

Клинические рекомендации

# Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов

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

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения:

Разработчики клинической рекомендации:

- Российское общество онкогематологов  
Председатель РООГ, академик РАН, д.м.н., проф. И.В. Поддубная
- Ассоциация содействия развитию гематологии и  
трансплантации костного мозга «Национальное  
гематологическое общество»  
Председатель ассоциации НГО, д.м.н., проф. Е.Н. Паровичникова
- Ассоциация онкологов России  
Президент АОР, академик РАН, д.м.н., проф. А.Д. Каприн

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	8
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	9
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	9
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .	10
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	10
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..	10
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	12
2.1. Жалобы и анамнез .....	13
2.2. Физикальное обследование .....	14
2.3. Лабораторные диагностические исследования .....	14
2.4. Инструментальные диагностические исследования .....	22
2.5. Иные диагностические исследования.....	23
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	24
3.1. Показания к началу терапии В-клеточного ХЛЛ .....	24
3.2. Первая линия лечения ХЛЛ.....	25
3.3. Выбор терапии рецидива ХЛЛ (2 и последующие линии).....	33

3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия.....	36
3.5. Оценка ответа на лечение .....	38
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	39
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	39
6. Организация оказания медицинской помощи .....	40
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	43
7.1. Стадирование лимфомы из малых лимфоцитов.....	43
7.2. Общая выживаемость пациентов в группах по МПИ.....	45
7.3. Оценка ответа на лечение при ХЛЛ .....	45
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	46
Список литературы.....	47
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	57
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	60
Приложение А3.1. Значение маркеров вируса гепатита В при ХЛЛ .....	60
Приложение А3.2. Показания к началу лечения ХЛЛ/ЛМЛ.....	61
Приложение А3.3. Режимы лекарственного лечения ХЛЛ.....	61
Приложение А3.4. Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ. ....	65
Приложение А3.5. Профилактика инфекционных осложнений.....	72
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	95
Приложение Б1. Алгоритм выбора первой линии терапии пациента с ХЛЛ/ЛМЛ.....	95
Приложение Б2. Алгоритм выбора терапии рецидива ХЛЛ/ЛМЛ.....	95
Приложение В. Информация для пациентов .....	97

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	99
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG .....	99
Приложение Г2. Шкала оценки коморбидности CIRS .....	99

## Список сокращений

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

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

CIM – carbapenem inactivation method  
CMV – cytomegalovirus  
СТС – общие критерии токсичности  
*E. faecalis* – *Enterococcus faecalis*  
*E. faecium* – *Enterococcus faecium*  
*E. coli* – *Escherichia coli*  
EBV – Epstein-Barr virus  
FCR – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб\*\*, флударабин\*\* и циклофосфамид\*\* (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)  
FCR-Lite – режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб\*\*, флударабин\*\* и циклофосфамид\*\* с редукцией доз цитостатических препаратов (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3)  
FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*  
HHV-6 – Human herpes virus 6  
HSV – Herpes simplex virus  
HZV – Herpes zoster virus  
IGHV – переменные участки тяжелых цепей иммуноглобулинов  
IWCLL – Международная рабочая группа по изучению хронического лимфоцитарного лейкоза  
*K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*  
KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase  
*L. pneumophila* – *Legionella pneumophila*  
*L. monocytogenes* – *Listeria monocytogenes*  
mCIM – modified carbapenem inactivation method  
*M. furfur* – *Malassezia furfur*  
*M. pachydermatis* – *Malassezia pachydermatis*  
*M. pneumoniae* – *Mycoplasma pneumoniae*  
NDM – New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase  
OXA-48 – oxacillinase-48  
QTc – скорректированный интервал QT на электрокардиограмме  
*R. glutinis* – *Rhodotorula glutinis*  
*P. jirovecii* – *Pneumocystis jirovecii*  
*R. minuta* – *Rhodotorula minuta*  
*R. mucilaginosa* – *Rhodotorula mucilaginosa*  
*R. rubra* – *Rhodotorula rubra*

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

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

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

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

*S. aureus* – *Staphylococcus aureus*

*S. boulardii* – *Saccharomyces boulardii*

*S. capitata* – *Saprochaete capitata*

*S. maltophilia* – *Stenotrophomonas maltophilia*

*S. prolificans* – *Scedosporium prolificans*

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

### Термины и определения

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

клональной эволюции с накоплением генетических нарушений, которые делают клетки ХЛЛ все более автономными, быстро делящимися и рефракторными к терапии.

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

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

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

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

C91.1 – Хронический лимфоцитарный лейкоз

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

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

#### **1.5.1. Стадирование**

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

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

#### **Таблица 1. Стадии хронического лимфоцитарного лейкоза по Vinet**

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.	Доля пациентов в дебюте, %
А	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 <sup>9</sup> /л, поражено <3 лимфатических областей*	>120	60
В	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 <sup>9</sup> /л, поражено >3 лимфатических областей*	61	30
С	Гемоглобин <100 г/л <i>или</i> уровень тромбоцитов <100 × 10 <sup>9</sup> /л	32	10

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

### **1.5.2. Определение групп риска**

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

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

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

Необходимо обратить внимание, что данная шкала применима только для нелеченных пациентов и для пациентов, не получающих таргетные препараты, поскольку многофакторный ретроспективный анализ проводился на больных, получавших ИХТ/ХТ в до использования таргетных препаратов в терапии ХЛЛ, которые нивелировали значение многих неблагоприятных прогностических факторов.

**Таблица 2. Международный прогностический индекс**

Параметр	Отрицательное значение	Отношение рисков	Баллы
<i>TP53</i> (17p)	Делеция/мутация	4,2	4
Статус <i>IGHV</i>	Без мутаций	2,6	2
Уровень $\beta 2$ -микроглобулина, мг/л	>3,5	2,0	2
Стадия	В/С по Binet или I–IV по Rai	1,6	1
Возраст	>65 лет	1,7	1
<b>Возможные значения шкалы</b>			<b>0–10</b>

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

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

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

### ***Критерии установления диагноза/состояния***

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

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

- *МВКЛ  $>5\ 000$  в 1 мкл крови;*

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

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

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

## **2.1. Жалобы и анамнез**

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

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

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

*лихорадки, которая может служить основанием для начала специфической терапии, необходим тщательный скрининг с целью исключения инфекционной патологии.*

## **2.2. Физикальное обследование**

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

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

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

## **2.3. Лабораторные диагностические исследования**

### **2.3.1. Лабораторные исследования для оценки общего состояния пациента**

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

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

**Комментарии:** *в окрашенных препаратах периферической крови клетки ХЛЛ имеют морфологию малых лимфоцитов с узким ободком цитоплазмы, плотным ядром, глыбчатым хроматином, без отчетливого ядрышка. Реже встречается морфология*

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ при первичной диагностике или диагностике рецидива заболевания, при контрольных обследованиях в процессе динамического наблюдения, перед проведением противоопухолевой терапии, в процессе лечения, при оценке эффективности терапии, при рефрактерном течении на любом этапе заболевания для оценки общего состояния, определения необходимости проведения сопутствующей или сопроводительной терапии или редукции доз препаратов **рекомендуется** выполнение следующих лабораторных исследований:
  - биохимического общетерапевтического анализа крови (определяют уровень лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, калия, натрия, хлора, кальция, β2-микроглобулина) [12,16];
  - коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (определяют уровень протромбина, фибриногена, антитромбина III, плазминогена, D-димера, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время) [12,16];
  - прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) для уточнения наличия предрасположенности к гемолитическим осложнениям ХЛЛ [12,16];
  - общего (клинического) анализа мочи [12,16].

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ или при подозрении на ХЛЛ/ЛМЛ при наличии анемии **рекомендуется** с целью дифференциальной диагностики анемии выполнение следующих лабораторных исследований [17]:
  - исследования уровня железа сыворотки крови
  - исследования уровня ферритина в крови

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

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

### **2.3.2. Лабораторные исследования для верификации диагноза и оценки прогностических факторов**

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

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

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

- При подозрении на ЛМЛ у пациентов без клинического лимфоцитоза в крови, а также у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ с подозрением на трансформацию **рекомендуется** выполнить биопсию лимфатического узла (или иного очага поражения) и провести цитологическое исследование биоптатов лимфоузлов (или иного очага поражения), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала



лимфатического узла (или иного очага поражения) с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [12,16,19].

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

**Комментарии:** в гистологических препаратах морфологический субстрат представлен диффузным ростом небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. В срезах ткани лимфатического узла нередко присутствуют фолликулоподобные структуры – псевдофолликулы, так называемые зоны роста, представленные увеличенным количеством параиммунобластов, клеток с морфологией пролимфоцитов с различными ядрышками. Детальное описание морфологической картины дается в соответствующих разделах рекомендаций. При прогрессии ХЛЛ размер этих псевдофолликулов увеличивается, они могут сливаться. У 3–5 % пациентов с ХЛЛ и ЛМЛ развивается диффузная В-крупноклеточная лимфома или лимфома Ходжкина. Появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера. Отличительной особенностью клеток является сохранение фенотипа исходной популяции. Появление лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ называется ходжкинской трансформацией. Во всех случаях локального быстрого увеличения лимфатических узлов или существенного изменения клинической картины болезни (появления В-симптомов – внезапной потери веса, ночной потливости) необходимо выполнить биопсию лимфатического узла, костного мозга или экстранодального очага. Синдром Рихтера констатируется только на основании гистологического исследования.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ спустя 2 месяца после окончания терапии при наличии возможности **рекомендуется** иммунофенотипирование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии для выявления маркеров минимальной остаточной болезни (МОБ) при гемобластозах [20].

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

**Комментарии:** Оптимальным (наиболее информативным) материалом для исследования является костный мозг.

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

Неоднократно показано, что количественная характеристика МОБ в крови по завершении терапии коррелирует с выживаемостью и поэтому может использоваться

как руководство к действию. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови  $>1$  % предвещает ранний рецидив и может служить основанием для смены терапии. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови  $0,90-0,01$  % характеризует группу пациентов с медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) около 3 лет; у категории пациентов можно рассматривать возможность поддерживающей терапии. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови  $<0,01$  % свидетельствует о высокой вероятности длительной ремиссии ( $>5$  лет).

При проведении таргетной терапии ингибиторами BCL-2, ингибиторами ВТК с офбинутузумабом, а также комбинации ибрутиниб + венетоклакс мониторинг МОБ начинают проводить с 9 месяца от начала терапии [21–24].

