скольжения легкого (рис. 3).

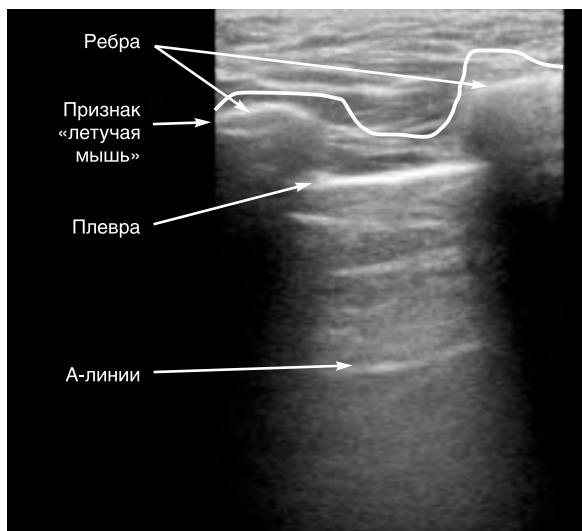


Рисунок 2. Признак «летучая мышь» и А-линии при УЗИ. Изображение формируется тенью от двух ребер, видны линия плевры и А-линия (сканирование датчиком 10–15 МГц).

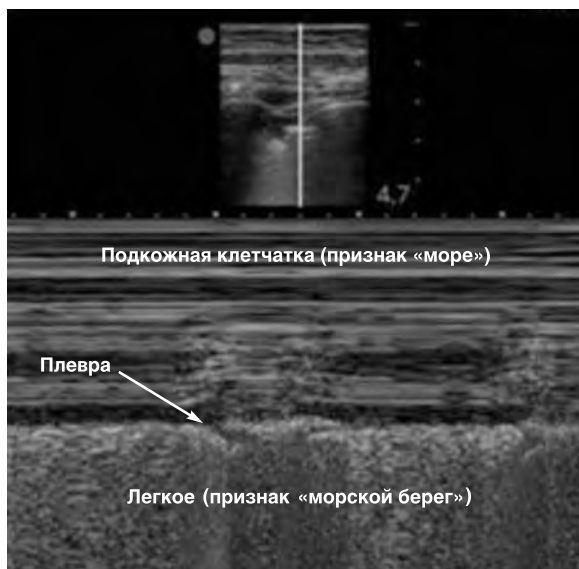


Рисунок 3. Ультразвуковая картина сканирования легких в норме: М-режим.

При скольжении легкого наблюдается характерный признак «морского берега» [20].

Скольжение легкого становится неопределенным при эмфиземе легких, исчезает при пневмотораксе, ателектазе, плевральном фиброзе и при апноэ. В норме можно увидеть единичные В-линии — гиперэхогенные линейные вертикальные признаки. В реальном масштабе времени они движутся синхронно со «скольжением легкого». Считается нормальным, если их количество не более 3 в одном межреберном промежутке. Также встречаются отдельные (изолированные) В-линии, их еще называют b-линии (рис. 4). Они обычно располагаются при сканировании грудной клетки в нижних отделах боковой области [20].

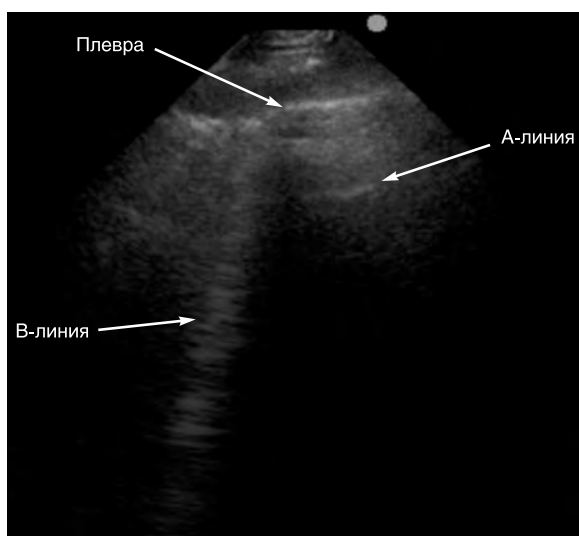


Рисунок 4. В-линия при УЗИ легких в норме (сканирование датчиком 1—5 МГц).

Интерстициальный синдром возникает при кардиогенном отеке легких, остром респираторном дистрессе легких, интерстициальной пневмонии (вирусной, хронических интерстициальных заболеваниях легких в стадии обострения). При интерстициальном синдроме происходит утолщение межальвеолярных перегородок. Создаются условия для отражения ультразвукового сигнала в связи с образованием границ раздела между средами с различной акустической плотностью. Ультразвуковой сигнал при этом не рассеивается в воздушной среде, а много раз отражается от утолщенных межальвеолярных перегородок. На экране монитора формируется артефакт в виде вертикальной линии, по-

хожей на луч, который начинается от плевры и продолжается до конца экрана монитора. Этот артефакт получил название: В-линия или «хвост кометы» (рис. 5).

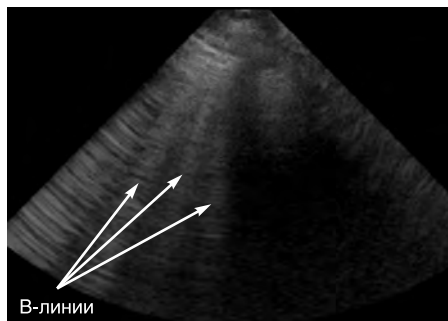


Рисунок 5. Множественные В-линии при интерстициальном синдроме, расстояние между В-линиями менее 7 мм.

Альвеолярная консолидация может быть обусловлена пневмонией, тромбоэмболией легочной артерии, новообразованием с метастазами, ателектазом легкого, коллапсом легкого, контузией легкого. Консолидация появляется в результате заполнения жидкостью альвеол, от которых отражается ультразвуковой сигнал. При этом вместо обычного воздушного барьера наблюдаются эхоструктуры, напоминающие печеночную паренхиму. Верхней границей при отсутствии выпота является висцеральная плевра. Дистальная граница может быть «рваной» (стык между консолидированной и воздушной паренхимой легкого), такой признак называют «тканевым знаком» (tissue-like sign). Другим знаком альвеолярной консолидации может быть воздушная бронхограмма, которая представляет собой множество точек или линейных гиперэхогенных затемнений, обнаруживаемых в области консолидации. Бронхограмма бывает динамичной и статичной. Динамичная бронхограмма является результатом движения воздуха от крупных бронхов к периферическим во время вдоха, что проявляется исчезновением гиперэхогенных затемнений во время дыхания. Когда во время дыхания не происходит исчезновения гиперэхогенных затемнений, такая бронхограмма называется статичной. Динамичная воздушная бронхограмма чаще является признаком пневмонии. При статичной бронхограмме отсутствует движение воздуха в бронхах. Консолидация может быть с бронхограммой и без нее (рис. 6). Консолидация редко располагается на передней поверхности грудной клетки, чаще всего такая локализация соответствует ателектазу [21].

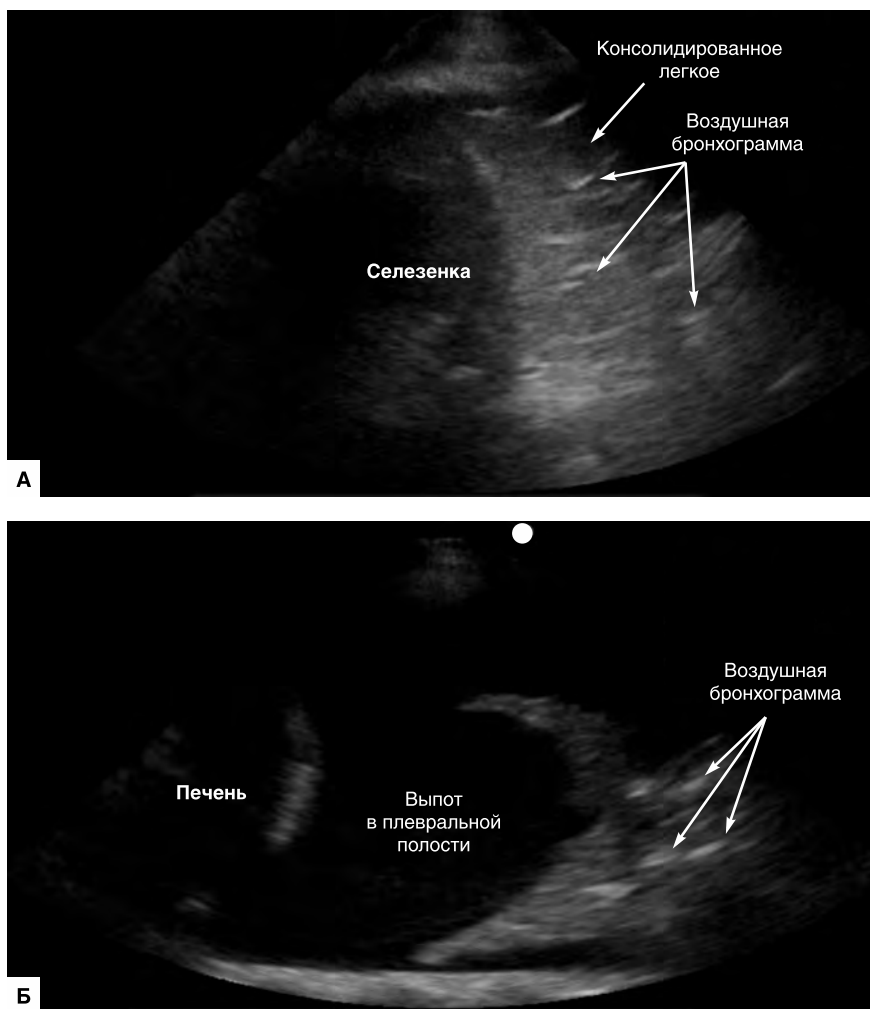


Рисунок 6. Ультразвуковой признак консолидации легких. Белые точки внутри консолидации (отмечены стрелками) — воздушная бронхограмма. А — пневмония с воздушной бронхограммой. Б — ателектаз легкого; воздушная бронхограмма (показано стрелочками).

Консолидация может включать дополнительные ультразвуковые знаки: признак «хвост кометы», плевральный выпот.

Возможно сочетание интерстициального и альвеолярного синдромов, ультразвуковыми признаками которого являются консолидация с бронхограммой и с В-линиями [20]. Если имеются А-линии, то В-ли-

нии располагаются поверх них. Еще одним признаком альвеолярно-интерстициального синдрома являются множественные В-линии. Выделяют также сливные В-линии (confluent B-lines) (рис. 7).

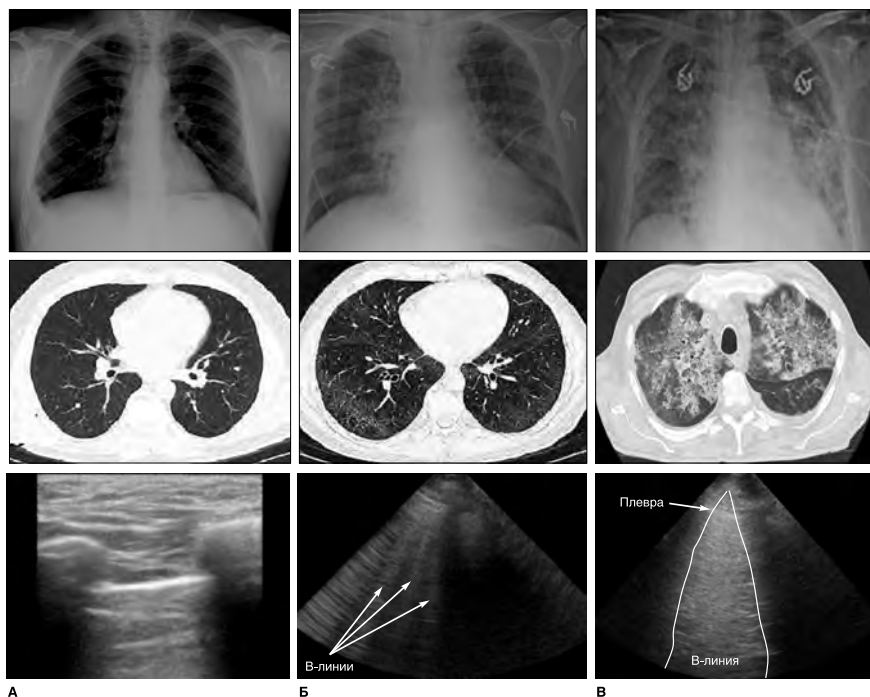


Рисунок 7. Степень инфильтрации, выявляемая при рентгенографии, КТ и УЗИ. А — «нормальное» легкое. Б — умеренно выраженная инфильтрация легких (расстояние между В-линиями у основания менее 7 мм). В — выраженная инфильтрация легких (сливные В-линии, на КТ изображается как «матовое стекло»).

