

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### ЛИМФОМА МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Кодирование по Международной статистической [классификации](#) болезней и проблем, связанных со здоровьем: C83.0

Год утверждения (частота пересмотра): 2023

Возрастная категория: Взрослые

Пересмотр не позднее: 2025

ID: 137

#### Разработчик клинической рекомендации

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

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

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

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

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

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

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

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

#### **1. Планирование脾эктомии**

Врач-гематолог определяет показания к脾эктомии. Возможность и сроки выполнения оперативного вмешательства, необходимые мероприятия по подготовке к операции, а также тактика ведения больного до и после оперативного вмешательства должны определяться совместно врачом-гематологом, врачом-хирургом, врачом-анестезиологом-реаниматологом и

врачом-трансфузиологом.

## **2. Подготовка к спленэктомии**

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

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

Приложение А3.6

## **ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у гематологических пациентов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов гематологическим пациентам проводят с целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежезамороженная плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются, факторы свертывания крови (В02BD по АТХ классификации), ингибиторы протеаз, антифибринолитические средства (В02А по АТХ классификации). Трансфузии СЗП показаны также для возмещения объема при проведении процедур плазмафереза при гиперлейкоцитозе, Выбор конкретного вида компонента крови для гемотрансфузии (тип эритроцитосодержащего компонента крови, тип концентрата тромбоцитов, тип препарата плазмы) осуществляется лечащим врачом или врачом-трансфузиологом в соответствии с клинической ситуацией и на основании Приказа Минздрава России от 28.10.2020 N 1170н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология", Приказа Минздрава России от 20.10.2020 N 1134н "О порядке медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов", рекомендациями "Клиническое использование эритроцитосодержащих компонентов крови" (2018 г.), Постановления от 22.06.2019 г. N 797 "Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации", другими нормативными актами.

### **Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)**

#### **Необходимые исследования до трансфузии**

Всем гематологическим пациентам при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе АВ0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию.

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

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

- посттрансфузионные осложнения в анамнезе
- беременность
- рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе
- аллоиммунные антитела.

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

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

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

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

#### **Показания к переливанию ЭСК**

Пациентам с хронической анемией переливание показано при уровне гемоглобина <60 г/л. В данном случае переливание донорских эритроцитов проводится только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии.

Пациентам с сепсисом, ишемической болезнью сердца (в том числе, инфарктом миокарда, стенокардией напряжения), миокардитом и другими кардиопатиями трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина <100 г/л.

Пациентам старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина <100 г/л.

Беременным пациенткам с заболеваниями системы крови рекомендовано обеспечивать уровень гемоглобина в крови не менее 80 г/л.

Кровопотеря, составляющая 15-30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях.

Уровень гемоглобина ниже 70-90 г/л при активном кровотечении.

Уровень гемоглобина <100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов.

Рекомендуется соблюдение формулы 1:1:1, обозначающей должное соотношение эритроцитов, СЗП и тромбоцитов.

## Трансфузии концентрата тромбоцитов

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

При некоторых гематологических заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском геморрагических осложнений, пороговый уровень тромбоцитов должен быть увеличен. У беременных пациенток с опухолевыми гематологическими заболеваниями пороговый уровень тромбоцитов составляет  $30 \downarrow 10^9/\text{л}$ .

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

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с профилактической целью приведены в табл. А3.6.1.

Таблица А3.6.1. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза	Менее $20 \downarrow 10^9/\text{л}$	При синдроме повышенного потребления тромбоцитов $\langle * \rangle$ данный порог необходимо повысить
Установка ЦВК	Менее $30 \downarrow 10^9/\text{л}$	-
Люмбальная пункция	Менее $50 \downarrow 10^9/\text{л}$	-
Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства	Менее $50 \downarrow 10^9/\text{л}$	Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется массой тела пациента, а количество трансфузий - объемом операции
Беременные	Менее $30 \downarrow 10^9/\text{л}$	-
Пациенты с ОПЛ	Менее $50 \downarrow 10^9/\text{л}$	-
ДВС-синдром	Менее $50 \downarrow 10^9/\text{л}$	Как часть основной терапии ДВС-синдрома

-----  
<\*> Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

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

Таблица А3.6.2. Шкала кровотечений по ВОЗ

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

#### Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета 50-70  $\times 10^9$  тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или 200-250  $\times 10^9$  тромбоцитов на 1 м<sup>2</sup>

поверхности тела реципиента.