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

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

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

**Комментарии:** гистологический диагноз ХЛЛ устанавливается при наличии в костном мозге диффузного лимфоидного пролиферата из мономорфных клеток небольшого размера с округлыми ядрами, комковатым хроматином, в зависимости от условий фиксации – с неотчетливыми ядрышками или без них, с тонкостенными сосудами капиллярного/венулярного типа; обычно разрозненно расположены крупные клетки с морфологией параиммунобластов, иногда присутствуют псевдофолликулы (пролиферативные центры). При иммуногистохимическом исследовании лимфоидный пролиферат

характеризуется экспрессией CD20 (гетерогенная по интенсивности, преимущественно слабая мембранная реакция), CD79a, IgM, ядерной экспрессией PAX 5, LEF1 (ядерная реакция), коэкспрессией CD5 (мембранная реакция) и CD23 (мембранная реакция), CD43 при отсутствии экспрессии CD10, BCL-6, Cyclin D1. Экспрессия LEF1 (ядерная экспрессия) более интенсивно выражена в клетках пролиферативных центров, в клетках с морфологией пролимфоцитов. Для клеток пролиферативных центров характерна более интенсивная экспрессия CD20, IgM, LEF1, иногда часть клеток псевдофолликулов (пролиферативных центров) экспрессирует cyclin D1 (слабая ядерная реакция). Индекс пролиферативной активности Ki-67 невысокий, обычно составляет 5–15 % позитивных клеток в зонах диффузного мелкоклеточного инфильтрата. При иммуногистохимическом исследовании на парафиновом материале может отсутствовать экспрессия CD5 (до 20–25 % случаев). Экспрессией BCL-2 характеризуются все варианты мелкоклеточных В-клеточных лимфом, коэкспрессия IgM и IgD характерна для лимфоцитарной лимфомы и лимфомы из клеток мантлии. Экспрессия LEF1 характерна для лимфоцитарной лимфомы с трансформацией в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (синдрома Рихтера) и позволяет провести дифференциальную диагностику с CD5+ диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.

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

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед началом 1-й и всех последующих линий терапии по возможности **рекомендуется** проведение молекулярно-цитогенетического исследования с применением метода флуоресцентной гибридизации (FISH) на делецию 17p и определение мутаций гена TP53, а также (при наличии возможности) на +12; del(11q), del(13q), del(17p), а также стандартное кариотипирование для исключения наличия комплексного кариотипа, подразумевающего наличие 3 и более aberrаций, для определения прогностической группы и выбора тактики лечения [14].

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

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

В настоящее время благодаря методам глубокого секвенирования установлено, что большинство случаев рефрактерности обусловлено утратой TP53 либо за счет делеции в сочетании с мутациями, либо за счет мутаций гена. Поэтому сегодня выполнение FISH на делецию 17p недостаточно. Для того чтобы идентифицировать наибольшее число пациентов с устойчивостью к иммунохимиотерапии, необходимо также исследовать мутации TP53. Наличие мутации констатируется, если число клеток с мутацией превышает 10 %.

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

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

**Комментарии:** мутации генов IGHV имеют прогностическое значение. В настоящее время прогноз у пациентов с ХЛЛ оценивают по международному прогностическому индексу для ХЛЛ (см. раздел 5.1). Индекс требует оценки уровня  $\beta$ 2-микроглобулина, мутационного статуса IGHV, а также цитогенетического исследования. Определение этих показателей желательно. С учетом высокой информативной ценности в отношении времени до терапии, эффективности иммунохимиотерапии, времени до рецидива мутационный статус генов IGHV рекомендуется определять, так как это является основанием для выбора терапии первой линии и раннего назначения таргетных препаратов в случае немутированного варианта.

### **2.3.2. Другие обязательные лабораторные исследования**

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

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением терапии антителами к CD20 с целью уточнения риска и в случае необходимости профилактики реактивации вирусного гепатита **рекомендуется** выполнение вирусологического исследования для выявления маркеров вируса гепатита В, которое должно включать определение [25]:
  - антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови;
  - антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови;
  - антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В в крови;
  - ДНК вируса гепатита В в крови методом полимеразной цепной реакции (качественное исследование).

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

**Комментарии:** *Значения маркеров вирусного гепатита В представлены в приложении А3.1.*

*Реактивация вирусного гепатита В при терапии моноклональными антителами CD20 связана с В-клеточной деплецией и, как следствием, падением титра контролируемых анти-HBs антител. Восстановление титра антител происходит спустя 6 месяцев после последнего введения моноклональных антител. Наличие гепатита не является противопоказанием к началу терапии ХЛЛ моноклональными антителами, однако это требует сопроводительной терапии противовирусными препаратами и тщательного мониторинга функций печени.*

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на этапе диагностики и, при наличии показаний, на любом этапе наблюдения или лечения **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование крови на наличие вируса иммунодефицита человека (исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови) для уточнения коморбидности и необходимости проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [16].

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

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

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

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

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

#### **2.4. Инструментальные диагностические исследования**

- Всем пациентам на этапе диагностики, перед началом терапии ХЛЛ/ЛМЛ, при оценке ремиссии через 2 мес. после завершения терапии (если имелось поражение лимфатических узлов области средостения и/или легочной ткани), а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии или оценки противоопухолевого эффекта, если исследование выполнено в динамике выполнение следующих диагностических исследований [12,16]:
  - КТ органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости и КТ органов малого таза (с контрастированием)
  - рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях (при отсутствии КТ органов грудной клетки);
  - УЗИ лимфатических узлов (периферических, внутрибрюшных и забрюшинных) и внутренних органов (УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и УЗИ малого таза).

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

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

зон с вероятной трансформацией и выбора оптимального очага для проведения биопсии [26].

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

**Комментарии:** при значениях  $SUV < 5$  вероятность синдрома Рихтера составляет около 3 % [27]. Для синдрома Рихтера типичны значения  $SUV > 15$  %. Если интенсивность накопления препарата отчетливо различается в разных зонах, необходимо выполнение биопсии наиболее активного узла или очага.

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

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

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

## **2.5. Иные диагностические исследования**

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ с коморбидностью, которая может повлиять на выбор программы противоопухолевого лечения, перед началом терапии **рекомендуется** консультация соответствующего врача-специалиста (врача акушера-гинеколога,

врача-кардиолога, врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-уролога, врача-колопроктолога, врача-эндокринолога, врача-пульмонолога, врача-фтизиатра, врача-инфекциониста и др.) [16].

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, при подозрении на развитие инфекционного осложнения **рекомендуется** выполнение диагностических исследований для уточнения локализации инфекции, типа возбудителя инфекции, динамического контроля в процессе лечения (см. разделы 7.4-7.6) [28,29].

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

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

#### **3.1. Показания к началу терапии В-клеточного ХЛЛ**

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

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

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



### **3.2. Первая линия лечения ХЛЛ**

Цели лечения в первую очередь определяются наличием факторов неблагоприятного прогноза, а также возрастом и тяжестью сопутствующих заболеваний (табл. 3).

**Таблица 3. Подразделение на группы пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом**

<b>Коморбидность, возраст</b>	<i>Нет значимой коморбидности</i>	<i>Значимая коморбидность</i>	<i>Старческий возраст, органные патологии</i>
<b>Цель терапии</b>	<i>Долгосрочная ремиссия</i>	<i>Контроль над болезнью, низкая токсичность</i>	<i>Паллиативная</i>

Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний (коморбидности) – CIRS (Cumulative Illness Rating Score) (см. приложение Г2). В реальной клинической практике оценка кумулятивного индекса коморбидности не требуется. В настоящее время понятие «значимая коморбидность» не может быть объективно и воспроизводимо определено. В связи с этим распределение пациентов на терапевтические группы проводится по решению врача.

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

#### **Выбор терапии 1 линии, пациенты могут быть распределены на 4 группы.**

1. К 1-й группе относятся молодые пациенты (менее 65 лет) без делеции 17p и/или мутации TP53 с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний:

1.1 Пациенты с мутированным вариантомIGHV. В этой группе необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности с неопределяемой МОБ, поскольку только такая тактика может привести к реальному увеличению продолжительности жизни. Основа лечения пациентов этой группы – курсовая иммунохимиотерапия (FCR или BR).

1.2 В подгруппе пациентов 1 линии без мутации генов *IGHV* высокую эффективность продемонстрировали таргетные препараты: акалабрутиниб +/- обинутузумаб [21], венетоклакс в комбинации с обинутузумабом [22], занубрутиниб в монотерапии [30,31], ибрутиниб в монотерапии или комбинации с обинутузумабом [32–35] (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата). Высокого числа достижения МОБ-негативного статуса можно ожидать при использовании венетоклакса с обинутузумабом [22].

2. Ко 2-й группе относятся пациенты преклонного возраста (старше 65 лет), а также молодые пациенты со множеством сопутствующих заболеваний. В этой группе нужно стремиться к достижению эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности.

2.1 Пациенты с мутированным вариантом *IGHV*. Аналоги пуринов в этой группе лучше не использовать. Оптимальные ИХТ комбинациями для пациентов данной группы: BR или хлорамбуцил + обинутузумаб [36,37].

2.2 Пациенты с немутированным вариантом *IGHV*. Оптимальные комбинации для пациентов данной группы: акалабрутиниб +/- обинутузумаб [21], венетоклакс в комбинации с обинутузумабом [22], занубрутиниб в монотерапии [30,31], ибрутиниб в монотерапии или комбинации с обинутузумабом [32–35] (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата).

3. К 3-й группе относятся пациенты с делецией 17p и/или мутацией TP53 независимо от возраста и коморбидности. Терапией выбора у этих пациентов является применение таргетных препаратов: акалабрутиниб в монотерапии или в комбинации с обинутузумабом [21], венетоклакс в комбинации с обинутузумабом [22], венетоклакс в комбинации с ингибитором тирозинкиназы Брутона [23,24,38,39], занубрутиниб в монотерапии [30,31], ибрутиниб в монотерапии или комбинации с обинутузумабом [32–35] (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата). У молодых пациентов при возможности терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб\*\*, акалабрутиниб, занубрутиниб) и ингибиторами *bcl-2* (венетоклакс) должна служить подготовкой к трансплантации аллогенных стволовых клеток. Комбинация венетоклакса и

обинутузумаба также может рассматриваться как подготовка к трансплантации, так как позволяет достичь неопределяемая МОБ и/или ПР у значительного числа пациентов.