Исследование мокроты

Исследование мокроты относится к простым, неинвазивным методам диагностики респираторной инфекции. Мокрота может быть откашляна больным самостоятельно. Если ее мало, то после ингаляции с помощью ультразвукового ингалятора в течение 10—15 минут 3—5% раствора натрия хлорида получают так называемую индуцированную мокроту. Индуцированную мокроту следует получать при проведении исследований на микобактерии и пневмоцисты. При сборе мокроты необходимо соблюдать следующие правила:

- мокроту желательно собирать утром до приема пищи;

- перед сбором мокроты необходимо тщательно прополоскать полость рта кипяченой водой;
- сбор мокроты необходимо производить в стерильные контейнеры;
- мокрота должна быть доставлена в лабораторию на исследование в течение двух часов с момента сбора.

Диагностическая ценность исследования мокроты при пневмониях у иммунокомпрометированных больных невысока, с одной стороны, из-за возможной контаминации ее микрофлорой полости рта, с другой, — из-за особенностей воспалительного процесса в условиях нейтропении. Известно, что наиболее частое осложнение при химиотерапии — стоматиты, обусловленные грамположительными и/или грамотрицательными бактериями, а также грибами рода *Candida*, поэтому попадание содержимого орофарингеальной полости в мокроту может дать ложноположительный результат. С другой стороны, при пневмонии, развившейся в период нейтропении, кашель регистрируется не более чем у 68% больных, а продукция воспалительной мокроты выявляется лишь у 8% больных в состоянии нейтропении по сравнению с 84% больных с нормальным количеством нейтрофилов [22].

Перед культуральным исследованием обязательно проводится микроскопия мокроты по Граму с оценкой не только характера и количества микроорганизмов, но и количества эпителиальных клеток и лейкоцитов. Для мокроты характерным является наличие в мазке менее 10 эпителиальных клеток и более 25 лейкоцитов при малом увеличении ($\times 10$). Обнаружение альвеолярных макрофагов в мокроте свидетельствует о происхождении мокроты из нижних дыхательных путей. После курсов цитостатической химиотерапии такой критерий мокроты, как обнаружение менее 10 эпителиальных клеток, не может быть применен, поскольку происходит повреждение, слущивание эпителия полости рта, и при микроскопии количество эпителиальных клеток может быть меньше 10 даже при микроскопии слюны.

Этиологически значимым является обнаружение более 10^5 – 10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ) микроорганизмов в 1 мл.

В большинстве случаев у иммунокомпрометированных больных использовать мокроту для целенаправленной антибактериальной терапии не представляется возможным. Обнаружение в мокроте у больных, находящихся в состоянии нейтропении, таких грамотрицательных микроорганизмов, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих β -лактамазы широкого спектра действия, карбапенемазы, является основанием для модификации антибактериальной терапии, особенно ранее неуспешной.

Исследование мокроты является высокоспецифичным методом диагностики туберкулеза. Выявление в мазке из мокроты при окраске

по Цилю—Нильсену кислотоустойчивых палочек и микобактерий туберкулеза в культуре делает диагноз туберкулеза достоверным. В последние годы стали использовать выявление ДНК микобактерий с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако этот метод может быть использован лишь как вспомогательный, поскольку не позволяет отличить туберкулезную инфекцию от носительства.

При невозможности выполнить бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) может быть использована мокрота для диагностики пневмоцистной пневмонии. Однако обычно в мокроте пневмоцисты не выявляются. С этой целью используют индуцированную мокроту. Чувствительность исследования индуцированной мокроты для диагностики пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом составляет от 55% до 77%. У больных опухолевыми заболеваниями системы крови чувствительность его значительно меньше (около 25%), что объясняется меньшей контаминацией легких пневмоцистами у больных без СПИДа [23].

Кандиды часто колонизируют ротовую полость, дыхательные пути. Само по себе выявление кандид в мокроте не свидетельствует о кандидозном поражении легких.

Аспергиллы редко колонизируют слизистую рта. Обнаружение их в мокроте в большинстве случаев свидетельствует об инвазии легких грибами. При выявлении аспергилл в мокроте (микроскопия или посев) необходимо провести исследование крови на наличие антигена аспергилл (галактоманна), КТ легких. Обнаружение очагов поражения легких при КТ и аспергилл в мокроте либо антигена аспергилл в крови относится к признаку, характерному для вероятного легочного аспергиллеза, и является основанием для назначения противогрибковых препаратов.

В мокроте могут быть выявлены и другие микроорганизмы: нокардии — слабо грамположительные, частично кислотоустойчивые палочки; легионеллы — обнаруживаются при иммунофлуоресцентном исследовании, выявление этих микроорганизмов в мокроте является диагностически значимым.

Посевы со слизистых желудочно-кишечного тракта

При подозрении на инфекцию целесообразно выполнить посевы со слизистых желудочно-кишечного тракта (ротоглотка, прямая кишка). Имеется связь между колонизацией слизистых желудочно-кишечного тракта и этиологией нозокомиальной пневмонии. Колонизация слизистых грамотрицательными бактериями опережает как по времени, так и по частоте их выявление в жидкости БАЛ. Например, для *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* их обнаружение на слизистой ротоглотки в 100% случаев предшествовало выявлению в жидкости

БАЛ (рис. 8). Это позволяет назначить адекватную антибактериальную терапию уже до выполнения БАЛ или получения результатов исследования жидкости. В то же время обнаружение в жидкости БАЛ *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* может опережать колонизацию слизистой ротоглотки и прямой кишки, а это значит, что получение отрицательного результат посева со слизистых еще не исключает участия этих грамотрицательных бактерий в патогенезе пневмонии [24].

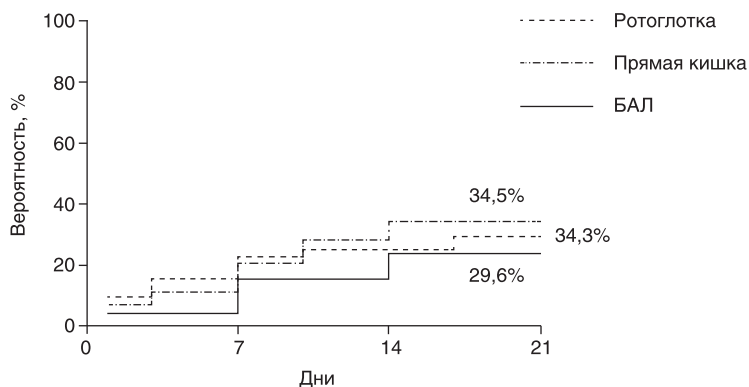


Рисунок 8. Выявление *Pseudomonas aeruginosae* в посевах со слизистых и в жидкости БАЛ [24].

Трахеальный аспират

Исследование трахеального аспирата было предложено более 30 лет назад. Особенно широко он применяется у больных, которым проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Однако вследствие частой бактериальной колонизации трахеобронхиального дерева получаемые при ней результаты часто не отражают истинной причины поражения легких [25]. При сравнении результатов лечения пациентов, которым проводилась ИВЛ, с ориентацией на микробиологические данные, получаемые с помощью трахеального аспирата и с помощью фибробронхоскопии (ФБС) с БАЛ, не было получено различий ни в длительности антибактериальной терапии, ни в длительности ИВЛ, ни в длительности пребывания в отделении реанимации, ни в смертности, из чего сделан вывод, что трахеальный аспират вполне может быть использован для диагностики пневмонии у пациентов на ИВЛ [26]. Однако это не распространяется на гематологических пациентов, у которых патогены, вызывающие поражения легких, нередко являются внутриклеточными, их можно обнаружить только в альвеолярных макрофагах (например, легионеллы, пневмоцисты, ЦМВ и др.).

Фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом

ФБС с БАЛ является следующим этапом диагностики легочной патологии. БАЛ иногда называют «жидкостной биопсией легкого» [27]. Выполнение именно БАЛ и исследование лаважной жидкости, а не трахеального аспирата имеет принципиальное значение в диагностике легочных поражений у гематологических пациентов. Прицельное проведение БАЛ с помощью ФБС позволяет получить материал для исследования именно из пораженного участка легкого. В жидкости БАЛ должно содержаться не более 5% эпителиальных клеток, иначе это будет смыв со слизистых. Согласно рекомендациям ESMO, БАЛ является высокочувствительным методом диагностики у онкогематологических пациентов, именно исследование жидкости БАЛ должно использоваться для диагностики инвазивного аспергиллеза [19]

Хотя ФБС и БАЛ считаются безопасными процедурами, их проведение у пациентов с геморрагическим синдромом, артериальной гипоксемией требует специальной подготовки. Общее количество осложнений, обусловленных проведением БАЛ, колеблется от 0% до 3% [27]. Среди возможных побочных реакций: лихорадка, транзиторное усиление альвеолярной инфильтрации в соответствующем сегменте легкого в течение 24 часов после процедуры, ухудшение функции легких, появление влажных хрипов, бронхоспазм, кровоточивость. Большинство осложнений связаны с погрешностями выполнения ФБС, локализацией лаважной жидкости. Геморрагический синдром может осложнить проведение процедуры БАЛ. Для выяснения генеза геморрагического синдрома необходимо предварительное обследование больных. При тромбоцитопении менее $30 \times 10^9/\text{л}$ непосредственно перед процедурой производится переливание лечебной дозы концентрата тромбоцитов. Фибробронхоскоп не проводят через носовые ходы, только через рот.

Перед проведением бронхоскопии исследуется газовый состав и кислотно-щелочное состояние артериальной крови. Процедура обязательно выполняется под контролем ЭКГ-мониторинга и пульсоксиметрии. При тяжелой дыхательной недостаточности процедура должна проводиться в присутствии реаниматолога, который контролирует состояние больного и готов в случае необходимости приступить к проведению интенсивной терапии (введение антиаритмических препаратов, интубация трахеи и проведение ИВЛ и т. д.). До начала процедуры необходимо обеспечить достаточную оксигенацию крови. Во время проведения ФБС и БАЛ насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови (SpO_2) не должно снижаться ниже 90%. ФБС может выполняться в условиях оксигенотерапии (ингаляция кислорода через носо-

вые катетеры, с помощью маски Вентури либо маски с резервуаром) либо, если таким образом не удастся обеспечить достаточную оксигенацию крови, ФБС выполняют в условиях неинвазивной вентиляции легких. Если состояние больного настолько тяжело, что малейшее вмешательство на дыхательных путях приводит к декомпенсации его состояния, либо больной настроен негативно и отказывается от проведения процедуры при сохраненном сознании, то с согласия пациента процедура может быть выполнена в условиях ИВЛ.

У больных, у которых имеется подозрение на инвазивный микоз, при бронхоскопии на слизистой трахеи и бронхов могут выявляться белые, а чаще желтого цвета бляшки, с которых с помощью методики «защищенной щетки» берется соскоб, который затем наносится на стерильные предметные стекла. Окраска с помощью калькофлуора белого позволяет в течение нескольких часов выявить на них септированный мицелий, свидетельствующий об аспергиллезном поражении (рис. 9), либо несептированный мицелий, свидетельствующий о мукормикозе.

Место проведения БАЛ определяют по данным КТ — выбирают участок наибольшего поражения, а при диффузном поражении легких — в средней доле правого легкого либо в язычковом сегменте левого легкого. К бронхоскопу подсоединяют трехходовой краник, который в свою очередь присоединен к стерильному пустому пластиковому мешку (например, Гемакону) (рис. 10). Использование для этой цели стеклянной посуды нежелательно, так как на стекле абсорбируются мононуклеары. БАЛ выполняют введением подогретого до 37 °С раствора 0,9% NaCl одноразовыми шприцами — 8—10 порций по 20 мл, всего 160—200 мл. Отсасывание должно быть достаточно мягким (меньше 50—80 мм рт. ст.), иначе произойдет коллапс альвеол и нарушение отсасывания жидкости. Жидкость собирают в мешок. При процедуре возвращается 40—60% объема введенной лаважной жидкости. У больных с эмфиземой возврат лаважной жидкости может быть меньше, т. к. при ее отсасывании происходит коллапс альвеол [27]. После окончания процедуры лаважная жидкость перемешивается и направляется на исследования.

Однако даже технически правильно выполненный БАЛ не будет иметь большого диагностического значения, если не будет проведено исследование полученной лаважной жидкости в полном объеме, учитывая все возможные патогены. Более того, выявление того или иного возбудителя в жидкости БАЛ не должно являться поводом для прекращения обследования, поскольку в 26% случаев у иммунокомпрометированных больных пневмонии носят полиэтиологический характер.