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

### **Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов**

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

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

Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил  $10 \times 10^9/\text{л}$  от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ):  $\text{СПТ} = (\text{АПТ} \times \text{площадь поверхности тела, м}^2) / \text{количество перелитых тромбоцитов} \times 10^{11}$ .

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

### **Трансфузии СЗП**

#### **Показания к переливанию СЗП:**

- Экстренная реверсия действия антагонистов витамина К (группа В01АА по АТХ классификации); переливают СЗП из расчета 5 - 8 мл/кг.

- Коррекция геморрагического синдрома при увеличении ( $>1,5$  раз по сравнению с нормой) протромбинового времени или АЧТВ.

- Возмещение объема при проведении плазмафереза.

- Показания к переливанию фактора свертывания крови VIII\*\* (В02ВD02 по АТХ классификации)

- Гипофибриногенемия ( $<1$  г/л).

- Периоперационный период или массивные кровотечения при уровне фибриногена  $<1,5$  г/л.

Расчетная доза фактора свертывания крови VIII\*\* (В02ВD02 по АТХ классификации) составляет 1 ед. на 5 кг массы тела пациента или 15 - 20 ед. при массе тела 70 кг. В 1 единице содержится: фибриногена не менее 140 мг, FVIII - не менее 70 МЕ.

**Качество компонентов крови, применяемых при сопроводительной терапии гематологических пациентов**

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

- лейкоредуцированные - содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до  $1 \cdot 10^6$  клеток;

- облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25-50 Гр);

- ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов;

- после исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.

С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:

- инактивация патогенов в концентрате тромбоцитов;

- применение добавочных растворов для замещения донорской плазмы в концентрате тромбоцитов;

- расширение спектра тестируемых маркеров вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус гепатита В, Т-лимфотропный вирус человека и другие).

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

Таблица А3.6.4. Шкала степени тяжести реакции или осложнения

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

#### **Премедикация перед проведением трансфузии компонентов донорской крови**

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация в соответствии с общими

рекомендациями.

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

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

Решение вопроса о введении глюкокортикоидов и выбор дозы зависит от выраженности посттрансфузионной реакции или осложнения в анамнезе, степени тяжести сопутствующей патологии - инфекционные осложнения (особенно в период глубокой нейтропении), сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие.

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

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

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

ПА проводятся 2 - 3 раза в неделю с интервалом 2 - 3 дня.

Объем удаляемой плазмы: за одну процедуру удаляется 0,5 ОЦП, в среднем 1500 мл (1 000 - 2 000 мл).

С целью предупреждения дополнительной аллоиммунизации антигенами донорских клеток крови и белками донорской плазмы замещение объема удаленной плазмы проводится 5%, 10%, 20% раствором альбумина человека\*\* и раствором натрия хлорида\*\* 0,9%.

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

- альбумин человека\*\* 5% - (500 - 1000 мл), в среднем 800 мл;



- раствор натрия хлорида\*\* 0,9% в среднем 800 мл (500 - 1 000 мл).

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

При наличии глубокой тромбоцитопении ( $\leq 20 \cdot 10^9/\text{л}$ ) перед началом проведения процедуры ПА необходимо провести трансфузию 4 - 6 доз тромбоцитов, заказать концентрат тромбоцитов для трансфузии после окончания процедуры ПА.

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

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

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

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

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

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

**Литература**

24. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Лимфомы и беременность // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 143 - 150.

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

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

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

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

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

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

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

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

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