4. К 4-й группе относятся пациенты с наличием комплексного кариотипа независимо от возраста и коморбидности. Оптимальной комбинацией в этой группе является венетоклакс в комбинации с ингибитором тирозинкиназы Брутона [23,24,38,39], могут быть эффективными акалабрутиниб+/-обинутузумаб [21], венетоклакс в комбинации с обинутузумабом [22], занубрутиниб в монотерапии [30,31], ибрутиниб в монотерапии или комбинации с обинутузумабом [32–35] (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата). Применение конечной терапии (венетоклакс+обинутузумаб) должно рассматриваться в индивидуальном порядке с учетом возможного прогноза и риска прогрессирования заболевания.

У молодых пациентов при возможности терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб\*\*, акалабрутиниб, занубрутиниб) и ингибиторами *bcl-2* (венетоклакс) должна служить подготовкой к трансплантации аллогенных стволовых клеток. Комбинация венетоклакса и обинутузумаба и венетоклакса и ибрутиниба\* также может рассматриваться как подготовка к трансплантации, так как позволяет достичь неопределяемая МОБ и/или ПР у значительного числа пациентов.

У пациентов старческого возраста с органной недостаточностью цель лечения паллиативная.

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности (физически активным, без тяжелых сопутствующих заболеваний, с нормальной функцией почек), с мутированным вариантом *IGHV*, без делеции 17p или мутации *TP53* в качестве 1-й линии лечения **рекомендуется** один из следующих вариантов лечения для достижения ремиссии:
  - FCR: (ритуксимаб\*\* – 1 цикл: 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1; #флударабин\*\* – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3; #циклофосфамид\*\* – 250 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3). (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [40,41];
  - RB (ритуксимаб\*\* – 1 цикл: 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1; #бендамустин\*\* – 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2) для достижения ремиссии (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [36,42].

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

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65–70 лет без значимой коморбидности без мутаций генов *IGHV* без делеции 17p или мутации *TP53* при наличии возможности в качестве одной из опций 1-й линии терапии может быть **рекомендуется** один из следующих вариантов лечения для достижения ремиссии (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата):
  - акалабрутиниб в монорежиме 100 мг (1 капсула) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности или в комбинации с #обинутузумабом\*\* (обинутузумаб\*\* 1000 мг в/в, день 1 (100 мг в течение 4 часов), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [21];
  - венетоклакс\*\* в комбинации с обинутузумабом: венетоклакс\*\* 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 циклов + обинутузумаб\*\* 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6 [22];
  - занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день или 320 мг (4 капсулы) 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [30,31];
  - ибрутиниб\*\* в монорежиме или в комбинации с обинутузумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности: ибрутиниб\*\* – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно; #обинутузумаб\*\* 1000 мг в/в, день 1 (100 мг в течение 4 часов), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6) [31,32,33].

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

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ с наличием делеции 17p и/или мутации *TP53* независимо от возраста и коморбидности в качестве одной из опций 1-й линии терапии **рекомендуется** для достижения ремиссии таргетная терапия по одной из следующих схем (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата):

- акалабрутиниб в монорежиме 100 мг (1 капсула) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности или в комбинации с #обинутузумабом\*\* (обинутузумаб\*\* 1000 мг в/в, день 1 (100 мг в течение 4 часов), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [21];
- венетоклакс\*\* + ибрутиниб\*\*: ибрутиниб в дозе 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день в течение 3 циклов, венетоклакс в комбинации с ибрутинибом с 1 дня 4 цикла ибрутиниба в режиме ramp-up 20 мг/сут 1 нед, 50 мг/сут 2 неделя; 100 мг/сут 3 неделя; 200 мг/сут 4 неделя; 400 мг/сут 5 неделя и далее доза венетоклакса 400 мг/сут в комбинации с ибрутинибом в течение 12 циклов [23,24];
- венетоклакс\*\* + обинутузумаб: венетоклакс\*\* 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 циклов + обинутузумаб\*\* 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6 [22].
- занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день или 320 мг (4 капсулы) 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [30,31];
- ибрутиниб\*\* в монорежиме или в комбинации с обинутузумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности в дозе 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [32,33].

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

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ с комплексным кариотипом, независимо от возраста и коморбидности, **рекомендуется** назначение комбинации венетоклакса\*\* и ибрутиниба\*\* ибрутиниб в дозе 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день в течение 3 циклов, венетоклакс в комбинации с ибрутинибом с 1 дня 4 цикла ибрутиниба в режиме ramp-up 20 мг/сут 1 нед, 50 мг/сут 2 неделя; 100 мг/сут 3 неделя; 200 мг/сут 4 неделя; 400 мг/сут 5 неделя и далее доза венетоклакса 400 мг/сут в комбинации с ибрутинибом в течение 12 циклов [23,24]

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

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ с комплексным кариотипом, независимо от возраста и коморбидности, в качестве альтернативы комбинации венетоклакса\*\* и ибрутиниба\*\* **рекомендуется** таргетная терапия по одной из следующих схем (препараты перечислены в алфавитном порядке; в реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата):
  - акалабрутиниб в монорежиме 100 мг (1 капсула) 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности или в комбинации с #обинутузумабом\*\* (обинутузумаб\*\* 1000 мг в/в, день 1 (100 мг в течение 4 часов), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [21];
  - венетоклакс\*\* + обинутузумаб: венетоклакс\*\* 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 циклов + обинутузумаб\*\* 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6 [22].
  - занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день или 320 мг (4 капсулы) 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [30,31];
  - ибрутиниб\*\* в монорежиме или в комбинации с обинутузумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности в дозе 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [32,33].

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

- Молодым пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ без значимой коморбидности из группы высокого риска (с del(17p) и/или мутацией TP53) после терапии акалабрутинибом, венетоклаксом, занубрутинибом\* или ибрутинибом\*\* и при достижении объективного ответа в 1-й линии **рекомендовано** рассмотреть возможность проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации [43,44].

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

**Комментарии:** оптимальным сроком проведения трансплантации следует считать 2-й год терапии ибрутинибом\*\* или акалабрутинибом или достижение МОБ-негативной ремиссии на венетоклаксе\*\*.

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

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ старше 65–70 лет и пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или угнетением почечной функции без делеции 17p или мутации TP53, предпочтительно при мутации генов *IGHV*, **рекомендуется** для достижения ремиссии проведение 1-й линии терапии по одной из следующих схем цитостатической терапии в зависимости от предпочтений и опыта медицинского центра и лечащего врача (препараты перечислены в алфавитном порядке) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):
  - #бендамустин\*\* 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2 ± ритуксимаб\*\* 1 цикл: 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1. Лечение возобновляется на 29-й день [36,42,45], всего 6 циклов;
  - режим FCR-Lite (#ритуксимаб\*\* – 1 цикл: 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1; флударабин\*\* – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–3; #циклофосфамид\*\* – 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–3. Лечение возобновляется на 29-й день) [46], всего 6 циклов;
  - #хлорамбуцил\*\* 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–7 + ритуксимаб\*\* 1 цикл: 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1. Лечение возобновляется на 29-й день [47,48], всего 6 циклов;
  - хлорамбуцил\*\* 0,5 мг/кг внутрь, дни 1, 15 + обинутузумаб\*\* 1000 мг в/в, день 1 (100 мг в течение 4 часов), 2 (900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2–6). Лечение возобновляется на 29-й день [49]. Всего 6 циклов.
- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ старше 65–70 лет и пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или угнетением почечной функции без делеции 17p или мутации TP53, особенно при немутированном варианте генов *IGHV*, в качестве альтернативы цитостатической терапии **рекомендуется** для достижения ремиссии проведение 1-й линии терапии таргетными препаратами в зависимости от индивидуальной характеристики пациента и доступности препарата (препараты перечислены в алфавитном порядке) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):

- акалабрутиниб в монорежиме в дозе 100 мг (1 капсула) 2 раза в день независимо от приема пищи ежедневно в монотерапии или в комбинации с #обинутузумабом\*\* [21];
- венетоклакс\*\* в режиме монотерапии 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), до прогрессирования или развития непереносимой токсичности – пациентам, которым лечение ибрутинибом\*\* не может быть назначено [50];
- венетоклакс\*\* + обинутузумаб: венетоклакс 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 циклов + обинутузумаб\*\* 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6 [22];
- занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день или 320 мг (4 капсулы) 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [30,31];
- ибрутиниб\*\* 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно ± #ритуксимаб\*\* 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 цикла 2; 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2 цикла 2; 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 3–7, лечение возобновляется на 29-й день [34,35,51].

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

- Пациентам старше 75–80 лет с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ и невысокой ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной возрастом, органной недостаточностью, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, **рекомендованы** наименее токсичные варианты терапии:
  - монотерапия #хлорамбуцилом\*\* 0,07–0,20 мг/кг внутрь ежедневно в течение 2–4 нед. с последующим подбором дозы [52];
  - монотерапия моноклональными антителами к CD20 – ритуксимаб\*\* или обинутузумаб\*\* в соответствующей зарегистрированной инструкции дозировке [53];
  - монотерапия акалабрутинибом 100 мг (1 капсула) 2 раза в день ежедневно [21,54];
  - монотерапия ибрутинибом\*\* в малых дозах, соответственно зарегистрированной инструкции [55];



- монотерапия занубрутинибом в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день или 320 мг (4 капсулы) 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [30,31].