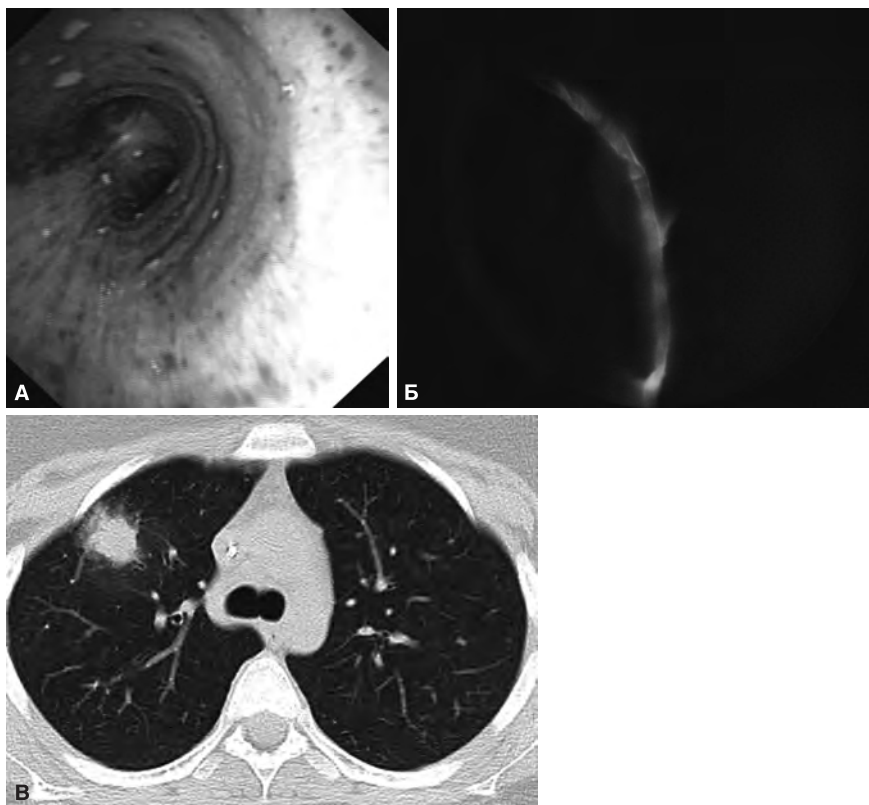


Рисунок 9. А. Эндоскопическая картина при грибковом поражении трахеи. Б. Окраска калькофлуором белым, септированный мицелий (аспергиллез). В. КТ-картина поражения легких при аспергиллезе. Очаг в периферических отделах верхней доли правого легкого, окруженный «матовым стеклом», — симптом ореола.

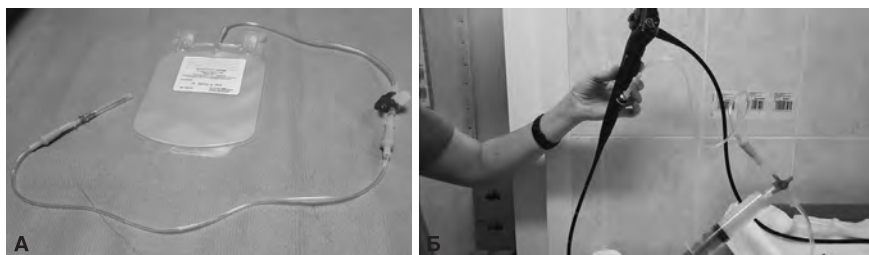


Рисунок 10. Приспособление для выполнения БАЛ. А — система для получения жидкости БАЛ; Б — подсоединение системы для лаважа к бронхоскопу.

Жидкость БАЛ подвергают цитологическому исследованию. Основные клетки в лаважной жидкости — макрофаги (в норме до 90%), нейтрофилы (в норме до 1%) и лимфоциты (в норме до 8%). Препараты необходимо просматривать также под малым увеличением ($\times 10$, $\times 25$) для выявления необычных находок — микроорганизмов, опухолевых клеток, нагруженных гемосидерином макрофагов, внеклеточных агрегатов, свидетельствующих о наличии альвеолярного липопроотеиноза. Вторичный альвеолярный протеиноз доказывается положительной ШИК-реакцией с выявлением внеклеточных отложений, состоящих из протеинов и липидов. У больных с опухолевыми заболеваниями системы крови он выявляется в 5—10% случаев. Положительная ШИК-реакция позволяет отличить липопротеиновые агрегаты от слизи.

Цитологическое исследование позволяет также диагностировать легочные альвеолярные кровоизлияния. У иммунокомпрометированных больных многие легочные расстройства, протекающие без значительного кровотечения, могут сопровождаться отложением гемосидерина в альвеолярных макрофагах. У больных с тромбоцитопенией и инфильтратами в легких в 75% случаев обнаруживаются скрытые альвеолярные кровоизлияния. Для диагностики альвеолярных кровоизлияний используют подсчет гемосидеринового показателя, отражающего накопление гемосидерина в альвеолярных макрофагах. Обнаружение интактных свободных эритроцитов в лаважной жидкости не свидетельствует о легочном кровотечении или легочном гемосидерозе, поскольку может быть обусловлено травмой при бронхоскопии. В пользу легочных геморрагий свидетельствуют нагруженные гемосидерином макрофаги, появляющиеся в течение 48 часов после кровотечения. Для их выявления цитологический препарат окрашивают берлинской лазурью, после чего оценивают содержание гемосидерина в цитоплазме альвеолярных макрофагов по интенсивности окраски. Просматривают 100 макрофагов и оценивают их окраску в баллах: 0 баллов — нет синей окраски, 1 балл — нежная синяя окраска в цитоплазме, 2 балла — плотная синяя окраска в небольшой порции цитоплазмы или средняя интенсивность окраски всей клетки, 3 балла — выраженная окраска всей цитоплазмы, 4 балла — клетка заполнена гемосидерином, темно-синяя окраска всей цитоплазмы. Гемосидериновый показатель представляет собой сумму баллов, полученную при оценке 100 макрофагов. Когда обнаруживается не только большая доля альвеолярных макрофагов, нагруженных гемосидерином, но и интенсивность содержания гемосидерина высока (гемосидериновый показатель > 100 баллов), диагноз альвеолярного кровоизлияния представляется достоверным [28]. У больных с тромбоцитопенией

при получении геморрагически окрашенной лаважной жидкости лишь в 38% случаев гемосидериновый показатель превышал 100 баллов [29].

При микроскопии проводят окрашивание по Граму и Романовскому—Гимзе (выявление бактерий), окрашивание калькофлуором белым (выявление грибов), по Цилю—Нильсену (выявление микобактерий туберкулеза, нокардий).

При посеве лаважной жидкости на количественную культуру выявляют рост бактериальных патогенов. Трахеобронхиальное дерево ниже гортани, в целом, стерильно, однако у многих больных может происходить колонизация бактериальной флорой. Например, после наложения трахеостомы колонизация трахеобронхиального дерева происходит через 24 часа. Для того чтобы отличить колонизацию от инвазии микроорганизмами, проводится количественный анализ жидкости БАЛ. Количественная граница была установлена на основании результатов количественных посевов образцов легочной ткани больных с пневмонией: клинически значимая инфекция возникает при наличии 10^4 КОЕ на 1 г ткани легкого или — более 10^5 бактерий на 1 мл экссудата. Поскольку при БАЛ происходит разведение секрета приблизительно в 100 раз, то рост 10^3 — 10^4 КОЕ/мл соответствует 10^5 — 10^6 бактерий в легочном секрете. Именно эта величина принята за диагностически значимую для БАЛ. Рост 10^3 — 10^4 КОЕ на 1 мл лаважной жидкости свидетельствует о патогенной роли выявленного микроорганизма [25]. В отличие от иммунокомпетентных больных, у которых пороговой величиной для выявления пневмонии является выявление бактериальных патогенов 10^4 КОЕ/мл, у иммунокомпрометированных больных выявление высокопатогенных штаммов даже в более низком титре (10^2 — 10^3 КОЕ/мл) может являться показанием к началу соответствующей антибактериальной терапии.

Для выявления легионеллеза проводится посев жидкости БАЛ на угольно-дрожжевой агар. Однако рост бактерий может быть получен лишь через 5—7 суток. Может быть также использовано выявление легионелл в лаважной жидкости методом ПЦР. Быстрое подтверждение болезни легионеров можно получить при исследовании мочи больного на антиген легионелл, однако этот метод выявляет лишь легионеллы 1-го серотипа, а нозокомиальные пневмонии часто могут быть вызваны легионеллами других серотипов [30].

Исследование на пневмоцистную инфекцию. Наиболее доступным методом является выявление пневмоцист в мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе. Недостатком метода является интенсивная окраска не только микроорганизмов, но и всего мазка, на фоне которого можно не заметить *Pneumocystis jirovecii* [31]. Для выявления *Pneumo-*

cystis jirovecii используется также импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори или серебром по Грокотту, толудиновым синим, окраска по Граму или реактивом Шиффа. Однако все эти виды окраски низкоспецифичны и могут не выявить пневмоцисты при небольшом количестве микроорганизмов в материале. Наиболее распространенными являются иммунофлуоресцентные методы, основанные на использовании мышиных антител к пневмоцистам. Информативным является выявление ДНК пневмоцист в лаважной жидкости с помощью ПЦР.

Выявление кандид в жидкости БАЛ не является доказательством кандидозной пневмонии и не должно рассматриваться как показание к началу противогрибковой терапии, если только речь не идет о диссеминированном кандидозе, когда эти грибы выявляются и из других нестерильных локусов.

Жидкость БАЛ исследуется также на наличие вирусов методом ПЦР (ЦМВ, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус герпеса 6-го типа, вирус Эпштейна—Барр). В последние годы к этой вирусной палитре добавился вирус SARS-CoV-2. У иммунокомпрометированных пациентов при отрицательном результате исследования соскоба из ротоглотки и носоглотки нередко выявляют РНК вируса в жидкости БАЛ.

Инвазивный аспергиллез легких подтвердить обнаружением культуры аспергилл при посеве лаважной жидкости удается далеко не всегда, для этого требуется от 2 до 5 суток. В этих условиях крайне важным является исследование сыворотки крови и лаважной жидкости на антиген аспергилл — галактоманнан. При наличии клинической и рентгенологической картины его повышение в сыворотке крови выше 0,5 и в лаважной жидкости выше 1,0 свидетельствует о возможном аспергиллезе легких. При диагностике инвазивного аспергиллеза легких повышение уровня галактоманнана в жидкости БАЛ было в 94% случаев, мицелий грибов при микроскопии лаважной жидкости обнаружен в 29%, рост *Aspergillus* spp. — в 12% [24].

В целом у 62% иммунокомпрометированных больных выявляются бактериальные пневмонии, вторым по частоте является инвазивный аспергиллез легких, примерно у 10% больных обнаруживаются пневмоцистные пневмонии. В то же время у 38% больных, несмотря на проведенное обследование, установить этиологию нозокомиальной пневмонии не удается, и терапия носит эмпирический характер, основываясь на факторах риска, клинической и рентгенологической картине [24].

Этиология пневмоний у гематологических пациентов

В отношении этиологии пневмоний у гематологических больных в литературе нет единого мнения. Одной из причин разногласий является то, что многие авторы [10], учитывая нейтропению, воздерживаются от выполнения ФБС и БАЛ с целью установления этиологии бактериальной пневмонии, придерживаясь концепции минимальных инвазивных вмешательств [32]. В лучшем случае при исследовании жидкости БАЛ этиологический диагноз удается установить в 63—65% случаев [33, 34]. По другим данным [35, 36], у онкогематологических пациентов патогены в жидкости БАЛ выявлялись в 45—54,5% случаев, а модификация антибактериальной терапии после этого последовала в 54—83% случаев. Диагностическое значение исследования жидкости БАЛ значительно повышается, если использовать различные современные методы выявления микроорганизмов: ПЦР для выявления вирусов, пневмоцист, микобактерий, микоплазм, посев на специальные среды для выявления легионелл, исследование галактоманна и др. У онкогематологических пациентов исследование жидкости БАЛ значительно более информативно для выявления этиологии бактериальной пневмонии, чем биопсия легкого. При исследовании легочных биоптатов у онкогематологических пациентов бактериальное поражение выявляется лишь 3,8% случаев, в остальных — причиной легочного поражения оказывается опухоль, аспергиллез, пневмоцисты, микобактерии, фиброзирующий альвеолит, вирусы [37, 38].

Частота выявления пневмонии у онкогематологических пациентов зависит от основного заболевания, его стадии. Нозокомиальные пневмонии встречаются при острых миелоидных лейкозах чаще, чем при остром лимфобластном лейкозе (4,2 против 1,8 случая на 1000 пациенто-дней) [39]. Диагностическая ценность исследования жидкости БАЛ при лимфомах почти в 3 раза выше, чем при острых лейкозах [33], что частично объясняется тем, что при лейкозах чаще пневмонии возникают в период нейтропении, многие пациенты уже до выполнения БАЛ эмпирически получают антибиотики широкого спектра действия. В результате при исследовании жидкости БАЛ, выполненном в условиях нейтропении, инфекция обнаруживалась реже, чем у больных без нейтропении.

Помимо нейтропении имеет значение стадия лечения. При индукции ремиссии опухолевого заболевания крови в жидкости БАЛ инфекционные патогены обнаруживали реже, чем при проведении консолидации (11% против 33%), поскольку при проведении индукции

ремиссии часто встречались другие причины возникновения легочных инфильтратов — лейкостазы, дифференцировочный синдром, цитолитический синдром, трансфузионно обусловленное повреждение легких, перегрузка жидкостью [33].

