

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: 2020 г.

Разработчики клинических рекомендаций:

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

Утверждены:

Общероссийский национальный союз
"Ассоциация онкологов России"

Одобрены:

Научный совет Министерства
Здравоохранения Российской
Федерации

Президент АОР, академик РАН

_____ Каприн А.Д.

м.п.

«22» ноября 2019г.

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	8
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	9
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	9
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	9
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	11
2.1. Жалобы и анамнез	12
2.2. Физикальное обследование	12
2.3. Лабораторные диагностические исследования	13
2.4. Инструментальные диагностические исследования	19
2.5. Иные диагностические исследования.....	20
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	21
3.1. Показания к началу терапии В-клеточного ХЛЛ	21
3.2. Первая линия лечения ХЛЛ.....	21
3.3. Выбор терапии ХЛЛ 2-й и последующих линий.....	29

3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия	32
3.5. Оценка ответа на лечение	34
3.6 Обезболивание	34
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	34
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	35
6. Организация оказания медицинской помощи	36
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	39
7.1. Стадирование лимфомы из малых лимфоцитов.....	39
7.2. Общая выживаемость пациентов в группах по МПИ.....	40
7.3. Оценка ответа на лечение при ХЛЛ	40
Критерии оценки качества медицинской помощи	41
Список литературы.....	42
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	47
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	49
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	53
Приложение А3.1. Значение маркеров вируса гепатита В при ХЛЛ	53
Приложение А3.2. Показания к началу лечения ХЛЛ/ЛМЛ.....	54
Приложение А3.3. Режимы лекарственного лечения ХЛЛ.....	54
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	57
Приложение Б1. Алгоритм выбора первой линии терапии пациента с ХЛЛ/ЛМЛ.....	57
Приложение Б2. Алгоритм выбора терапии рецидива ХЛЛ/ЛМЛ.....	58
Приложение В. Информация для пациентов	59

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	61
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG	61
Приложение Г2. Шкала оценки коморбидности CIRS	61

Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- ДИ – доверительный интервал
- КТ – компьютерная томография
- ЛМЛ – лимфома из малых лимфоцитов
- МВКЛ – моноклональный В-клеточный лимфоцитоз
- МНО – международное нормализованное отношение
- МОБ – минимальная остаточная болезнь
- МПИ – международный прогностический индекс
- ОВ – общая выживаемость
- ОР – отношение рисков
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз
- 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)
- СТС – общие критерии токсичности
- 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*
- IGHV – переменные участки тяжелых цепей иммуноглобулинов
- IWCLL – Международная рабочая группа по изучению хронического лимфоцитарного лейкоза
- 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)

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.

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 (≥ 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. Binet (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 Binet

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.	Доля пациентов в дебюте, %
A	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 ⁹ /л, поражено <3 лимфатических областей*	>120	60
B	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 ⁹ /л, поражено >3 лимфатических областей*	61	30

С	Гемоглобин <100 г/л или уровень тромбоцитов <100 × 10 ⁹ /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. Имеются данные о том, что МПИ позволяет стратифицировать пациентов в рецидиве ХЛЛ.

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 β2-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
Возможные значения шкалы			0–10

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 $<5\ 000/\text{мкл}$.*

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 $>38^{\circ}\text{C}$ более 2 нед. подряд без признаков воспаления, ночных профузных потов; похудания на 10 % массы тела за последние 6 мес.).

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, при оценке ремиссии через 2 мес. после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить развернутый 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 перед проведением противоопухолевой терапии 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, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, калия, натрия, хлора, кальция, β 2-микроглобулина) [12,16];
 - коагулограммы (определяют уровень протромбина, фибриногена, антитромбина III, плазминогена, D-димера, международное нормализованное

отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время), прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) для уточнения наличия гемолитических осложнений ХЛЛ [12,16];

- общего (клинического) анализа мочи [12,16].

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 ≥ 5000 в 1 мкл **рекомендуется** выполнить иммунофенотипирование лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии с целью верификации диагноза [17].

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

Комментарии: *диагноз ХЛЛ устанавливают при выявлении ≥ 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.*

- При подозрении на ЛМЛ у пациентов без клинического лимфоцитоза в крови, а также у пациентов с подозрением на трансформацию **рекомендуется** выполнить биопсию лимфатического узла (очага поражения) и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфатического узла с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [12,16,18].

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. 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.

- 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 [17]:
 - 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 мантии. 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 **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) для определения прогностической группы и выработки 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 **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 β 2-микроглобулина, мутационного статуса *IGHV*, а также цитогенетического исследования. Определение этих показателей желательно. У пациентов с мутациями *IGHV* без факторов неблагоприятного прогноза, достигших МОБ-негативной ремиссии после 3 циклов, возможно сокращение доз препаратов или числа циклов FCR. При этом ремиссии у данной группы пациентов столь же длительны. С учетом высокой информативной ценности в отношении времени до терапии, эффективности иммунохимиотерапии, времени до рецидива мутационный статус генов *IGHV* рекомендуется по возможности определять, однако данное исследование не является обязательным вне клинических исследований.

- Всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ через 6 мес. после завершения лечения **рекомендуется** иммунофенотипирование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии для выявления маркеров минимальной остаточной болезни (МОБ) при гемобластозах [19].

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

Комментарии: 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).