### **3.3. Выбор терапии рецидива ХЛЛ (2 и последующие линии)**

*Выбор терапии при рецидивах ХЛЛ зависит от следующих факторов:*

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

*В терапии рецидива, как и в терапии 1-й линии, принципиальное значение имеет определение делеции 17p и мутации TP53. Утрата функции TP53 в рецидиве наблюдается у 20 % пациентов. При выявлении утраты TP53, как и в 1-й линии терапии, наиболее оправданным является назначение таргетных препаратов: акалабрутиниб, венетоклакс в комбинации с ритуксимабом, занубрутиниб, ибрутиниб (препараты перечислены в алфавитном порядке). В реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность, если они не применялись ранее.*

- Пациентам с поздним рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ после иммунохимиотерапии (>24 мес. от последней химиотерапии) при отсутствии делеции 17p и мутации TP53 **рекомендуется** один из следующих вариантов лечения (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):
  - повтор иммунохимиотерапии 1-й линии [56];
  - альтернативный режим иммунохимиотерапии [56,57];
  - акалабрутиниб 100 мг (1 капсула) 2 раза в день в монотерапии независимо от приема пищи до прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности [58];
  - венетоклакс\*\* + ритуксимаб\*\*\*: венетоклакс\*\* 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом\*\* и ритуксимаба\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса\*\* 400 мг/сут, далее – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений [59];
  - занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день или 320 мг (4 капсулы) 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [60];

- ибрутиниб\*\* 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) – до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности ± BR (#бендамустин\*\* – 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6; ритуксимаб\*\* – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 цикла 1; 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 2–6. Лечение возобновляется на 29-й день., всего 6 циклов) [61–64].

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

**Комментарии:** у пациентов с поздним рецидивом выбор терапии зависит от вида, результатов и переносимости предшествующей терапии, общего состояния и коморбидности пациента, а также предпочтений и возможностей клиники. Повторные флударабин-содержащие курсы возможны при условии, что при проведении этой терапии в качестве 1-й линии не наблюдались явления значительной токсичности – тяжелые затяжные цитопении, повлекшие за собой многомесячные перерывы в лечении, развитие тяжелых инфекционных осложнений. В качестве терапии 2-й линии можно использовать ту же схему. В исследованиях II фазы получены убедительные данные об эффективности режима BR (бендамустин\*\* + ритуксимаб\*\*). У пациентов, ранее получавших хлорамбуцил, может быть эффективна терапия бендамустином\*\*, режимы BR и FCR-Lite.

- Пациентам с ранним (<24 мес. после окончания терапии 1 линии) рецидивом с показаниями к терапии либо прогрессией ХЛЛ/ЛМЛ, ранее не получавших таргетные препараты, вне зависимости от наличия делеции 17p или мутации TP53 по возможности **рекомендована** терапия таргетными препаратами (препараты перечислены в алфавитном порядке. В реальной практике следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и доступность препарата).
  - акалабрутиниб 100 мг (1 капсула) 2 раза в день в монотерапии независимо от приема пищи до прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности [58];
  - венетоклакс\*\* + ритуксимаб\*\*: венетоклакс\*\* 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом\*\* и ритуксимаба\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса\*\* 400 мг/сут, далее – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений [59];

- занубрутиниб в монорежиме 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день или 320 мг (4 капсулы) 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [60];
- ибрутиниб\*\* 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) – до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности ± BR (#бендамустин\*\* – 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6; ритуксимаб\*\* – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 цикла 1; 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 2–6. Лечение возобновляется на 29-й день., всего 6 циклов) [61–64].

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

- Пациентам с рецидивом ХЛЛ с непереносимостью ингибитора ВТК **рекомендуется** терапия акалабрутинибом [65] или венетоклаксом\*\* [59]

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

- У пациентов, с рецидивом, получивших 2 предшествующие линии таргетной терапии, **рекомендуется** назначение дувелисиба [66,67].

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

- Пациентам с ранним (<24 мес. после последней терапии) рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ, имеющих противопоказания к назначению ибрутиниба\*\*, вне зависимости от наличия делеции 17p или мутации TP53 по возможности **рекомендована** комбинация венетоклакса\*\* и ритуксимаба\*\*: венетоклакс\*\* 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимаб\*\* и ритуксимаб\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса\*\* 400 мг/сут, далее – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [59].

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности, которые в связи с ранним рецидивом или в связи с выявлением при рецидиве делеции 17p и/или мутации TP53 проводилась таргетная терапия, при достижении объективного ответа на терапию рецидива **рекомендуется** рассмотреть возможность аллогенной

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации [43,44].

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ, у которых наблюдался рецидив во время приема ингибитора БТК, при наличии возможности **рекомендуется** назначение венетоклакса\*\* в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом\*\* (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [59,68].

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

- Пациентам, получающим ритуксимаб\*\* по поводу рецидива либо рефрактерного течения ХЛЛ/ЛМЛ, при сложности осуществления венозного доступа начиная со 2-й дозы может быть рекомендовано применение подкожной формы ритуксимаба\*\* в фиксированной дозе 1600 мг (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [69].

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

#### **3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия**

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, при подозрении на развитие инфекционного осложнения или при диагностированном инфекционном осложнении **рекомендуется** проведение лекарственной терапии инфекционного осложнения в зависимости от возбудителя инфекции и локализации инфекции (см. приложение А3.5) [28,29,70,71].

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе лечения, у которых выявлен уровень иммуноглобулина G <5 г/л (с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии) и отмечаются рецидивирующие бактериальные инфекции, **рекомендовано** при наличии возможности проведение постоянной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином (АТХ: J06B) для снижения риска инфекционных осложнений [72].

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

**Комментарии:** инфекции являются главной причиной смерти у 10–15 % пациентов с ХЛЛ. В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что постоянная

заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином эффективно снижает частоту бактериальных инфекций. Эффект наиболее значим в подгруппе пациентов с гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями, поэтому заместительная терапия в настоящее время рекомендуется только этой категории пациентов.

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ после установления диагноза **рекомендуется** при отсутствии противопоказаний проведение вакцинации [73–75]:
  - сезонная вакцинация вакциной для профилактики гриппа [живой] или вакциной для профилактики гриппа [инактивированной] (только после восстановления уровня В-лимфоцитов, т. е. через 9 мес. после терапии моноклональными антителами к CD20);
  - двукратная вакцинация вакциной для профилактики пневмококковых инфекций при отсутствии противопоказаний.

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

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

Применение вакцин против инкапсулированных организмов, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*, рекомендовано во многих странах пациентам с ХЛЛ до химиотерапии (не менее чем за 2 нед.) или после восстановления иммунной системы после терапии (не ранее чем через 3 мес). Это особенно важно для пациентов с функциональной аспленией или для тех, у кого планируется

спленэктомия. Методика последовательной двукратной вакцинации сформировалась эмпирически на основании того, что ответ на 23-валентную вакцину слабее, чем на 13-валентную. С другой стороны, 23-валентная вакцина позволяет расширить иммунный ответ и усилить его.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе лечения, у которых выявлена клинически значимая анемия, **рекомендуется** проведение заместительной гемотрансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами крови (см. приложение А3.6) [76]

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе лечения, у которых выявлена клинически значимая тромбоцитопения, **рекомендуется** проведение заместительной терапии тромбоконцентратом [77]

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

### **3.5. Оценка ответа на лечение**

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

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

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

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

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также при необходимости поддерживающая терапия для улучшения результатов лечения и качества жизни пациента [78].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Пациентам, у которых проводилось/проводится лечение по поводу ХЛЛ/ЛМЛ, **рекомендуется** проведение регулярных плановых скрининговых обследований из-за повышенного риска развития вторых опухолей [79,80].

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

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

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

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

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-гематологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной



гематологической/онкологической помощи либо в первичном гематологическом/онкологическом кабинете, первичном гематологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

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

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

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

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

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

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается врачами-гематологами с привлечением при необходимости других врачей-специалистов, при необходимости – с проведением консилиума. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

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

**Показания к экстренной госпитализации:**

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

**Показания к плановой госпитализации:**

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

**Показания к выписке пациента из медицинской организации:**

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

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

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

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

### **7.1. Стадирование лимфомы из малых лимфоцитов**

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

**Таблица 7.1. Стадирование лимфом по Ann Arbor, модификация Cotswold**

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

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

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

## 7.2. Общая выживаемость пациентов в группах по МПИ

Таблица 7.2. Общая выживаемость пациентов в группах по МПИ

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

## 7.3. Оценка ответа на лечение при ХЛЛ

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

Таблица 7.3. Оценка ответа на лечение при хроническом лимфоцитарном лейкозе

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

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

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

#### **Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту с подозрением на ХЛЛ/ЛМЛ или выявленным ХЛЛ/ЛМЛ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес. после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый общий (клинический) анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов	Да/Нет
2	Пациенту с подозрением на ХЛЛ с количеством В-лейкоцитов $\geq 5000$ в 1 мкл выполнено иммунофенотипическое исследование лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии	Да/Нет
3	Пациенту с подозрением на ЛМЛ без клинического лимфоцитоза в крови либо пациенту с подозрением на трансформацию выполнена биопсия лимфатического узла (очага поражения)	Да/Нет

4	У первичного пациента с ХЛЛ/ЛМЛ с подозрением на трансформацию получен гистологический препарат костного мозга (выполнена трепанобиопсия костного мозга)	Да/Нет
5	Первичному пациенту при установке диагноза ХЛЛ/ЛМЛ либо пациенту с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ перед началом терапии, при оценке ремиссии через 2 мес. после завершения терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) или рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях и УЗИ лимфатических узлов и внутренних органов	Да/Нет
6	У пациента с ХЛЛ/ЛМЛ, получающего терапию ограниченной длительности, выполнена оценка терапии по критериям IWCLL 2018 не менее чем через 2 мес. после окончания терапии	Да/Нет
7	У пациента с ХЛЛ/ЛМЛ, получающего непрерывную или поддерживающую терапию, выполнена оценка терапии по критериям IWCLL 2018 не менее чем через 2 мес. после достижения максимального ответа	Да/Нет

### Список литературы

1. Packham G., Stevenson F. The role of the B-cell receptor in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia // *Seminars in Cancer Biology*. 2010. Vol. 20, № 6. P. 391–399.
2. Vardi A. et al. Immunogenetic studies of chronic lymphocytic leukemia: Revelations and speculations about ontogeny and clinical evolution // *Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc., 2014. Vol. 74, № 16. P. 4211–4216.
3. Murray F. et al. Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: Implications for the role of antigen selection in leukemogenesis // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 3. P. 1524–1533.
4. Strati P., Shanafelt T.D. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis, natural history, and risk stratification // *Blood*. American Society of Hematology, 2015. Vol. 126, № 4. P. 454–462.
5. Zhang S., Kipps T.J. The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia // *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*. 2014. Vol. 9, № 1. P. 103–118.
6. Burger J.A., Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia // *Trends in Immunology*. 2013. Vol. 34, № 12. P. 592–601.