В последние годы у онкогематологических пациентов отмечается увеличение частоты легочной инфекции, вызываемой грамотрицательными микроорганизмами, и уменьшение частоты инфекций, вызываемых грамположительными бактериями [40]. Среди онкогематологических пациентов в большинстве случаев (41%) причиной нозокомиальной пневмонии явились грамотрицательные бактерии, грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) — лишь в 12%, в остальных случаях грибы (27%), в 19% — хламидии и ЦМВ [41].

Для штаммов грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии в ОРИТ характерна полирезистентность. Резистентность к antimicrobным препаратам штаммов грамотрицательных бактерий чрезвычайно велика, что представляет труднорешаемую проблему.

Неинфекционные поражения легких у онкогематологических пациентов

Дифференцировочный синдром

Дифференцировочный синдром — это грозное осложнение, возникающее при лечении острого промиелоцитарного лейкоза. Он возникает вследствие лечения препаратами полностью транс-ретиноевой кислоты (all-trans retinoic acid — АТРА) и/или триоксида мышьяка (arsenic trioxide — АТО), которые вызывают дифференцировку бластных клеток до зрелых форм лейкоцитов, позволяя в 94% случаев достичь ремиссии острого лейкоза без циторедуктивного химиотерапевтического воздействия. Дифференцировка лейкоэмических промиелоцитов в зрелые гранулоциты является целью лечения, однако, если эта дифференцировка приобретает неконтролируемый характер, развивается так называемый дифференцировочный синдром, при котором происходит инфильтрация легких бластными клетками, сопровождающаяся гиперпродукцией воспалительных цитокинов, повышенной проницаемостью легочных капилляров, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [42]. Частота развития дифференцировочного синдрома при лечении острого промиелоцитарного лейкоза варьирует от 2% до 31% [43—48]. Помимо АТРА и АТО описано развитие дифференцировочного синдрома при лечении

рефрактерных форм острых миелоидных лейкозов ингибиторами изоцитратдегидрогеназы — ивосиденибом и энасиденибом [49]. Дифференцировочный синдром манифестирует, в среднем, через 10—12 дней после начала терапии [50]. Факторами риска его развития являются: количество лейкоцитов более $5 \times 10^9/\text{л}$, повышенная концентрация креатинина сыворотки крови, индекс массы тела ≥ 25 , возраст старше 40 лет [51, 52]. Его критерии: увеличение массы тела на 5 кг и более, ОРДС, интерстициальные инфильтраты в легких, плевральный и/или перикардиальный выпот, фебрильная лихорадка без видимых источников инфекции [53]. Дифференцировочный синдром часто ассоциируется с лейкоцитозом [54]. Инфильтрацию легких, по данным рентгенологических исследований, выявляют у половины пациентов, в 30% случаев обнаруживают перикардиальный и плевральный выпот [55]. Диагноз поражения легких при дифференцировочном синдроме устанавливают на основании связи между назначением дифференцировочных препаратов и возникновением легочной симптоматики, исключения инфекционных причин поражения легких, а также наличия других его признаков (увеличение массы тела более чем на 5 кг, боли в костях, головная боль, гипотония, застойная сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, печеночная недостаточность) [50]. Летальность при дифференцировочном синдроме ранее достигала 30%, но в настоящее время, благодаря своевременной диагностике и проводимой терапии, уменьшилась до 2—10% [50]. Уже при возникновении подозрения на развитие дифференцировочного синдрома назначают дексаметазон в дозе 20 мг/сут. В тяжелых случаях временно прекращают терапию АТРА или АТО, назначают диуретики, при необходимости проводят заместительную почечную терапию, ИВЛ [56].

Побочные эффекты новых таргетных препаратов

В эру появления и внедрения новых таргетных лекарственных препаратов следует помнить об их возможных побочных эффектах, например таких, как массивный плевральный выпот при использовании дазатиниба у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, аутоиммунный пульмонит, индуцированный применением ингибиторов контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб), аутоиммунный пульмонит или ОРДС, индуцированный применением брентуксимаба ведотина (конъюгат моноклонального антитела анти-CD30, ковалентно связанного с монометилауристатином E), и другие.

Заключение

Таким образом, поражения легочной ткани у больных с заболеваниями системы крови разнородны и обусловлены как самим гематологическим заболеванием, так и инфекционными осложнениями, побочными эффектами используемых для лечения препаратов, коагуляционными нарушениями, иммунным повреждением [2]. Для пациентов, которым проводят противоопухолевую терапию, важным является регулярный инфекционный мониторинг, при необходимости частый КТ-контроль, инвазивные методы определения возбудителя (БАЛ, биопсия). Также в большинстве случаев поражения легких носят сочетанный характер, поэтому необходимо учитывать все возможные факторы.

Литература

1. Poletti V, Costabel U, Semenzato G. Pulmonary complications in patients with hematological disorders: pathobiological bases and practical approach. *Sem Resp Crit Care Med* 2005; 26(5):439—444.
2. Галстян Г. М., Клясова Г. А., Новиков В. А. Острая дыхательная недостаточность у больных в гематологической клинике) // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 1203—1238.
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996; 64(3):328—340.
4. Donowitz G, Maki D, Crnich C et al. Infections in the neutropenic patient — new views of an old problem. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2001; 2001:113—139. DOI: 10.1182/asheducation-2001.1.113.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161(3): 381—396.
6. Gerson SSL, Talbot GHG, Hurwitz S et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984; 100(3):345—351. DOI: 10.7326/0003-4819-100-3-345.
7. Soubani A. Respiratory infections in patients with hematological malignancies. In: Azoulay E (editor). *Pulmonary involvement in patients with hematological malignancies*. Berlin: Springer-Verlag; 2011. P. 9—38.
8. De Neve NY, Benoit DD, Depuydt PO et al. Aspiration pneumonia: an underestimated cause of severe respiratory failure in patients with haematological malignancies and severe oral mucositis? *Acta Clin Belg* 2010; 65(6):416—419.
9. Vincent J, Rello J, Marshall J et al. Infection in intensive care units international study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21):2323—2329.

10. Kolbe K, Domkin D, Derigs H et al. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1997; 19(2):143—147. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700621.
11. Meyer E, Beyersmann J, Bertz H et al. Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2007; 39(3):173—178. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705561.
12. Depuydt P, Vandijck D, Bekaert M et al. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2008; 12(6):R142. DOI: 10.1186/cc7119.
13. Orasch C, Weisser M, Mertz D et al. Comparison of infectious complications during induction/consolidation chemotherapy versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(3):521—526. DOI: 10.1038/bmt.
14. Бычинин М. В., Галстян Г. М., Шулутко Е. М. и др. Катетеризация артерий у больных с геморрагическим синдромом. *Анестезиология и реаниматология* 2014; 2:64—70.
15. Kroe DM, Kirsch CM, Jensen WA. Diagnostic strategies for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Semin Respir Infect* 1997; 12(2):70—78.
16. Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1992; 10:267—272.
17. Gruson D, Hilbert G, Vargas F et al. Usefulness of computed tomography for early detection of pneumonia in leukopenic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27(2):444.
18. Zhang SF, Guo BY, Wang HL. Clinicopathologic changes in leukemic lung lesions. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1994; 33(2):99—102.
19. Arendrup MC, Bille J, Dannaoui E et al. ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(8):1030—1045. DOI: 10.1038/bmt.2011.246.
20. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. The BLUE protocol. *Chest* 2008; 134:117—125.
21. Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G et al. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:276—281.
22. Bodey G. Unusual presentation of infection in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:93—95.
23. Hughes WT. *Pneumocystis carinii* pneumonitis in patients with cancer. *Infect Med* 1996; 13:861—867.
24. Катрыш С. А. Характеристика нозокомиальной пневмонии у больных с заболеваниями системы крови в отделении реанимации и интенсивной терапии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. С. 138.
25. Hayner CE, Baughman RP. Nosocomial pneumonia: a review of diagnostic approaches. *Infect Med* 1995; 12:322—30.
26. Corrêa RA, Luna CM, Anjos JC et al. Quantitative culture of endotracheal aspirate and BAL fluid samples in the management of patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *J Bras Pneumol* 2014; 40(6):643—651. DOI: 10.1590/S1806-37132014000600008.

27. Klech H, Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1989; 2:561—585.
28. Drew WL, Finley TN, Golde DW. Diagnostic lavage and occult pulmonary hemorrhage in thrombocytopenic immunocompromised patients. *Amer Rev Resp Dis* 1977; 116:215—221.
29. Галстян Г. М., Городецкий В. М., Готман Л. Н. и др. Алгоритм диагностики поражений легких при депрессиях кроветворения. Пособие для врачей. М.: ГНЦ РАМН, 2001. 41 с.
30. Гартаковский И. С., Груздева О. А., Галстян Г. М. и др. Профилактика, диагностика и лечение легионеллеза. М.: Студия МДВ, 2013. 344 с.
31. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(9):2386—2396. DOI: 10.1093/jac/dkw156.
32. Camous L, Lemiale V, Kouatchet A et al. Minimally invasive diagnostic strategy in immunocompromised patients with pulmonary infiltrates In: Azoulay E (editor). *Pulmonary involvement in patients with hematological malignancies*. Berlin: Springer-Verlag; 2011. P. 175—189. DOI: 10.1007/978-3-642-15742-4.
33. Rabbat A, Chaoui D, Lefebvre A et al. Is BAL useful in patients with acute myeloid leukemia admitted in ICU for severe respiratory complications? *Leukemia* 2008; 22(7):1361—1367. DOI: 10.1038/leu.2008.100.
34. Галстян Г. М., Клясова Г. А., Катрыш С. А. и др. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия* 2011; 113(3):231—240.
35. Rao U, Piccin A, Malone A et al. Utility of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infection in children with haematological malignancies. *Ir J Med Sci* 2013; 182(2):177—183. DOI: 10.1007/s11845-012-0852-3.
36. Cordani S, Manna A, Vignali M et al. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Infez Med* 2008; 16(4):209—213.
37. Gupta S, Sultenfuss M, Romaguera J et al. CT-guided percutaneous lung biopsies in patients with haematologic malignancies and undiagnosed pulmonary lesions. *Hematol Oncol* 2010; 28(2):75—81. DOI: 10.1002/hon.923.
38. Jorge L, Torres D, Languasco A et al. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage in the management of pulmonary infiltrates in adults with hematological malignancies and stem cell transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020; 12(1):1—7. DOI: 10.4084/MJHID.2020.025.
39. Huoi C, Vanhems P, Nicolle M et al. Incidence of hospital-acquired pneumonia, bacteraemia and urinary tract infections in patients with haematological malignancies, 2004-2010: a surveillance-based study. *PLoS One* 2013; 8(3):e58121. DOI: 10.1371/journal.pone.0058121.
40. Guven GS, Uzun O, Cakir B et al. Infectious complications in patients with haematological malignancies consulted by the infectious diseases team. *Support Care Cancer* 2006; 14:52—55.

41. Hoheisel G, Lange S, Winkler J et al. Nosokomialе Pneumonien bei malignen hämatologischen Erkrankungen in der internistischen Intensivmedizin. *Pneumologie* 2003; 57(2):73—77.
42. Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Соколов А. Н. и др. Протокол терапии острого промиелоцитарного лейкоза по модифицированной программе AIDA (mAIDA) // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 1. С. 703—730.
43. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D et al. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood* 1996 88(4):1390—1398.
44. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009; 113(4):775—783. DOI: 10.1182/blood-2008-07-168617.
45. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010; 115(25):5137—5146. DOI: 10.1182/blood-2010-01-266007.
46. Ravandi F, Estey E, Jones D et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol* 2009; 27(4):504—510. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6130.
47. Mathews V, George B, Chendamarai E et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data. *J Clin Oncol* 2010; 28(24):3866—3871. DOI: 10.1200/JCO. 2010. 28.5031.
48. Jin B, Hou K, Liu Y et al. Leukocytosis and retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Chinese Med Sci J* 2006; 21(3):171—174.
49. Norsworthy KJ, Mulkey F, Scott EC et al. Differentiation syndrome with ivosidenib and enasidenib treatment in patients with relapsed or refractory IDH-mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration Systematic Analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26(16):4280—4288. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0834.
50. Cardinale L, Asteggiano F, Moretti F et al. Pathophysiology, clinical features and radiological findings of differentiation syndrome/all-trans-retinoic acid syndrome. *World J Radiol* 2014; 6(8):583—588. DOI: 10.4329/wjr.v6.i8.583.
51. Jeddi R, Ghédira H, Mnif S et al. High body mass index is an independent predictor of differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res* 2010; 34(4):545—547. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.09.017.
52. Montesinos P, Sanz MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: experience of the pethema group and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3(1):e2011059. DOI: 10.4084/MJHID.2011.059.

53. Minamiguchi H, Fujita H, Atsuta Y et al. Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2020; 99(12):2787–2800. DOI: 10.1007/s00277-020-04245-6.
54. Camacho BLH, Soignet SL, Chanel S et al. Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 2000; 18(13):2620–2625.
55. Larson RS, Tallman MS. Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16(3):453–461. DOI: 10.1016/S1521-6926(03)00043-4.
56. Sanz M, Fenaux P, Tallman M et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia-Net. *Blood* 2019; 133(15):1630–1643. DOI: 10.1182/blood-2019-01-894980.

Глава 29.

Алгоритм обеспечения сосудистого доступа в гематологии

Больным **острым миелоидным лейкозом** при проведении индукционных курсов химиотерапии, а также при проведении курсов консолидации и поддерживающей терапии устанавливается нетуннелируемый центральный венозный катетер (ЦВК) в одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную, подключичную, подкрыльцовую вены) (рис. 1). Следует отдавать предпочтение многопросветным нетуннелируемым катетерам, поскольку нередко больным одновременно вводят несовместимые между собой растворы. Срок службы катетера от 1 до 3 недель позволяет обеспечить безопасное введение химиопрепаратов, проведение антибактериальной и инфузионной терапии, парентеральное питание, коррекцию электролитных нарушений, мониторинг гемодинамики. Установка долговременных венозных катетеров неоправданна из-за высокого риска инфицирования системы [1].

У больных **острым промиелоцитарным лейкозом** при наличии выраженного геморрагического синдрома, как правило вызванного тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, гиперфибринолизом, при проведении индукционного курса химиотерапии до коррекции нарушений гемостаза рекомендуется воздержаться от катетеризации яремных или подключичных вен из-за риска развития угрожающих жизни геморрагических осложнений (возможно развитие гемоторакса,

обширных гематом на грудной клетке, описано развитие гематомы на шее после попытки катетеризации внутренней яремной вены, приведшее к сдавлению и обструкции верхних дыхательных путей) [2]. В условиях выраженного геморрагического синдрома у этой категории больных методом выбора могут явиться катетеризация бедренной вены либо установка периферически имплантируемого центрального венозного катетера (ПИЦВК) через вены плеча (основная, головная, плечевые) (рис. 1). Поскольку этим больным требуются большие объемы инфузий, предпочтение следует отдать высокопоточным многопросветным ПИЦВК. После купирования геморрагического синдрома в результате применения дифференцировочных препаратов (полностью транс-ретиноевой кислоты, триоксида мышьяка) и/или циторедуктивной химиотерапии больному может быть безопасно установлен нетуннелируемый катетер через одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную, подключичную, подкрыльцовую вены) на время стационарного лечения. Другим вариантом обеспечения сосудистого доступа может быть установка периферического катетера средней длины (КСД). В качестве КСД мы применяем однопросветные полиуретановые катетеры Certofx (B. Braun) диаметром 18 G, длиной 20 см, дистальный конец которых располагается после установки в проксимальной трети или в середине подключичной вены [1]. При проведении консолидирующего лечения триоксидом мышьяка в условиях дневного стационара оправданна установка полностью имплантированных центральных венозных катетеров (порт-систем). В то же время у больных острым промиелоцитарным лейкозом ПИЦВК могут использоваться длительно, при отсутствии осложнений и правильном уходе за сосудистым устройством вся программа лечения может быть выполнена через него.

У больных **острым лимфобластным лейкозом** при проведении индукционной химиотерапии устанавливается нетуннелируемый центральный венозный катетер через яремную или подключичную вену (рис. 1). Установка долговременных венозных катетеров при проведении индукции ремиссии неоправданна из-за высокого риска инфицирования. После окончания индукционной химиотерапии и достижения ремиссии заболевания для проведения консолидирующего и поддерживающего лечения, которое нередко проводится в амбулаторном режиме, а также для выполнения в дальнейшем, при необходимости, трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) может быть установлена порт-система.

У больных **апластической анемией, МДС**, как правило, достаточно установки нетуннелируемых ЦВК, учитывая высокий риск инфекционных осложнений. При выполнении трансплантации гемопоэтиче-

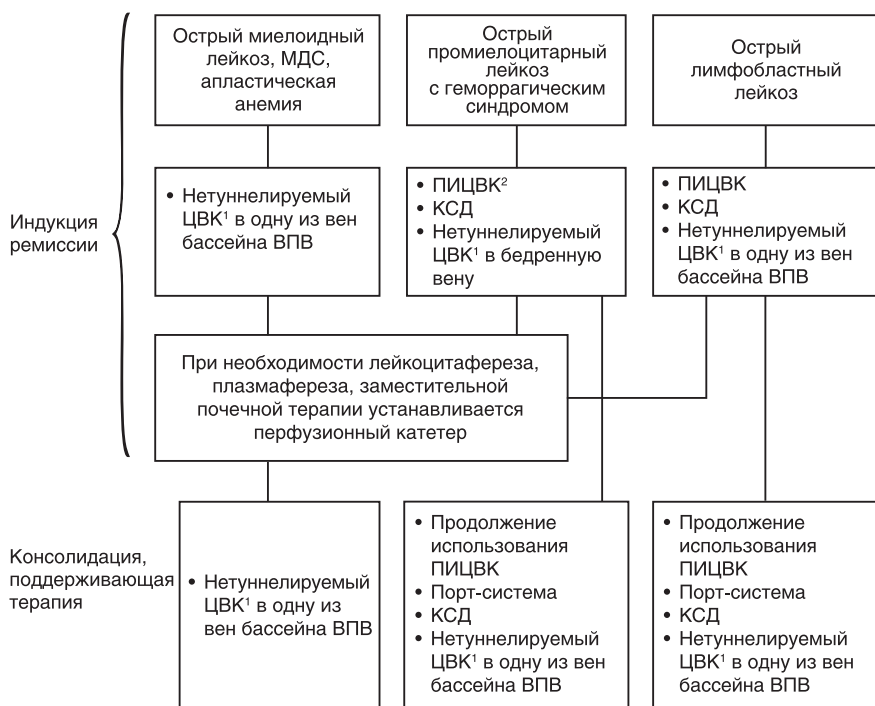


Рисунок 1. Алгоритм обеспечения сосудистого доступа при острых лейкозах. ВПВ — верхняя полая вена (вены бассейна ВПВ: внутренняя яремная, подключичная, подкрыльцовая); МДС — миелодиспластический синдром.

¹ Предпочтительно использовать двухпросветные или трехпросветные нетуннелируемые ЦВК.

² Предпочтительно использовать высокопоточные полиуретановые ПИЦВК, желательно двухпросветные.

ских стволовых клеток (ТГСК) алгоритм действия такой же, как и для всех больных, которым проводится трансплантация.

Обеспечение сосудистого доступа **при проведении ТГСК** является важной задачей (рис. 2). При ауто-ТГСК достаточно установки нетуннелируемого катетера. Если на предыдущих этапах лечения была установлена порт-система, то следует эксплуатировать ее. При трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) показана установка многопросветных нетуннелируемых ЦВК либо туннелируемых катетеров (катетер Хикмана, Леонарда). Туннелируемые ЦВК не имеют преимуществ перед нетуннелируемыми ЦВК с антисептическим покрытием или без него при использовании в течение одного месяца [3]. Однако при длительном использовании туннелиру-

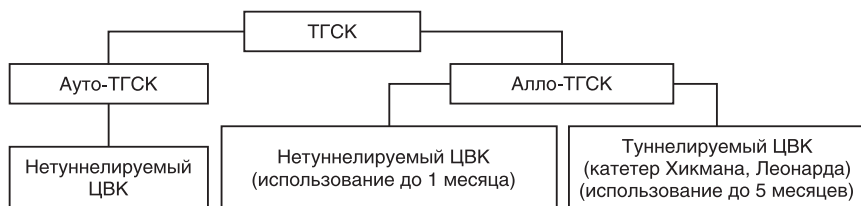


Рисунок 2. Алгоритм обеспечения сосудистого доступа при ТГСК.

емых катетеров осложнений значительно меньше, чем при использовании нетуннелируемых (как с антисептическим покрытием, так и без него) катетеров [3]. Поскольку при алло-ТГСК многие осложнения (реакция «трансплантат против хозяина» с поражением кожи, кишечника, инфекционные осложнения, геморрагический цистит и т. д.) возникают в первые 100 дней после трансплантации и больные длительно нуждаются в сосудистом доступе, предпочтение следует отдать туннелируемым ЦВК (катетер Хикмана, Леонарда). Опыт длительного (в течение 4—6 мес) использования туннелируемых катетеров после ТГСК показал их безопасность и эффективность. Эксплуатировать туннелируемые катетеры следует до 150 дней от момента установки из-за риска инфицирования [3]. Для уменьшения риска воздушной эмболии может быть установлен катетер Хикмана с клапаном Грошонга на дистальном конце, либо можно оснастить катетер специальным клапаном на проксимальном конце [1].

Среди больных **лимфомами** (рис. 3) следует различать больных без сдавления (тромбоза) крупных венозных сосудов и тех, у кого увеличенные лимфатические узлы или опухоль привели к сдавлению сосудов. У больных без сдавления крупных сосудов, а также у больных **множественной миеломой** в зависимости от интенсивности планируемого лечения могут быть установлены нетуннелируемый катетер, порт-система, ПИЦВК. Учитывая, что многие пациенты получают химиотерапию в амбулаторном режиме либо при кратковременных повторных госпитализациях, следует отдать предпочтение долговременной катетеризации (ПИЦВК, порт-система). Установка порт-систем с титановой камерой не рекомендуется больным, которым может потребоваться лучевая терапия на область средостения, если область облучения захватывает место установки резервуара порт-системы. Во-первых, металлические камеры порт-систем могут экранировать излучение, а во-вторых, нагреваются при облучении. В этих случаях следует отдать предпочтение порт-системам с пластиковым резервуаром, а если их нет, вывести резервуар порт-системы из предполагаемой зоны облучения (установить с противоположной стороны, на

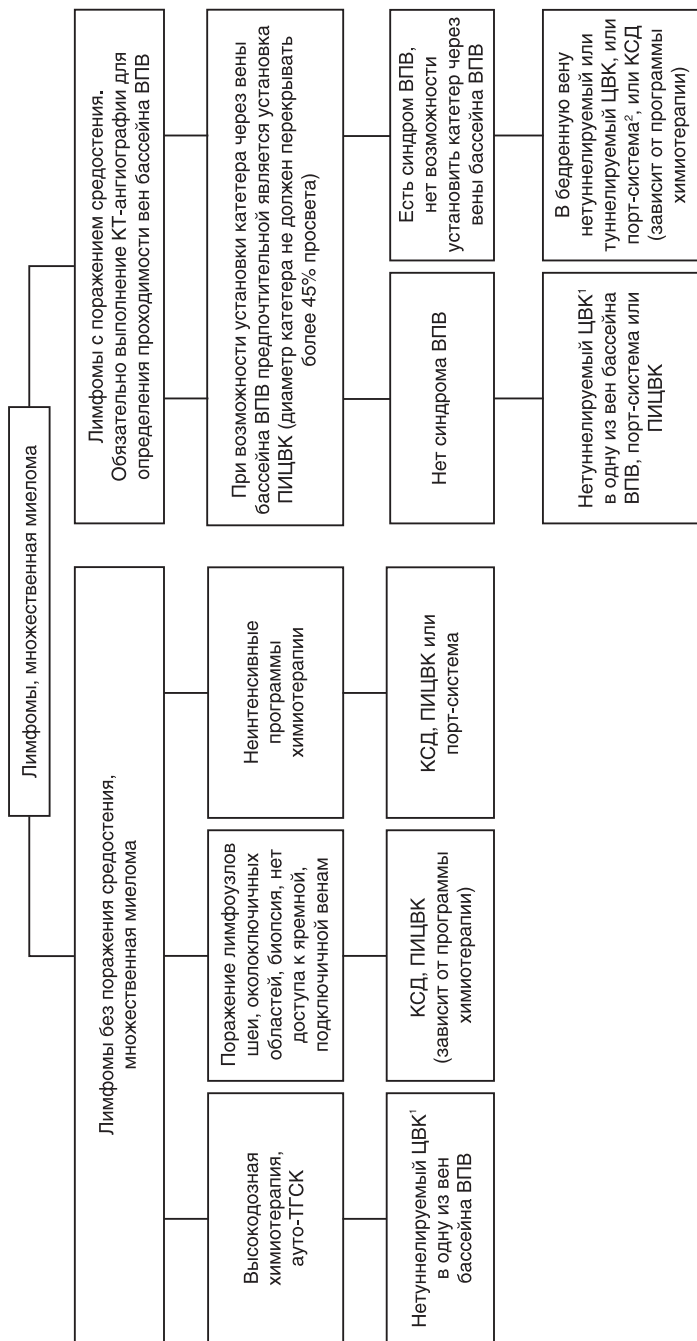


Рисунок 3. Алгоритм обеспечения сосудистого доступа при лимфомах. ВПВ — верхняя полая вена (вены бассейна ВПВ; внутренняя яремная, подключичная, аксиллярная); НПВ — нижняя полая вена.

¹ Предпочтительно использовать двухпросветные или трехпросветные нетуннелируемые ЦВК.

² Возможно проведение туннелируемого катетера / катетера порт-системы в правое предсердие через НПВ.

плече, либо установить порт-систему через бедренную вену, выведя резервуар на бедро) [4]. ПИЦВК являются также катетером выбора при наличии у больных изменений в зоне катетеризации яремных или подключичных вен (пакеты лимфоузлов, рана после биопсии узлов), но сохранной проходимости крупных сосудов и верхней полой вены.