7. Morton L.M. et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001 // *Blood*. 2006. Vol. 107, № 1. P. 265–276.
8. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union // *Eur. J. Haematol.* 2008. Vol. 81, № 4. P. 253–258.
9. Jemal A. et al. Cancer statistics, 2007. // *CA. Cancer J. Clin.* 2007. Vol. 57, № 1. P. 43–66.
10. Dores G.M. et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: Overview of the descriptive epidemiology // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 139, № 5. P. 809–819.
11. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
12. Hallek M. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL // *Blood*. American Society of Hematology, 2018. Vol. 131, № 25. P. 2745–2760.
13. Armitage J.O. Staging Non-Hodgkin Lymphoma // *CA. Cancer J. Clin.* Wiley, 2005. Vol. 55, № 6. P. 368–376.
14. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 6. P. 779–790.
15. Swerdlow S.H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // *Blood*. 2016.
16. Никитин Е.А. et al. Хронический лимфолейкоз. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 179–200.
17. Мещерякова Л.Н. et al. Лабораторные возможности дифференциальной диагностики анемий // *Онкогематология*. 2015. Vol. 10, № 2. P. 46–50.
18. Morice W.G. et al. Predictive value of blood and bone marrow flow cytometry in B-cell lymphoma classification: Comparative analysis of flow cytometry and tissue biopsy in 252 patients // *Mayo Clin. Proc.* Elsevier Ltd, 2008. Vol. 83, № 7. P. 776–785.
19. Rawstron A.C. et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2008. Vol. 359, № 6. P. 575–583.
20. Molica S., Giannarelli D., Montserrat E. Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. // *Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk.* 2019. Vol. 19, № 7. P. 423–430.
21. Sharman J.P. et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and



- obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2020. Vol. 395, № 10232. P. 1278–1291.
22. Fischer K. et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2019. Vol. 380, № 23. P. 2225–2236.
  23. Wierda W.G. et al. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study // *J. Clin. Oncol.* J Clin Oncol, 2021. Vol. 39, № 34. P. 3853–3865.
  24. Jain N. et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL // *N. Engl. J. Med.* N Engl J Med, 2019. Vol. 380, № 22. P. 2095–2103.
  25. Rossi D. et al. Occult hepatitis B virus infection of peripheral blood mononuclear cells among treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia // *Leuk. Lymphoma*. 2009. Vol. 50, № 4. P. 604–611.
  26. Conte M.J. et al. Use of positron emission tomography-computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma // *Leuk. Lymphoma*. Informa Healthcare, 2014. Vol. 55, № 9. P. 2079–2084.
  27. Parikh S.A., Kay N.E., Shanafelt T.D. How we treat Richter syndrome. // *Blood*. 2014. Vol. 123, № 11. P. 1647–1657.
  28. Bodey G.P., Kontoyiannis D., Keating M.J. Infections in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia // *Chronic Lymphocytic Leukemia*. Totowa, NJ: Humana Press, 2004. P. 343–359.
  29. Клясова Г.А. et al. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) // *Гематология и трансфузиология*. 2007. Vol. 52, № 1. P. 11–18.
  30. Tam C.S. et al. SEQUOIA: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib versus Bendamustine + Rituximab (BR) in Patients with Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) // *Blood*. 2021. Vol. 138, № Supplement 1. P. 396–396.
  31. Tam C.S. et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion // *Haematologica*. Haematologica, 2020. Vol. 106, № 9. P. 2354–2363.
  32. Shanafelt T., Wang V., Kay N. A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs. standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR)

- chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): a trial of the ECOG-ACRIN Cancer // ASH Annual Meeting. 2018. P. LBA-4.
33. Burger J.A. et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. // *Blood*. 2019. Vol. 133, № 10. P. 1011–1019.
  34. Burger J.A. et al. Ibrutinib for First-Line Treatment of Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): A 4-Year Experience From the REASONATE-2 Study // *EHA 23 Proceedings*. 2018. P. Abstract PF343.
  35. Woyach J.A. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379, № 26. P. 2517–2528.
  36. Eichhorst B. et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 7. P. 928–942.
  37. Goede V. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study // *Leukemia*. *Leukemia*, 2015. Vol. 29, № 7. P. 1602–1604.
  38. Woyach J.A. et al. Acalabrutinib plus Obinutuzumab in Treatment-Naïve and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia // *Cancer Discov.* *Cancer Discov.*, 2020. Vol. 10, № 3. P. 394–405.
  39. Davids M.S. et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, open-label, phase 2 study // *Lancet. Oncol.* *Lancet Oncol.*, 2021. Vol. 22, № 10. P. 1391–1402.
  40. Hallek M. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet.* *Lancet Publishing Group*, 2010. Vol. 376, № 9747. P. 1164–1174.
  41. Fischer K. et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial // *Blood.* *American Society of Hematology*, 2016. Vol. 127, № 2. P. 208–215.
  42. Fischer K. et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30, № 26. P. 3209–3216.
  43. Sorrow M.L. et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, № 30. P. 4912–4920.

44. Dreger P. et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: Long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 14. P. 2438–2447.
45. Michallet A.S. et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis of the randomized, open-label mable study // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 4. P. 698–706.
46. Nikitin E. Randomised Comparison Of FCR-Lite And ClbR (Chlorambucil Plus Rituximab) Regimens In Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia // *EHA 18 Proceedings*. 2013. P. Abstract NS1147.
47. Foà R. et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients // *Am. J. Hematol*. Wiley-Liss Inc., 2014. Vol. 89, № 5. P. 480–486.
48. Hillmen P. et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study // *J. Clin. Oncol*. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 12. P. 1236–1241.
49. Goede V. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions // *N. Engl. J. Med*. Massachusetts Medical Society, 2014. Vol. 370, № 12. P. 1101–1110.
50. Jones J.A. et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group, 2018. Vol. 19, № 1. P. 65–75.
51. Burger J.A. et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med*. Massachusetts Medical Society, 2015. Vol. 373, № 25. P. 2425–2437.
52. Catovsky D., Else M., Richards S. Chlorambucil-still not bad: A reappraisal // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. Elsevier Inc., 2011. Vol. 11, № SUPPL.1. P. S2.
53. Hainsworth J.D. et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network // *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21, № 9. P. 1746–1751.
54. Rogers A., Woyach J.A. BTK inhibitors and anti-CD20 monoclonal antibodies for treatment-naïve elderly patients with CLL // *Ther. Adv. Hematol*. SAGE Publications, 2020. Vol. 11. P. 204062072091299.
55. Michallet A.-S. et al. Ibrutinib in very elderly patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A real-world experience of 71 patients treated in France: A study from the French Innovative Leukemia Organization (FILO) group. // *Am. J. Hematol*. 2017.

- Vol. 92, № 6. P. E105–E107.
56. Tam C.S. et al. Life After FCR: Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia who progress after frontline treatment with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab. // *Blood*. 2014. P. 3059–3064.
  57. Fischer K. et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, № 26. P. 3559–3566.
  58. Ghia P. et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2020. Vol. 38, № 25. P. JCO.19.03355.
  59. Seymour J.F. et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378, № 12. P. 1107–1120.
  60. Hillmen P. et al. First Interim Analysis of ALPINE Study: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib vs Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Lymphoma // *EHA Library*. 2021. P. 330170.
  61. Byrd J.C. et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371, № 3. P. 213–223.
  62. Moreno C. et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: updated efficacy and safety of the RESONATE study with up to four years of follow-up // *EHA 22 Proceedings*. 2017. P. Abstract S769.
  63. Chanan-Khan A. et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 2. P. 200–211.
  64. Hallek M. et al. Three-year follow-up of patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) receiving ibrutinib plus bendamustine and rituximab (BR) versus placebo plus BR: an update of the HELIOS study. // *Leuk. Lymphoma*. 2017. Vol. 58. P. 192–194.
  65. Awan F.T. et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib // *Blood Adv.* American Society of Hematology, 2019. Vol. 3, № 9. P. 1553–1562.
  66. Flinn I.W. et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL // *Blood*. *Blood*, 2018. Vol. 132, № 23. P. 2446–2455.

67. Davids M.S. et al. Efficacy and Safety of Duvelisib Following Disease Progression on Ofatumumab in Patients with Relapsed/Refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study // *Clin. Cancer Res.* Clin Cancer Res, 2020. Vol. 26, № 9. P. 2096–2103.
68. Stilgenbauer S. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 6. P. 768–778.
69. Assouline S. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. // *Lancet. Haematol.* 2016. Vol. 3, № 3. P. e128-38.
70. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 р.
71. Maertens J. et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* Oxford University Press, 2016. Vol. 71, № 9. P. 1–8.
72. Raanani P. et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. // *Leuk. Lymphoma.* 2009. Vol. 50, № 5. P. 764–772.
73. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 289–311.
74. Rubin L.G. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. // *Clin. Infect. Dis.* 2014. Vol. 58, № 3. P. 309–318.
75. Sinisalo M. et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. // *Br. J. Haematol.* 2001. Vol. 114, № 1. P. 107–110.
76. Busti F. et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: Role of iron replacement therapy // *Pharmaceuticals.* MDPI AG, 2018. Vol. 11, № 4.
77. Rai K.R., Stilgenbauer S. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-chronic-lymphocytic-leukemia> (accessed: 30.10.2020).
78. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
79. Reda G. et al. Secondary Malignancies in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Single Centre

- Retrospective Analysis of 514 Cases // *Blood*. 2015. Vol. 126, № 23.
80. Beiggi S. et al. Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study. // *Br. J. Cancer*. 2013. Vol. 109, № 5. P. 1287–1290.
  81. Estcourt L. et al. Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation // *Cochrane Database Syst. Rev.* Wiley, 2012. № 5.
  82. Stanworth S.J. et al. Platelet transfusion prophylaxis for patients with haematological malignancies: where to now? // *Br. J. Haematol.* John Wiley & Sons, Ltd, 2005. Vol. 131, № 5. P. 588–595.
  83. Stanworth S.J. et al. A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers // *N. Engl. J. Med.* New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2013. Vol. 368, № 19. P. 1771–1780.
  84. Kaufman R.M. et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB // *Annals of Internal Medicine.* American College of Physicians, 2015. Vol. 162, № 3. P. 205–213.
  85. Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.04.2013 N 183н // *Российская газета - Федеральный выпуск № 190(6166)*.
  86. Савченко В.Г., Михайлова К.Е.А. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови.
  87. Tinmouth A.T., Freedman J. Prophylactic platelet transfusions: Which dose is the best dose? A review of the literature // *Transfus. Med. Rev.* W.B. Saunders, 2003. Vol. 17, № 3. P. 181–193.
  88. Akselrod B.A. et al. Clinical guidelines for red blood cell transfusion // *Gematologiya i Transfusiologiya.* Izdatel'stvo Meditsina, 2018. Vol. 63, № 4. P. 372–435.
  89. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. Москва: Медицина, 1988. 528 p.
  90. Merlen C. et al. L-Asparaginase lowers plasma antithrombin and mannan-binding-lectin levels: Impact on thrombotic and infectious events in children with acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr. Blood Cancer.* John Wiley and Sons Inc., 2015. Vol. 62, № 8. P. 1381–1387.
  91. Sato K., Kohgo Y. Infusion reactions // *Gan To Kagaku Ryoho.* Clin J Oncol Nurs, 2008. Vol. 35, № 10. P. 1671–1674.
  92. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group

// Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.

93. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // J. Am. Geriatr. Soc. 1968. Vol. 16, № 5. P. 622–626.

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

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

10. **Османов Евгений Александрович**, д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава Росси, член правления Национального гематологического общества.
11. **Поддубная Ирина Владимировна**, академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
12. **Самойлова Ольга Сергеевна**, к.м.н., врач-гематолог, заведующая гематологическим отделением Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, главный внештатный гематолог Приволжского федерального округа, член Российского общества онкогематологов, член Национального гематологического общества.
13. **Стадник Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ЛСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов.
14. **Стефанов Дмитрий Николаевич**, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов
15. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
16. **Байков Вадим Валентинович**, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
17. **Ковригина Алла Михайловна**, д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ



гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

### **Методология сбора доказательств**

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

### **Поиск в электронных базах данных.**

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

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

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

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

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа

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

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

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

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

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)

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

## **Методология валидации рекомендаций**

### **Методы валидации:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

### **Описание методики валидации рекомендаций**

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

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

### **Порядок обновления клинических рекомендаций**

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

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

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

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

**Таблица А3.1. Значение маркеров вирусного гепатита В**

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

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

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

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

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

### **Приложение А3.3. Режимы лекарственного лечения ХЛЛ**

#### ***Монотерапия***

#### **Монотерапия хлорамбуцилом\*\* – курсовой формат**

- Хлорамбуцил\*\* – 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–7-й дни.

Лечение возобновляется на 29-й день.

### **Монотерапия хлорамбуцилом\*\* – постоянный формат**

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

### **Монотерапия #бендамустином\*\***

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

Лечение возобновляется на 29-й день.

### **Монотерапия ибрутинибом\*\***

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

### **Монотерапия акалабрутинибом**

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

### **Монотерапия венетоклаксом\*\***

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

### **Монотерапия занубрутинибом**

- Занубрутиниб\* - 160 мг (2 капсулы) 2 раза в день или 320 мг (4 капсулы) 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [96,97,98].

### **Монотерапия дувелисибом**

- Дувелисиб – 25 мг (1 капсула) 2 раза в сутки [99,100].

### ***Полихимиотерапия***

#### **FCR внутривенный**

- Ритуксимаб\*\* – 1 цикл: 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- #Флударабин\*\* – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3.
- #Циклофосфамид\*\* – 250 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Рекомендованное количество циклов 6.

### **FCR пероральный**

- Ритуксимаб\*\* – 1 цикл: 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- #Флударабин\*\* – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–3.
- #Циклофосфамид\*\* – 250 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

### **FCR-Lite**

- Ритуксимаб\*\* – 1 цикл: 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, дни 1, 5.
- #Флударабин\*\* – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–3.
- #Циклофосфамид\*\* – 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

### **RB**

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

Лечение возобновляется на 29-й день.

### **Chl-R**

- Ритуксимаб\*\* – 1 цикл: 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- Хлорамбуцил\*\* – 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–7.

Лечение возобновляется на 29-й день.

### **Chl-G**

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

Лечение возобновляется на 29-й день.

## **R-HDMF**

- #Ритуксимаб\*\* – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15, 22.
- Метилпреднизолон\*\* – 1 г/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 3 курса.

## **R-CD**

- Ритуксимаб\*\* – 1 цикл: 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- Циклофосфамид\*\* – 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1.
- Дексаметазон\*\* – 12 мг в/в или внутрь, дни 1–7.

Лечение возобновляется на 29-й день.

## **Акалабрутиниб+обинутузумаб \*\***

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

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

## **Венетоклакс\*\* + ритуксимаб\*\***

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

## **Венетоклакс\*\* + обинутузумаб\*\***

- Обинутузумаб\*\* – 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6.



- Венетоклакс\*\* – 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 циклов по 28 дней каждый

#### **Венетоклакс\*\* + Ибрутиниб\*\***

- Ибрутиниб\*\* – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день в течение 3 циклов, далее в комбинации с венетоклаксом в течение 12 циклов
- Венетоклакс\*\* – 20 мг/сут 1 неделя, 50 мг/сут 2 неделя; 100 мг/сут 3 неделя; 200 мг/сут 4 неделя; 400 мг/сут 5 неделя и далее 400 мг/сут, с 1 дня 4 цикла ибрутиниба

#### **Ибрутиниб\*\* + BR**

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

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

#### **Ибрутиниб\*\* + Обинутузумаб\*\***

- Ибрутиниб\*\* – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) – до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.
- Обинутузумаб\*\* – 100 мг, день 1 цикла 1; 900 мг день 2 цикла 1; 1000 мг день 8 цикла 1; 1000 мг день 15 цикла 1; 1000 мг день 1 цикла 2; 1000 мг день 1 циклов 3–6.

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

Моноклональные антитела — это класс препаратов, которые обладают высокой селективностью в отношении молекулярной мишени, являющейся, как правило, одним из ключевых компонентов патологического процесса. Антитела обладают способностью точно связываться с антигеном благодаря специальным антигенсвязывающим участкам, имеющим к нему высокую специфичность.

В последнее десятилетие методы таргетного воздействия на опухолевые клетки при злокачественных новообразованиях крови показали свою высокую эффективность и были включены в многочисленные национальные рекомендации по лечению гемобластозов, как при рецидиве, так и впервой 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 глюкокортикостероидов, кислорода, бронходилататоров, антигистаминных препаратов, затем решить вопрос о возможности продолжения введения. При развитии тяжелых или трудно купируемых инфузионных реакций проводится осмотр реаниматологом. При развитии анафилактического шока первым вводится адреналин и инфузионная нагрузка с последующим введением дексаметазона или преднизолона.

#### **А3.4.1.Ритуксимаб**

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

цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза.

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

Способ применения и дозы препарата ритуксимаб:

1) Внутривенно:

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

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

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

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

или умеренно выраженные реакции могут быть устранены уменьшением скорости введения, которую можно вновь увеличить после исчезновения симптоматики. Пациентам, у которых развились инфузионные реакции 1-3 степени, следует снизить скорость введения при возобновлении инфузии. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции 4-й степени необходимо окончательно прекратить введение ритуксимаба и оказать необходимую экстренную помощь.

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

## 2) Подкожно

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

### **А3.4.2. Обинутузумаб**

Обинутузумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом II типа с модифицированной схемой гликозилирования, принадлежащее к классу IgG1 и обладающее специфичностью к антигену CD20. Обинутузумаб избирательно взаимодействует с внеклеточным участком 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, обинтузумаб 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. Обинтузумаб напрямую индуцирует гибель клеток, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ) путем привлечения FcγRIII-положительных эффекторных клеток иммунной системы. По сравнению с анти-CD20-антителами I типа, обинтузумаб 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 обинтузумаба 1000 мг в первом цикле терапии рекомендуется использовать 2 инфузионных пакета разного размера, что позволит различать дозу 100 мг, предназначенную для введения в цикле 1 в день 1 и дозу 900 мг для введения в цикле 1 в тот же день, или в день 2. Для этого из флакона следует отобрать 40 мл концентрата препарата; ввести 4 мл концентрата в инфузионный пакет объемом 100 мл, а оставшиеся 36 мл концентрата - в инфузионный пакет объемом 250 мл, содержащий стерильный апиrogenный 0.9% раствор натрия хлорида. Промаркировать каждый инфузионный пакет.

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

Таблица А3.4.1. Доза обинтузумаба и объем инфузии.

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

Способ применения и дозы препарата обинтузумаб

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

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

Таблица А3.4.2. Введение препарата обинутузумаб

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

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

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

День цикла приема препарата	Пациенты, требующие премедикации	Лекарственное средство	Применение

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

При развитии инфузионной реакции следует скорректировать скорость инфузии в зависимости от степени тяжести наблюдаемой реакции: при развитии реакции 1-3 степени следует временно приостановить инфузию и провести медикаментозную терапию, необходимую для устранения симптомов. При развитии реакции 4-й степени следует прервать инфузию и полностью прекратить терапию. После разрешения симптомов инфузионной реакции инфузию можно возобновить (за исключением случаев 4-й степени) со скоростью в 2 раза ниже, чем скорость, при которой развились реакции. Если у пациента

не наблюдается повторение того же самого нежелательного явления той же самой степени тяжести, можно повышать скорость инфузии с тем же шагом и интервалом, которые рекомендованы. Если скорость возобновленной инфузии переносится плохо, необходимо следовать рекомендациям по скорости инфузии для цикла 1, день 1 и день 2.

Во время инфузии обинутузамаба 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 обинутузамаба.

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

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

### **Приложение А3.5. Профилактика инфекционных осложнений**

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении ХЛЛ/ЛМЛ, частота инфекционных осложнений варьирует от 10 до 30%, она выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте заболевания, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима. Важным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений, является нейтропения (нейтрофилы  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) или лейкопения (лейкоциты  $\leq 1\,000 \times 10^9/\text{л}$ ), а также длительность нейтропении – частота инфекций существенно возрастает при длительности нейтропении более 10 дней. Риск развития инфекций возрастает при нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов, при дефектах клеточного и гуморального иммунитета, повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III-IV степени), наличии центрального венозного катетера



(ЦВК). Источником развития инфекции, как правило, является желудочно-кишечный тракт, когда активно происходит транслокация микроорганизмов со слизистой оболочки, поврежденной в результате химиотерапии. Другие основные входные ворота инфекции при нейтропении – ЦВК. Инфекционные осложнения у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса.