У больных **лимфомами с поражением средостения**, даже при отсутствии клинических проявлений синдрома сдавления верхней полой вены, перед катетеризацией следует выполнить либо КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием, либо ангиографию, поскольку у 18% больных перед катетеризацией выявляется сдавление подключичных, яремных, брахиоцефальных вен, а при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме и лимфоме Ходжкина — у каждого третьего больного; синдром верхней полой вены обнаруживается у 60% больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой [5]. УЗИ сосудов брахиоцефальной области позволяет выявить тромбозы и сдавление яремных и подключичных вен. Однако если обструкция расположена дистально, то такие признаки тромбоза, как визуализация тромба, претромботическое расширение сосуда, отсутствие в нем кровотока, сжимаемости вены, могут отсутствовать. В этих условиях даже в случае успешной пункции вены проведение катетера в верхнюю полую вену может оказаться невозможным.

В случае выявления тромбоза верхней полой вены, плечеголовных вен следует отдать предпочтение трансфеморальному доступу. В бедренную вену, в зависимости от планируемой интенсивности лечения, могут быть установлены нетуннелируемый катетер, а для длительного, в том числе амбулаторного, использования — порт-система или туннелируемый катетер (Хикмана, Леонарда), которые устанавливаются под рентгенологическим контролем в нижнюю полую вену с позиционированием дистального конца катетера ниже уровня почечных вен или в месте перехода нижней полой вены в правое предсердие, в последнем случае становится возможным измерение ЦВД в случае установки туннелируемого катетера. Порт-система и туннелируемый катетер могут использоваться достаточно длительно без осложнений (наш опыт — 6—8 месяцев) [4, 5]. В случае успешной химиотерапии, уменьшения размеров опухоли и восстановления проходимости сосудов в бассейне верхней полой вены катетер в дальнейшем может быть установлен через подкрыльцовую, подключичную или внутреннюю яремную вену в верхнюю полую вену. При использовании порт-системы или туннелируемых катетеров, установленных трансфеморально, возможно ретроградное поступление крови в просвет катетера при вертикальном положении больного, поэтому промывать сосудистое устрой-

ство необходимо не реже 1 раза в 14 дней для порт-системы либо 1 раз в 7 дней для туннелируемого катетера.

При сдавлении подкрыльцовых, подключичных, плечеголовных вен и верхней полой вены и сохраненном просвете может быть установлен нетуннелируемый ЦВК, ПИЦВК, порт-система. Диаметр катетера не должен перекрывать более 45% просвета сосуда. Через ПИЦВК и порт-систему возможно выполнение всей программы лечения. При невозможности установить ПИЦВК, порт-систему, другие типы ЦВК в связи с хорошей чувствительностью к химиотерапии опухолей из лимфоидной ткани возможна установка КСД на время проведения предфазы и 1—2 курсов терапии до разрешения сдавления сосудов [1].

Обеспечение сосудистого доступа у больных с **врожденными и приобретенными коагулопатиями** зависит от характера нарушений гемостаза и планируемого лечения (рис. 4).

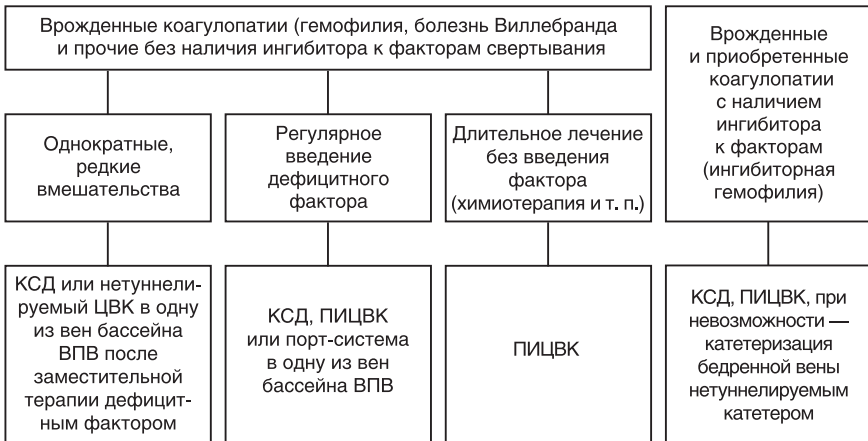


Рисунок 4. Алгоритм обеспечения сосудистого доступа при врожденных и приобретенных коагулопатиях.

У пациентов с врожденным дефицитом факторов свертывания (гемофилия А, гемофилия В, болезнь фон Виллебранда и др.) при необходимости обеспечить венозный доступ (например, перед оперативным вмешательством) и/или при отсутствии периферических вен может быть безопасно установлен нетуннелируемый ЦВК во внутреннюю яремную, подключичную или подкрыльцовую вены после введения дефицитного фактора и нормализации его концентрации в крови. При отсутствии ингибитора для обеспечения профилактического введения факторов свертывания предпочтительным является использование порт-системы. При наличии ингибитора к факторам

свертывания, а также при проведении индукции иммунной толерантности методом выбора является установка ПИЦВК [6]. Если у больного с коагулопатией имеется другое хроническое заболевание, требующее длительных в/в инфузий (например, онкологическое заболевание, при котором проводится химиотерапия), но при этом не планируется вводить дефицитный фактор свертывания крови, использование порт-системы нерационально, т. к. на фоне дефицита фактора может возникнуть гематома в месте пункции; в этих случаях предпочтение следует отдать ПИЦВК [1].

Литература

1. Галстян Г. М., Спирин М. В. Сосудистый доступ в гематологии. М.: Практика, 2021. 232 с.
2. Галстян Г. М., Будянский В. М., Шулутко Е. М. Случай тяжелого геморрагического осложнения при катетеризации центральной вены у больного острым промиелоцитарным лейкозом. Проблемы гематологии и переливания крови 1997; 4:32—34.
3. Спирин М. В., Галстян Г. М., Дроков М. Ю. и др. Обеспечение центрального венозного доступа при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология 2019; 64(4):396—411.
4. Галстян Г. М., Спирин М. В., Дроков М. Ю. и др. Преимущества и недостатки порт-систем, установленных бедренным доступом, у гематологических больных с синдромом верхней полой вены. Гематология и трансфузиология 2020; 65(4): 403—416.
5. Галстян Г. М., Спирин М. В., Терехова И. В. и др. Особенности обеспечения центрального венозного доступа у больных лимфомами. Анестезиология и реаниматология 2018; 63(2):119—126.
6. Спирин М. В., Галстян Г. М., Полеводова О. А. и др. Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры для обеспечения длительного сосудистого доступа у больных с геморрагическим синдромом. Гематология и трансфузиология 2017; 62(4):203—210.

Глава 30. Инфузионная терапия у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Особое место в сопроводительной терапии пациентов с гематологическими заболеваниями (коды МКБ-10: С81—С96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1) занимает инфузионная терапия (ИТ). Она используется почти у всех пациентов, находящихся на стационарном лечении. Однако некорректное ее применение может приводить к тяжелым осложнениям. Инфузионные растворы должны рассматриваться как лекарственные препараты со своими показаниями и противопоказаниями. Необходим обоснованный выбор типа раствора, его объема и темпа введения. Но, несмотря на накопленный опыт использования ИТ (первое сообщение о применении внутривенной инфузии раствора солей у больных холерой появилось почти 200 лет назад), концепции и схемы ИТ продолжают развиваться.

ИТ в гематологии используется для решения таких задач, как создание гемодилюции и форсированного диуреза для профилактики синдрома лизиса опухоли, возмещение жидкостных потерь в результате диареи, лихорадки, сепсиса, кровотечения, депонирования в полостях организма и коррекция электролитных расстройств.

Виды инфузионных растворов

Кристаллоиды и коллоиды — два основных типа растворов, которые используются для ИТ в медицине. Кристаллоиды — это растворы солей и глюкозы, которые могут легко перемещаться за пределы сосудистого русла посредством диффузии, в отличие от коллоидов, представляющих собой растворы крупных молекул [гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), альбумина], благодаря которым они после инфузии преимущественно остаются в русле и увеличивают онкотическое давление, тем самым удерживая жидкость в просвете сосуда. Однако коллоидные растворы (в частности, растворы ГЭК первого и второго поколений) обладают широким спектром побочных эффектов: нефротоксичность, способность вызывать гипокоагуляцию. Поэтому высокая способность удерживать жидкость в сосудистом русле в сочетании с потенциальной опасностью у коллоидов против низкой онкотической способности и относительной безопасности кристаллоидов являются предметом спора в выборе наилучшего типа раствора для инфузии. Но коллоиды и кристаллоиды не являются взаимоисключающими растворами, а используются в различных клинических ситуациях. Преимущественно для поддерживающей ИТ и при коррекции *дегидратации* в результате потери жидкости с перспирацией, лихорадкой, диареей, когда обезвоживаются все жидкостные пространства организма (сосудистое русло, интерстиций, внутриклеточная жидкость), используют сбалансированные кристаллоидные растворы. В экстренных ситуациях, например при массивном кровотечении (*гиповолемия*), когда требуется быстрое восполнение объема циркулирующей крови для поддержания гемодинамики и соответственно доставки кислорода тканям, используют комбинацию коллоидных и кристаллоидных растворов.

Изотонический 0,9% раствор натрия хлорида (0,9% NaCl), который исторически принято было называть физиологическим, таковым не является. Это связано с высокой концентрацией ионов натрия 154 ммоль/л и хлора 154 ммоль/л, что выше, чем в плазме здорового человека (см. табл. 1), и с отсутствием буфера. Поэтому инфузия изотонического раствора хлорида натрия может привести к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу с развитием спазма почечных капилляров, индуцированного хлоридом, с последующей острой почечной недостаточностью.

Введение 1000 мл 0,9% NaCl увеличивает объем плазмы на 275 мл, а интерстициальной жидкости — на 875 мл, суммарно — 1100 мл (на 100 мл больше за счет диффузии воды из внутриклеточного пространства в интерстиций под действием концентрационного градиента, который создается ионами Na). Принимая во внимание побочные

эффекты, следует избегать использования 0,9% NaCl для ИТ, его применяют в качестве растворителя для фармакологических препаратов.

Сбалансированные кристаллоидные растворы (Стерофундин, Плазма-Лит, Рингер-лактат) обладают меньшим количеством побочных эффектов за счет снижения концентрации ионов натрия и добавления буфера в раствор, что частично решает проблемы периферических отеков: низкая концентрация ионов натрия в растворе не создает градиент для диффузии воды из внутриклеточного пространства, как это происходит при использовании 0,9% NaCl, а находящийся в растворе буфер предотвращает развитие ацидоза. Однако раствор Рингер-лактата является гипосмолярным — 256 ммоль/л, что делает его непригодным для использования у пациентов с отеком головного мозга. В настоящее время раствор Рингер-лактата успешно применяется для коррекции гипернатриемии, инфузионной терапии во время лечения сепсиса, панкреатита и др.

Следует помнить, что у больных с циркуляторным шоком (тканевой гипоксией) и с заболеваниями печени лактат из раствора не будет метаболизироваться в анаэробных условиях до бикарбоната, что может приводить к гиперлактатемии. Следует ограничивать проведение ИТ раствором Рингер-лактата у больных с циркуляторным шоком. Необходимо с осторожностью использовать раствор Рингер-лактата для разведения эритроцитной взвеси, так как находящийся в растворе кальций может связать цитрат (антикоагулянт для компонентов крови) и вызвать образование сгустков крови в пакете с компонентами крови.

Современные растворы, такие как Стерофундин, Плазма-Лит и др., содержат меньшую концентрацию кальция за счет добавления ионов магния, а в качестве буфера — ацетат. Таким образом, у этих растворов также имеется ряд преимуществ перед изотоническим раствором натрия и раствором Рингер-лактата: более низкая концентрация хлорида уменьшает риск развития гиперхлоремического ацидоза, а применение ацетата в качестве буфера дает возможность применять эти растворы у больных с печеночной недостаточностью и циркуляторным шоком без риска ятрогенной гиперлактатемии. Эти растворы также подходят для проведения регидратации при снижении объема жидкости при диарее, рвоте, лихорадке.

Не рекомендуется использование 0,9% NaCl у больных с гиперкалиемией и почечной недостаточностью (например, при синдроме лизиса опухоли) вместо сбалансированных кристаллоидных растворов, несмотря на наличие в составе последних ионов калия, так как ацидоз, возникающий при использовании 0,9% NaCl, может усугубить гиперкалиемию за счет трансклеточного сдвига калия, который происходит

для поддержания электронейтральности плазмы во время ацидоза. Введение же сбалансированного кристаллоидного инфузионного раствора с концентрацией калия 4 ммоль/л больному с гиперкалиемией будет уменьшать концентрацию калия в сторону значения концентрации калия в вводимом растворе.

Растворы глюкозы в настоящее время для инфузионной терапии практически не применяются. Это связано как с побочными эффектами, а именно с гипергликемией и гиперлактатемией, так и с низкой способностью 5% раствора глюкозы задерживаться в кровотоке: при инфузии 1000 мл 5% раствора глюкозы только 100 мл остается в сосудистом русле, объем жидкости в интерстициальном пространстве увеличивается на 250 мл, 650 мл раствора перемещается во внутриклеточное пространство.

Таблица 1. Кристаллоидные растворы

Компоненты	Плазма	0,9% NaCl	Рингер-лактат	Плазма-Лиг
Натрий (ммоль/л)	135—145	154	130	140
Хлорид (ммоль/л)	98—106	154	109	98
Калий (ммоль/л)	3,5—5,0	—	4	5
Кальций (мг/дл)	3,0—4,5	—	4	—
Магний (ммоль/л)	0,7—1,2	—	—	3
Буфер (ммоль/л)	HCO ₃ ⁻ (22—28)	—	Лактат (28)	Ацетат (27) Глюконат (23)
Осмолярность (мОсм/л)	290	308	273	295

Показания к проведению инфузионной терапии

Основными показаниями для инфузионной терапии являются:

- Дегидратация, причинами которой могут быть диарея, перспирация (вследствие лихорадки), рвота, алиментарная недостаточность.
- Гиповолемия или дефицит объема циркулирующей крови (например, при кровотечении у гематологических пациентов).
- Проведение форсированного диуреза для профилактики синдрома лизиса опухоли.
- Проведение терапевтической гемодилюции (для лечения ишемических и тромботических осложнений).
- Коррекция электролитных нарушений.
- Дезинтоксикационная терапия.

Выбор инфузионных растворов

Сбалансированные полиэлектролитные растворы применяются для коррекции дегидратации, форсированного диуреза, терапевтической гемодилюции.

Коллоидные растворы (такие как раствор альбумина) используются в сочетании с кристаллоидными для коррекции гиповолемии. Допустимо использовать только кристаллоидные растворы для коррекции гиповолемии легкой степени.

Для разведения лекарственных препаратов используется 0,9% NaCl, что исключает выпадения солей кальция в приготовленном растворе.

Объем инфузионной терапии определяется клиническими показаниями.

Алгоритм действия врача

1. Определение показаний для инфузионной терапии.
2. Выбор инфузионного раствора в зависимости от показаний.
3. Оценка волемического статуса пациента (оценка частоты сердечных сокращений, артериального давления, тургора кожи, влажности слизистых, темпа диуреза и др.). Центральное венозное давление не является единственным показателем волемического статуса больного и часто может не отражать истинное состояние. У больного с легкой гипертензией и гиповолемией оно может превышать нормальные значения.
4. Обеспечение сосудистого доступа. Проведение инфузионной терапии и оценка ее эффекта (частота сердечных сокращений, артериальное давление, тургор кожи, влажность слизистых, темп диуреза и др.).

Литература

1. Casey JD, Brown RM, Semler MW. Resuscitation fluids. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24(6):512—518.
2. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M et al. Intraoperative glucose infusion and blood lactate: endocrine and metabolic relationships during abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71(3):355—361.
3. DuBose TD Jr. Regulation of potassium homeostasis in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24(5):305—314.
4. Feldman Z, Zachari S, Reichenthal E et al. Brain edema and neurological status with rapid infusion of lactated Ringer's or 5% dextrose solution following head trauma. *J Neurosurg* 1995; 83(6):1060—1066.
5. Hoorn EJ. Intravenous fluids: balancing solutions. *J Nephrol* 2017; 30(4): 485—492.

6. Lee JA. Sydney Ringer (1834–1910) and Alexis Hartmann (1898–1964). *Anaesthesia* 1981; 36(12):1115–1121.
7. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8(8):CD000567.
8. Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019; 50: 144–154.
9. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013; 369(13): 1243–1251.
10. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2):CD000567.
11. Latta TA. Malignant cholera. Documents communicated by the Central Board of Health, London, relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluids into the veins. *Lancet* 1832; 18:274–280.
12. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005; 33(7): 1624–1633.
13. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(8):710–717.e1.
14. Young P, Bailey M, Beasley R et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(16):1701–1710.
15. Марино П. Л. Интенсивная терапия. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 1152 с.

Глава 31.

Парентеральное питание у пациентов с гематологическими заболеваниями

Общие сведения

Химиотерапевтическое лечение гематологических пациентов (коды МКБ-10: C81—C96, D45—D47, D50—D76, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, E85.8, M31.1) ассоциировано с развитием цитостатического поражения эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с тяжелым эметическим синдромом, который часто делает невозможным проведение традиционного перорального или энтерального питания и приводит к тяжелым метаболическим нарушениям и выраженной мальабсорбции. При развитии жизнеугрожающих состояний проведение перорального питания иногда технически не выполнимо. Потребность же в нутритивной поддержке во время лечения гематологических заболеваний, особенно гемобластозов, возрастает. Это связано с катаболическими процессами, активированными опухолевыми цитокинами, системным воспалительным ответом, лихорадкой. Таким образом, развивается истощение организма, связанное, с одной стороны, с повышенными потребностями в энергии на фоне опухолевого процесса, а с другой стороны, обусловленное ассоциированным с лечением поражением ЖКТ, ограничивающим поступление питательных веществ в организм больного.

Дефицит питания на разных стадиях лечения гематологических заболеваний [например, индукционная химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК)] негативно сказывается на исходах лечения. Пациенты с острым миелоидным лейкозом с признаками нутритивного дефицита в сравнении с больными без признаков истощения характеризуются более длительной госпитализацией во время индукции ремиссии (соответственно 39 дней и 31 день) и имеют более низкую 12-месячную общую выживаемость (соответственно 58,3% и 89,9%) ($p < 0,05$). Пациенты с острым лимфобластным лейкозом с дефицитом массы тела также находятся в стационаре дольше во время индукции ремиссии по сравнению с больными с нормальным метаболическим статусом.

Для предотвращения негативных эффектов гипотрофии больных, при невозможности перорального или энтерального питания альтернативным источником питательных веществ остается парентеральное питание (ПП) — введение нутриентов внутривенно, минуя ЖКТ.

Пациенты после ТГСК могут испытывать алиментарную нутритивную недостаточность в связи с прекращением приема пищи при наличии выраженного болевого синдрома слизистой полости рта (мукозит) или развитием реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кишки и выраженным диарейным синдромом. В этих случаях пероральное и энтеральное питание противопоказано или затруднено и ПП является основным источником доставки нутриентов. Аналогичные изменения и показания к ПП могут также наблюдаться при проведении химиотерапии и иммуносупрессивной терапии, в период миелотоксического агранулоцитоза или гранулоцитопении при развитии язвенно-некротического стоматита или некротической энтеропатии.

Однако необходимо помнить о негативных аспектах ПП: ассоциированные с ПП поражения печени, желчного пузыря (холестаз) и атрофия кишечника, катетер-ассоциированные инфекционные осложнения и гипергликемия — лишь немногие из них.

Гипергликемия у больных после ТГСК связана с развитием ассоциированного с трансплантацией сахарного диабета, инфекционных осложнений, а двухлетняя безрецидивная выживаемость больных с нормогликемией в раннем посттрансплантационном периоде выше, чем у больных с гипергликемией. При введении нутриентов парентерально уменьшается стимуляция островков Лангерганса поджелудочной железы, так как не вырабатывается инкретин (глюкагоноподобный пептид-1), который стимулирует выработку инсулина при пероральном питании, что ведет к развитию гипергликемии при ПП. Сам по себе стресс во время критического состояния за счет катехо-

ламинов вызывает резистентность периферических тканей к инсулину и увеличивает продукцию глюкозы печенью. Дефицит витамина D и применение глюкокортикоидных препаратов также вносят свой вклад в развитие гипергликемии у больных после ТГСК. Для коррекции гипергликемии, ассоциированной с ПП, используется постоянная инфузия инсулина с регулярным контролем концентрации глюкозы и последующей коррекцией скорости введения инсулина.

Другим потенциально опасным для жизни осложнением ПП является рефидинг-синдром (синдром возобновления питания). Это метаболические нарушения, которые возникают вскоре после возобновления питания у длительно (более 3 суток) голодавшего пациента. Так как истощенный пациент испытывает потребность в нутриентах для поддержания функционирования жизненно важных органов, в том числе головного мозга, то по мере истощения гликогена печени активно начинает мобилизоваться жировая ткань с последующим кетогенезом для восполнения пула нутриентов. Развивается кетоацидоз, который опосредует трансклеточный сдвиг ионов калия наружу клетки, причем его общие запасы в организме истощены предшествующим голоданием. При возобновлении питания кетоацидоз регрессирует в связи с поступлением глюкозы, которая вместе с вырабатываемым инсулином вызывает обратный ток ионов калия внутри клетки, вызывая гипокалиемию и жизнеугрожающие аритмии. Следовательно, начало ПП должно быть постепенным, с увеличивающейся скоростью инфузии и под контролем электролитного состава крови. Помимо гипогликемии у больных, которым начинают ПП, часто наблюдается истощение запасов магния, что требует своевременного восполнения во время начала ПП.

Проведение длительного ПП требует регулярного контроля функции печени (активность аминотрансфераз, липидный профиль, коагулограмма), водно-электролитного баланса и креатинина, концентрации лактата, который может повышаться вследствие синдрома Вернике (дефицит витамина В1). Гипокоагуляция может развиваться в связи с алиментарной недостаточностью витамина К, восполнение которого также необходимо при проведении ПП.

Длительность периода ПП увеличивает риск развития вышеуказанных осложнений. Возврат к энтеральному (пероральному) питанию возможен после устранения причин, которые потребовали начать ПП. Возобновление перорального питания производят постепенно, параллельно с уменьшением объема вводимого ПП, но без потерь в калорийности суточной диеты.

Компоненты парентерального питания

Основными питательными веществами для ПП являются белки, жиры и углеводы. В одном грамме белка или углеводов содержится 4 ккал, жиры наиболее энергоемкие носители и содержат в одном грамме 9 ккал. Их смеси в различных пропорциях используются для нутритивной поддержки. В настоящее время наиболее распространена схема введения в следующей пропорции: белки — 10–15%, жиры — 40–45%, углеводы — 40–55%, что в отличие от схемы с доминантным введением глюкозы помогает избежать тяжелой гипергликемии и гиперпродукции углекислого газа.

Ежедневная потребность в водорастворимых и жирорастворимых витаминах, микроэлементах также восполняется при помощи внутривенного введения вместе с ПП. Для этих целей применяются адьювантные (во флаконах по 10–20 мл) комплексы витаминов и микроэлементов с учетом суточной потребности, которые могут добавляться непосредственно в питательные среды. Как правило, комплекс жирорастворимых витаминов (A, D, E, K₁) добавляется в жировую эмульсию, а во флаконы с аминокислотами и углеводами вводятся адьюванты с микроэлементами (Se, Zn, Fe, Cu, Cr, I, F, Mn, Mo) и водорастворимыми витаминами, однако существуют препараты с сочетанием водорастворимых витаминов.

ПП может быть как полным, то есть обеспечивать все энергетические и нутритивные потребности пациента, так и неполным (смешанным), когда потребность в питании удовлетворяется как пероральным, так и ПП, например, во время восстановления после перерыва в приеме пищи.

Существует две схемы ПП:

- «Модульная», «раздельная» или «флаконная», когда рассчитываются потребности и отдельно вводятся растворы аминокислот (Аминоплазмаль, Аминовен и др.), глюкоза 10% или 20% и жировая эмульсия (Интралипид, Липофундин 10% и 20%; и др.).
- «Все в одном» или «три в одном» — это вариант, когда все необходимые нутриенты в стандартном соотношении вводятся из одного пакета. До начала инфузии растворы аминокислот, глюкозы и жировая эмульсия разделены перегородками. Перед началом инфузии медицинский персонал разрывает перегородки в пакете, не нарушая его внешнюю целостность. Таким образом, данная методика уменьшает риск инфицирования за счет уменьшения количества инфузионных линий и процедур с отдельными флаконами, сокращает временные затраты медицинского персонала, поэтому является преимущественной в использовании. Препараты «три в одном» (Кабивен

периферический и центральный, Оликлиномель, Нутрифлекс Липид 70/180 и др.) различаются между собой по соотношению компонентов, что может быть учтено при назначении этих смесей больным с имеющимися метаболическими нарушениями. Соотношение глюкоза/липиды 55/45% у препарата Кабивен центральный, 62/38% у препарата Оликлиномель № 7. Не следует назначать больным с сахарным диабетом питание с относительно высоким содержанием глюкозы.

Методика проведения парентерального питания

- Круглосуточная инфузия — используется преимущественно в круглосуточных стационарах и лучше переносится пациентами, так как суточный объем поступает постепенно и равномерно.
- Продленная инфузия (18—20 часов).
- Циклический режим (8—12 часов) — для стационаров с дневным пребыванием или для домашнего применения.