Высокая частота инфекционных осложнений у гематологических пациентов, особенно в период нейтропении, диктует необходимость назначения препаратов для профилактики. Профилактика показана для инфекций, вызванных грибами и вирусами в группе высокого риска. Профилактика бактериальных инфекций становится менее актуальной по причине увеличения полирезистентных бактерий и проводится у определенной категории больных.

#### Профилактика пневмоцистной пневмонии [70,71]:

- Показания:
  - Терапия глюкокортикоидами.
  - Лечение препаратами, приводящими к снижению числа лимфоцитов CD4.
  - Пациенты, имеющие в анамнезе пневмоцистную пневмонию.
- Назначают один из следующих препаратов:
  - Триметоприм/сульфаметоксазол\*\* назначают по 480 мг ежедневно.
  - Дапсон\*\* 100 мг внутрь ежедневно.
- Препараты могут применяться в период цитостатической терапии и в течение всего периода нейтропении.
- Использование триметоприма/сульфаметоксазола\*\* одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*.

#### Противогрибковая профилактика [70]:

- Проводится пациентам с отягощенным анамнезом (острый диссеминированный кандидоз, хронический диссеминированный кандидоз, мукормикоз или инвазивный аспергиллез).
- Назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза.
- Пациенты с наличием в анамнезе острого или хронического диссеминированного кандидоза (обычно один препарат из перечня):
  - Флуконазол\*\*, по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.

- Каспофунгин\*\*, по 50 мг в сутки внутривенно.
- Микафунгин\*\*, по 100 мг в сутки внутривенно.
- Анидулафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.
- Пациенты с наличием в анамнезе инвазивного аспергиллеза (обычно один препарат из перечня):
  - Вориконазол\*\*, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (в таблетках, натошак) или внутривенно.
  - Позаконазол\*\* (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).
  - Итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натошак).
- Пациенты с наличием в анамнезе мукомикоза:
  - Позаконазол\*\* (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).

#### Профилактика вирусных инфекций [70]:

- Показана пациентам, имеющим отягощенный анамнез (частые, рецидивирующие эпизоды герпетических инфекций).
- Используют следующие препараты для профилактики вирусных инфекций:
  - Ацикловир\*\* внутривенно 250 мг/м<sup>2</sup> или 5 мг/кг каждые 12 часов;
  - Ацикловир\*\* таблетки по 200 мг x 3 раза;
  - Валацикловир\*\* по 500 мг x 2 раза;
  - Фамцикловир по 500 мг 2 раза.
- Противовирусную профилактику применяют в течение 3-5 недель с 1-го дня специфической терапии. Перевод с пероральной на внутривенную форму проводят у пациентов с мукозитом.

### **Приложение А3.6. Применение компонентов донорской крови**

#### **Общие сведения**

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 свежемороженая плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей

коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, очищенные или генноинженерные препараты факторов свертывания или их комплексов, ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза, десмопрессин\*\*. Трансфузии СЗП показаны также для возмещения объема при проведении процедур плазмафереза.

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

### Необходимые исследования до трансфузии

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

- определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности;
- определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy;
- скрининг аллоиммунных антител с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов;
- определение антигенов эритроцитов С, с, Е, е. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов С, с, Е, е, К, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов С, с, Е, е, К считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

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

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

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

- а) посттрансфузионные осложнения в анамнезе
- б) рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе
- в) 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, криопреципитата и криосупернатантной плазмы – коагулограмма.

#### Показания к переливанию ЭСК

- Пациентам с хронической анемией переливание показано при уровне гемоглобина < 60-80 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 < 80-100 г/л.
- Пациентам старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина < 80-100 г/л.

#### Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери

- Кровопотеря, составляющая 15—30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях.
- Уровень гемоглобина ниже 70—90 г/л при активном кровотечении.
- Уровень гемоглобина < 100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью,

ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов

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

### Трансфузии концентрата тромбоцитов

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет  $10 \times 10^9/\text{л}$  при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например, установка центрального венозного катетера (ЦВК), являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови  $20\text{-}30 \times 10^9/\text{л}$  и ниже, а перед люмбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до  $50 \times 10^9/\text{л}$  [81–83].

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

Таблица А.3.6.1. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза	Менее $10 \times 10^9/\text{л}$	При синдроме повышенного потребления тромбоцитов* данный порог необходимо повысить
Установка ЦВК	Менее $30 \times 10^9/\text{л}$	-
Люмбальная пункция	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	-
Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
		массой тела пациента, а количество трансфузий — объемом операции
ДВС-синдром	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Как часть основной терапии ДВС-синдрома

\* Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

#### Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с лечебной целью.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. А3.6.2).

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  $1 \text{ м}^2$  поверхности тела реципиента.

Оптимальная доза для лечебных трансфузий — спорный вопрос; на основании общего консенсуса, терапевтические трансфузии должны увеличить количество тромбоцитов до уровня, обеспечивающего адекватный гемостаз [84].

#### Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов [85]

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

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

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

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

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

### **Трансфузии СЗП [84,86,87]**

#### Показания к переливанию СЗП:

- Экстренная реверсия действия непрямых антикоагулянтов (варфарин\*\*); переливают СЗП из расчета 5—8 мл/кг.
- Коррекция дефицита известного фактора свертывания, для которого нет в наличии специфического концентрата. Для достижения 30% концентрации факторов в плазме необходимо переливать СЗП в количестве 10—15 мл/кг.
- Коррекция геморрагического синдрома при увеличении ( $> 1,5$  раз по сравнению с нормой) ПВ или АЧТВ.
- Возмещение объема при проведении плазмафереза.
- Дефицит антитромбина III в ходе терапии аспарагиназой\*\*. СЗП вводят в дозе 3—3,5 мл/кг/сут.

#### Показания к переливанию криопреципитата

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

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

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

При гематологических заболеваниях с известными показаниями к неоднократным трансфузиям компонентов крови, с целью профилактики нежелательных реакций и



осложнений, связанных с трансфузиями, рекомендуется использование компонентов крови со следующими характеристиками [88–91]:

- Лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до  $1 \times 10^6$  клеток.
- Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25—50 Гр).
- Ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов.
- После исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.

С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:

- Инактивация патогенов в концентрате тромбоцитов.
- Применение добавочных растворов для замещения донорской плазмы в концентрате тромбоцитов.
- Расширение спектра тестируемых маркеров вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус гепатита В, Т-лимфотропный вирус человека и другие).

Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией приведены в табл. А3.6.3.

Таблица А3.6.3. Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией (переливанием) компонентов донорской крови

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких (синдром ТАСО, от transfusion)	Перегрузка объемом	Симптоматическая терапия отека легких	

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
associated circulatory overload)			
Острое обусловленное трансфузией повреждение легких (синдром TRALI, от transfusion-related acute lung injury)	Наличие донорских антилейкоцитарных антител в крови реципиента	Глюкокортикоиды (преднизолон**, 30— 60 мг, или дексаметазон**, по 4— 8 мг) Симптоматическая терапия отека легких	Обязательные: рентгенография органов грудной клетки Дополнительные: определение содержания антилейкоцитарных антител, определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови
Одышка, связанная с трансфузией (синдром TAD, от transfusion- associated dyspnea)	Острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся в течение 24 часов после трансфузии	Симптоматическая терапия	
Аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок и др.)	Крапивница: наличие антител к белкам плазмы	Антигистаминные препараты (клемастин, 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием)	

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
	Анафилактический шок: первичный иммунодефицит IgA у реципиента	Противошоковая терапия	Дополнительные: оценка уровня сывороточного IgA у реципиента
Пострансфузионная артериальная гипотония (HTR, от post-transfusion hypotension)	Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина	Симптоматическая терапия, в тяжелых случаях — применение вазопрессоров	
Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (FNHTR, от febrile non-hemolytic transfusion reaction)	Секреция цитокинов иммунокомпетентными клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38°C	Антигистаминные препараты (клемастин 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием) Наркотические анальгетики (тримепиридин** 2%, 2 мл) Глюкокортикоиды (преднизолон**, 30—60 мг, или дексаметазон**, 4—8 мг)	Обязательные: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность Дополнительные: определение антилейкоцитарных антител, антитромбоцитарных антител, антител к нейтрофилам в сыворотке
Острый гемолитическая реакция (АНТР, от acute hemolytic transfusion reaction)	Иммунная реакция: наличие у реципиента антител к аллоантигенам	Глюкокортикоиды (преднизолон**, 30—60 мг, или	Обязательные: определение в сыворотке свободного

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
	эритроцитов донора (АВО, резус-фактор и другая несовместимость)	дексаметазон**, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид**, 20—40 мг); проводится до купирования	гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию Дополнительные: прямая проба Кумбса
	Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами	клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию
Отсроченный гемолиз (DHTR, от delayed hemolytic transfusion reaction)	Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора	Глюкокортикоиды (преднизолон**, 30—60 мг, или дексаметазон**, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
	Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии	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	гемоглобинурию; прямая проба Кумбса Дополнительные: выявление антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью
Отсроченная серологическая трансфузионная реакция (DSTR, от delayed serologic transfusion reaction)	Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок от 24 ч до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела		Обязательные: прямая проба Кумбса
Посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (TA-GVHD, от	Введение иммунокомпетентных клеток донора (Т-лимфоцитов) иммунокомпрометиро	Глюкокортикоиды	Обязательные: общий и биохимический (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень билирубина) анализ

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
transfusion-associated graft-versus-host-disease)	<p>ванному реципиенту приводит к их пролиферации и дифференцировке в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены I и II классов (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг)</p> <p>Характерны кожная эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией</p> <p>Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии</p>		<p>крови, коагулограмма (уровень фибриногена), биопсия кожи с гистологическим исследованием (при наличии кожной эритемы)</p> <p>Дополнительные: исследование; УЗИ брюшной полости</p>
Посттрансфузионная пурпура (РТР, от post-transfusion purpura)	<p>Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-НРА) через 5—12 дней после</p>	Глюкокортикоиды	<p>Обязательные: общий анализ крови, выявление антилейкоцитарных</p>

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
	трансфузии, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом		аллоантител (анти-HLA) в сыворотке Дополнительные: определение содержания антитромбоцитарных антител
Другие	Септический шок при переливании инфицированного компонента крови	Антибактериальная терапия широкого спектра действия, противошоковая терапия	Обязательные: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность
	Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов	Комплексообразующие средства (деферазирокс**, 15—20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием)	Обязательные: определение уровня ферритина в сыворотке (не должен превышать 1000 мкг/л)

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

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

### Премедикация перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация. Алгоритм выбора премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови приведен в табл. А3.6.5.