Принятие решения о начале парентерального питания

Перед началом ПП необходимо убедиться, что причины, побуждающие начать нутритивную поддержку, не могут быть устранены в первые сутки. К ним относятся: рвота как побочный эффект химиотерапии; умеренный болевой синдром при мукозите, который может быть устранен анальгетической терапией; диарея, не связанная с некротической энтеропатией, или РТПХ с поражением кишечника. Перед началом ПП должны быть предприняты попытки медикаментозной коррекции данных состояний с целью возобновления перорального приема пищи. Следующим этапом следует оценить возможность начала энтерального (зондового) питания, например, у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При отсутствии альтернатив и наличии показаний начинают ПП, предварительно оценив метаболический статус пациента [определение индекса массы тела (ИМТ), оценка жидкости в плевральных, перитонеальной полостях, отечного синдрома с целью определения истинного веса без учета избыточной жидкости в организме] и определив исходные показатели общего белка, альбумина, липидного профиля, электролитный состав крови, концентрацию глюкозы, функции почек и печени. На основании этого рассчитывается суточная потребность в калориях из расчета 25—30 ккал/кг (масса

тела без учета жидкости в полостях) в сутки. Более точно потребность в калориях можно рассчитать с учетом потери массы тела и суточного азотистого баланса (табл. 1).

Показания к проведению парентерального питания

1. Невозможность проведения перорального или энтерального питания более 72 часов.
2. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность (ИМТ < 19 кг/м²), которая не может быть полностью скорректирована пероральным или энтеральным питанием.
3. Кишечная недостаточность или тяжелая диарея (> 500 мл/сут более 3 суток).
4. РТПХ с поражением кишечника с признаками тяжелой энтеропатии (диарея, кровоточивость).
5. Тяжелый мукозит.
6. Тяжелый панкреатит.
7. Кишечная непроходимость.
8. Гастростаз или обструкция пилорического отдела желудка.
9. Критические состояния (шок, острая дыхательная недостаточность, проведение ИВЛ), когда невозможно проводить энтеральное питание.
10. Наружный свищ тонкой кишки.

У гематологических пациентов ПП часто начинают при тяжелой диарее, тяжелой РТПХ с поражением кишечника, мукозите.

Противопоказания к проведению парентерального питания

1. Возможность полноценного восполнения нутритивного дефицита перорально или энтерально.
2. Терминальное состояние пациента (относительное противопоказание).
3. От ПП рекомендуется воздержаться в первые 48 часов после развития септического шока.

Наличие острой почечной недостаточности у больных не может быть противопоказанием к проведению ПП.

Осложнения при проведении парентерального питания

1. Осложнения связанные с катетеризацией центральных вен:
 - инфекционные;
 - тромботические;
 - геморрагические;
 - воздушная эмболия;
 - пневмоторакс.
2. Метаболические осложнения:
 - гипергликемия;
 - водно-электролитные нарушения;
 - гипертриглицеридемия;
 - повышения концентрации азота мочевины;
 - повышение активности печеночных аминотрансфераз.
3. Дисфункция пищеварительной системы:
 - холестаз, холецистит;
 - гипотрофия стенки кишечника;
 - жировой стеатоз печени;
 - острый панкреатит (особенно в случае с сочетанием с врожденной гипертриглицеридемией).
4. Аллергические реакции на компоненты ПП.
5. Образование преципитатов (солей) в случае несовместимых инфузий с ПП.
6. Токсические эффекты витаминных комплексов (аккумуляция жирорастворимых витаминов А, D, Е, К).
7. Синдром возобновления питания, или рефидинг-синдром.

Алгоритм действия врача

1. *Сосудистый доступ.* После принятия решения о начале ПП с учетом показаний и противопоказаний решается вопрос об обеспечении сосудистого доступа (см. гл. «Алгоритм обеспечения сосудистого доступа в гематологии»), который устанавливается реаниматологом. При планировании ПП более 5 дней рекомендуется установка центрального венозного катетера. При проведении ПП менее 5 дней и при наличии смесей для ПП с осмолярностью менее 900 мОсмоль/л возможно использование периферического сосудистого доступа.
2. *Рассчитывается требуемая суточная калорийность* в зависимости от степени катаболизма (табл. 1).

Таблица 1. Расчет энергетических потребностей в зависимости от степени катаболизма

Недостаточность питания	Потеря массы тела за последние 3 месяца, %	Потери азота, г/сут (азотистый баланс)	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Потребность энергии в сутки, ккал/кг
Нет	< 2	0—6	> 65	> 35	20—25
Легкая	2—5	6—12	65—55	35—30	25—30
Средняя	6—10	6—12	55—45	30—25	25—35
Тяжелая	> 10	> 12	< 45	< 25	30—45

Азотистый баланс (АБ) рассчитывают по формуле:

$$\text{АБ} = \text{Введенный белок (г/сут)} / 6,25 - \text{Азот мочевины мочи (г/сут)} \times 1,25 - 4 - \text{ДПА (г/сут)},$$

где ДПА — дополнительные потери азота с дренажным или раневым отделяемым, содержащим назогастральный зонд.

- Расчет скорости введения.* После определения суточной потребности в калориях производится расчет скорости введения. Например, больному массой 70 кг при легкой степени недостаточности питания (потеря массы тела менее 5% за последние 3 месяца, АБ от 6 до 12 г/сут) требуется от 25 до 30 ккал/кг/сут или от 1750 до 2100 ккал. В стандартных смесях для ПП (Кабивен центральный, Оликлиномель № 7, Нутрифлекс липид 70/180) содержится в среднем 2000 ккал в полном объеме смеси. Данный расчет выполнен преднамеренно, чтобы один пакет «три в одном» удовлетворял энергетическим потребностям большинства больных и что удобно для ежесуточной смены инфузионной линии. Скорость введения (в мл/час) в данном случае равняется объему (в мл) / 24.
- Начало введения ПП в первые сутки.* При нахождении больного в круглосуточном стационаре ПП вводится непрерывно в течение 24 часов. В первые сутки вводят 50% объема от требуемой пациенту калорийности с увеличением на 25% в последующие 2 суток. Для нутритивной поддержки больных в дневных стационарах возможен циклический режим: введение 8—12 часов (не более 50% объема от требуемой пациенту калорийности). Производители ПП также рекомендуют постепенно увеличивать скорость до целевой в первые 30 минут введения ПП.
- Контроль возможных осложнений* осуществляется лечащим врачом. Оценивается реакция на введение парентеральной смеси как в первые минуты на наличие анафилактической реакции, так и в последующие часы и дни на наличие прочих аллергических реакций.

Необходим ежедневный осмотр растворов и инфузионных линий на предмет образования преципитатов. Своевременный контроль лабораторных анализов (см. ниже) позволяет предотвращать и корректировать метаболические осложнения ПП. Необходимо в течение первых 48 часов дважды регистрировать электрокардиограмму (ЭКГ) и контролировать электролиты крови с целью предотвращения рефидинг-синдрома.

6. *Включение в схему питания адьювантных витаминных комплексов.* С целью дифференцировки причины развития аллергической реакции витаминные комплексы следует добавлять не ранее чем через 48 часов после начала ПП.

7. *Оценка эффективности ПП.* Врач после начала ПП проводит оценку его эффективности и диагностику возможных осложнений. Эффективность оценивается с учетом анализа прироста массы тела, оптимальным считается увеличение массы за 7 дней на 0,5—1 кг при изначально умеренном или тяжелом дефиците питания. Также еженедельно оцениваются ИМТ, азотистый баланс, концентрация альбумина и общего белка. При уменьшении степени катаболизма (табл. 1) производится перерасчет суточной потребности больного в калориях.

8. *Лабораторные исследования во время проведения ПП:*

- концентрация глюкозы — 2—4 раза в сутки;
- электролитный состав крови — 1 раз в сутки;
- биохимический анализ крови (дважды в неделю) с исследованием активности печеночных аминотрансфераз, концентрации общего белка, альбумина, триглицеридов, активности липазы, амилазы;
- контроль концентрации витаминов (тиамин) и микроэлементов (калий, натрий, кальций, хлориды, магний) при длительном ПП (более 1 месяца).

9. *Регулярные обследования во время проведения ПП:*

- суточный баланс жидкости — ежедневно;
- динамика массы тела — ежедневно [стремительная прибавка в весе (более 2 кг в неделю), вероятнее всего, связана с задержкой жидкости];
- азотистый баланс и оценка трофического статуса (ИМТ) — один раз в неделю.

10. *Завершение ПП.* После разрешения причин, потребовавших проведения ПП, скорость инфузии питательной смеси уменьшается на количество калорий, употребляемых пациентом перорально.

При возникновении любых аллергических реакций необходимо прекратить введение препарата. В случае развития уртикарной сыпи обоснованно применение антигистаминных препаратов, таких как дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин. При развитии анафилак-

тического шока первым вводится адреналин и инфузионная нагрузка с последующим введением дексаметазона или преднизолона.

Особые указания

Противопоказано одновременное введение цефтриаксона и смесей ПП из-за риска образования кальциевой соли цефтриаксона. Описаны случаи образования преципитата фосфата кальция при проведении ПП. Дестабилизация липидной эмульсии может быть вызвана введением иных препаратов в камеру с ПП. Дестабилизация липидов и образование преципитатов может вести к нарушению микроциркуляции, что проявляется развитием острой дыхательной недостаточности, неврологическими нарушениями. В данном случае необходимо остановить проведение ПП.

При выполнении анализа на свободный гемоглобин (методом измерения оптической плотности) необходимо прекратить введение жировой эмульсии минимум за 6 часов до взятия пробы крови с целью исключения ошибок определения концентрации свободного гемоглобина плазмы.

Литература

1. Arends J, Bachmann P, Baracos V et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017; 36(1):11–48.
2. Beckerson J, Szydlo RM, Hickson M et al. Impact of route and adequacy of nutritional intake on outcomes of allogeneic haematopoietic cell transplantation for haematologic malignancies. *Clin Nutr* 2019; 38(2):738–744.
3. Bowen JM, Wardill HR. Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017; 11(4):341–346.
4. Cahova M, Bratova M, Wohl P. Parenteral nutrition-associated liver disease: the role of the gut microbiota. *Nutrients* 2017; 9(9):987.
5. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373(9677):1798–1807.
6. Fell GL, Cho BS, Dao DT et al. Fish oil protects the liver from parenteral nutrition-induced injury via GPR120-mediated PPAR γ signaling. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2019; 143:8–14.
7. Fuentebella J, Kerner JA. Refeeding syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56(5):1201–1210.
8. Fuji S, Rovó A, Ohashi K et al. How do I manage hyperglycemia/post-transplant diabetes mellitus after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(8): 1041–1049.

9. Gavin NC, Button E, Keogh S et al. Does parenteral nutrition increase the risk of catheter-related bloodstream infection? A systematic literature review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41(6):918–928.
10. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep* 2013; 13(1):155–162.
11. Hammer MJ, Casper C, Gooley TA et al. The contribution of malglycemia to mortality among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(3):344–351.
12. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38(2):196–204.
13. Horsley P, Bauer J, Gallagher B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(11):1113–1116.
14. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(10):2649–2652.
15. Kawajiri A, Fuji S, Tanaka Y et al. Clinical impact of hyperglycemia on days 0-7 after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(8):1156–1163.
16. Koekkoek KW, van Zanten AR. Nutrition in the critically ill patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017; 30(2):178–185.
17. Long L, Cai XD, Bao J et al. Total parenteral nutrition caused Wernicke's encephalopathy accompanied by wet beriberi. *Am J Case Rep* 2014; 15:52–55.
18. Madnawat H, Welu AL, Gilbert EJ et al. Mechanisms of parenteral nutrition-associated liver and gut injury. *Nutr Clin Pract* 2020; 35(1):63–71.
19. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40(2):159–211.
20. McKnight CL, Newberry C, Sarav M et al. Refeeding syndrome in the critically ill: a literature review and clinician's guide. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21(11):58.
21. Preiser JC. Glycemic control and nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35(6):671–672.
22. Reese MK, Hewlings S. Enteral versus parenteral nutrition: use in adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23(2):173–179.
23. Tribler S, Brandt CF, Hvistendahl M et al. Catheter-related bloodstream infections in adults receiving home parenteral nutrition: substantial differences in incidence comparing a strict microbiological to a clinically based diagnosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018; 42(2):393–402.
24. Walmsley RS. Refeeding syndrome: screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(Suppl 4):113–117.

**Сопроводительная терапия при лечении
заболеваний системы крови.
Практическое руководство**

Научные редакторы д. м. н. Е. Н. Паровичникова,
д. м. н. Г. М. Галстян
Ответственный редактор к. м. н. Л. С. Аль-Ради
Редакторы к. м. н. В. А. Ананич, к. б. н. Н. В. Первухова
Технический редактор В. Ю. Кознов
Оформление обложки Л. Е. Канивченко
Подготовка иллюстраций Ю. Г. Косовская
Корректор В. А. Алексеев

Издательский дом «Практика»
119048, Москва, а/я 421. Тел. (495) 921-22-04
Электронная почта: practica@practica.ru. Сайт: www.practica.ru
Подписано в печать 29.02.2024. Формат 60 × 90/16
Тираж 1500 экз. Заказ №

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография»,
филиал «УЛЬЯНОВСКИЙ ДОМ ПЕЧАТИ»
432980, г. Ульяновск, ул. Гончарова, 14