Таблица А3.6.5. Выбор премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

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



Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
<b>Б. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов без реакций или осложнений в анамнезе*</b>		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
<b>В. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов с реакциями или осложнениями на в анамнезе</b>		
<b>Г. Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести</b>		
1) Аллергические реакции легкой степени	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
2) Аллергические реакции средней тяжести (протекающие без нарушений гемодинамических и вентиляционных показателей)	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
3) Тяжелые аллергические реакции	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1

Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
(протекающие с нарушением гемодинамических и вентиляционных показателей)		мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. возможно разовое применение глюкокортикостероидов** (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i> ). Уменьшение скорости трансфузии.
<b>I. Однократная гипертермическая фебрильная негемолитическая реакция (ФНР) в анамнезе</b>		
4) Однократная ФНР в анамнезе	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
<b>II. Многократные (<math>\geq 2</math>) гипертермические фебрильные негемолитические реакции (ФНР) в анамнезе</b>		
1) Протекающие без потрясающего озноба	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно. При сохраняющихся ФНР, несмотря на добавление антигистаминных препаратов, дополнительно за 60 минут до трансфузии ввести 250-650 мг парацетамола** в 250 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно (не рекомендовано у

Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
		пациентов с нейтропенией, глубокой тромбоцитопенией).
2) Протекающие с потрясающим ознобом	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно. В случае сохранения тяжелых реакций возможно дополнительное введение 0,5-1 мл 2% тримепиридина** в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (до или параллельно с трансфузией). возможно разовое применение глюкокортикостероидов*** (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i> ). Уменьшение скорости трансфузии.
	Другие компоненты донорской крови (не	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1

Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
	вызывавшие реакции (ранее)	мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
<b>III. Отсроченная серологическая трансфузионная реакция:</b>		
установленное наличие антиэритроцитарных антител: положительная непрямая проба Кумбса при определении индивидуальной совместимости крови донора и реципиента в лаборатории иммуногематологии или если таковая не проводилась, ЛИБО предполагаемое - при эритроцитарном химеризме		
Отсроченная серологическая трансфузионная реакция	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно.
<b>IV. Острый или отсроченный иммунный гемолиз</b>		
1) Гемолиз в анамнезе (клинических признаков гемолиза в настоящее время нет)	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
2) Активный гемолиз (признаки гемолиза сохраняются)	Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 250-500 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно. При высоком риске дальнейшего усиления иммунного гемолиза следует индивидуально рассмотреть возможность

Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
		введения глюкокортикостероидов***, ритуксимаба**.
	Концентрат тромбоцитов, свежемороженая плазма, криопреципитат, криосупернатант	10 мл 10% кальция глюконата** в 500 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
<b>V. Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»</b>		
Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
<b>VI. Посттрансфузионная пурпура:</b> наличие антилейкоцитарных и (или) специфических антитромбоцитарных антител, рефрактерность к трансфузиям тромбоцитосодержащих сред		
Посттрансфузионная пурпура	Индивидуально подобранный концентрат тромбоцитов методом адгезии на твердой фазе / в лимфоцитотоксическом тесте	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно

Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
	Концентрат тромбоцитов с невозможностью проведения индивидуального подбора	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно. Индивидуально рассмотреть возможность разового введения глюкокортикостероидов*** с целью снижения дальнейшей аллоиммунизации и уменьшения выраженности возможной посттрансфузионной реакции или осложнений на данную трансфузию (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i> ).
	Другие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно

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

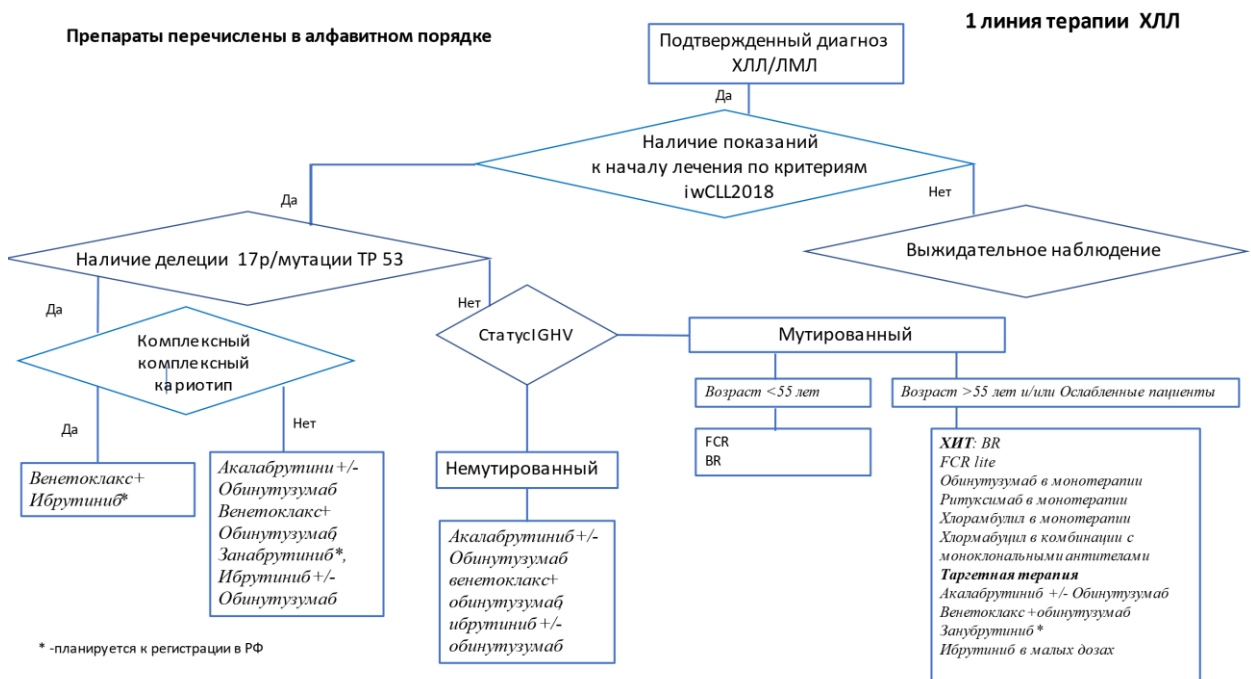
- Иммунные:
  - Обусловленное трансфузией острое повреждение легких
  - Обусловленная трансфузией одышка
- Неиммунные:
  - Обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка
  - Посттрансфузионная гипертензия

- Острый неиммунный гемолиз
- Септический шок
- Хроническая перегрузка железом

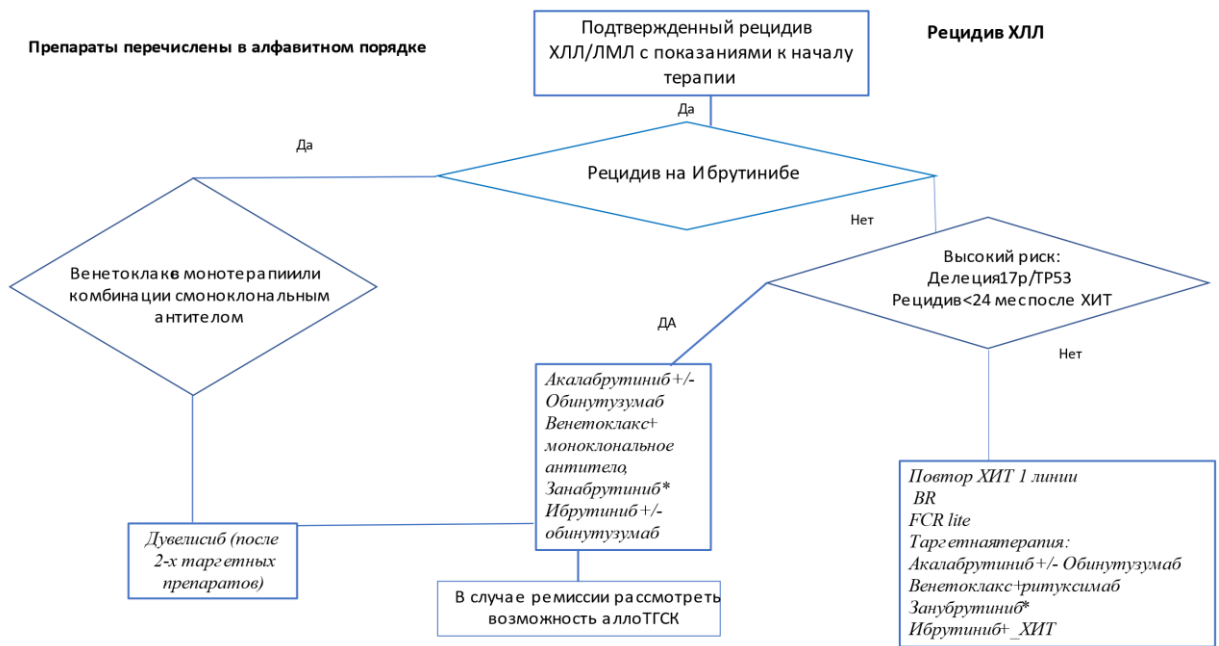
Решение вопроса о введении глюкокортикостероидов и выбор дозы зависит от выраженности посттрансфузионной реакции или осложнения в анамнезе, степени тяжести сопутствующей патологии – инфекционные осложнения (особенно в период глубокой нейтропении), сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие. Глюкокортикостероидные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

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

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



### Приложение Б2. Алгоритм выбора терапии рецидива ХЛЛ/ЛМЛ



\* -планируется к регистрации в РФ



## Приложение В. Информация для пациентов

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

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

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

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

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

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

Выбирая лечение, доктор учитывает:

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

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

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

**Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG**

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

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

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

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

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

**Приложение Г2. Шкала оценки коморбидности CIRS**

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

Оригинальное название: Cumulative Illness Rating Scale

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

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка коморбидности

Содержание и интерпретация:

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

Оценка органов и систем:

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

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

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

3 балла: заболевание, ставшее причиной инвалидности.

4 балла: жизнеугрожающее заболевание, требующее проведения неотложной терапии.