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

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 или ибрутинибом** с целью уточнения риска и в случае необходимости профилактики реактивации вирусного гепатита [20] **рекомендуется** выполнение развернутого вирусологического исследования для выявления маркеров вируса гепатита В, которое должно включать определение:

- 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: *этому вопросу при ХЛЛ уделяется особое внимание, поскольку клетки ХЛЛ являются дополнительным резервуаром для вируса гепатита В. Значения маркеров вирусного гепатита В представлены в приложении А3.1.*

- Всем первичным пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование крови на наличие вируса иммунодефицита человека (Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусам иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 1 и Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови для уточнения необходимости одновременного 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 **рекомендуется** определение уровня иммуноглобулинов [12,16].

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

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам 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** выполнение КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии или оценки противоопухолевого эффекта, если исследование выполнено в динамике [12,16].

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

- Пациентам перед началом терапии ХЛЛ/ЛМЛ, если выявлены противопоказания к КТ, 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 выполнить следующие исследования [12,16]:

- рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях;
- УЗИ лимфатических узлов (периферических, внутрибрюшных и забрюшинных) и внутренних органов (органов брюшной полости и 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 туморотропных радиофармпрепаратов для исключения трансформации либо для выявления зон с вероятной трансформацией [21].

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

Комментарии: при значениях $SUV < 5$ вероятность синдрома Рихтера составляет около 3 % [22]. 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 перед началом терапии 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]:
 - электрокардиографию;
 - эхокардиографию;
 - ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей.

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-кардиолога, врача-невролога, врача-оториноларинголога и др.) [16].

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

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

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 возрастом, а также числом и тяжестью сопутствующих заболеваний (табл. 3).

Таблица 3. Подразделение на группы пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом

Коморбидность, возраст	<i>Нет значимой коморбидности</i>	<i>Значимая коморбидность</i>	<i>Старческий возраст, органические патологии</i>
Цель терапии	<i>Долгосрочная ремиссия, эрадикация МОБ</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.

Таким образом, при проведении терапии 1-й линии пациенты могут быть распределены на 3 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. В этой группе необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности с эрадикацией МОБ, поскольку только такая тактика может привести к реальному увеличению продолжительности жизни. Основа лечения пациентов этой группы – курсовая иммунохимиотерапия. В подгруппе пациентов без мутаций генов IGHV комбинация ибрутиниба** и ритуксимаба** оказалась значительно более эффективной и менее токсичной по сравнению с режимом FCR. У пациентов без мутаций генов IGHV может рассматриваться возможность терапии ибрутинибом**.
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. Аналоги пуринов в этой группе лучше не использовать или применять в редуцированном виде.

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 ибрутиниба** в монорежиме. У молодых пациентов при возможности терапия ибрутинибом** должна служить подготовкой к трансплантации аллогенных стволовых клеток.

У пациентов старческого возраста с органной недостаточностью цель лечения паллиативная.

3.2.1. Первая линия лечения ХЛЛ/ЛМЛ у пациентов моложе 65 лет с хорошим соматическим статусом без выявленной делеции 17p или мутации TP53

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности (физически активным, без тяжелых сопутствующих заболеваний, с нормальной функцией почек) без делеции 17p или мутации TP53 в качестве 1-й линии лечения **рекомендуется** для достижения ремиссии проведение иммунохимиотерапии по схеме FCR: (Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1; #Флударабин** – 25 мг/м² в/в кап., дни 1–3; #Циклофосфамид** – 250 мг/м² в/в кап., дни 1–3). (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [23,24].

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

Комментарии: стандартом терапии 1-й линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом (кроме пациентов с del(17p) и/или мутацией TP53) является режим FCR (флударабин**, циклофосфамид**, ритуксимаб**). Обновленные в 2016 г. результаты исследования CLL8 показали, что в группе FCR число выживших при медиане наблюдения, равной 5,9 года, составило 78,7 % по сравнению с 66,9 % в группе FC (ОР 0,68, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,535–0,858, $p = 0,001$). Медиана ВВП у пациентов с мутациями генов IGHV, получавших лечение по схеме FCR, не достигнута [24]. При этом режим FCR ассоциируется с высокой частотой развития нежелательных явлений, особенно цитопении и инфекционных осложнений. Лейкопения и нейтропения 3–4-й степени тяжести согласно общим критериям токсичности (СТС) наблюдались у 24 и 34 % пациентов, получавших FCR, у 25 % зафиксировано развитие инфекций 3–4-й степени тяжести.

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65–70 лет без значимой коморбидности (физически активным, без тяжелых сопутствующих заболеваний, с

нормальной функцией почек) без делеции 17p или мутации *TP53*, у которых не может быть проведен режим FCR (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3), в качестве 1-й линии **рекомендуется** проведение иммунохимиотерапии по схеме RB (ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1; #бендамустин** – 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2) для достижения ремиссии (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [25,26].

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

Комментарии: *при невозможности проведения режима FCR альтернативным вариантом 1-й линии терапии может быть комбинация бендамустина** и ритуксимаба** (BR). В исследовании CLL10 показано, что режим BR менее токсичен по сравнению с режимом FCR, хотя и менее эффективен. Частота общего ответа в обеих группах составила 95–96 %. Медиана ВВП также оказалась больше в группе FCR (55,2 мес. против 41,7 мес., ОР 1,643, 95 % ДИ 1,308–2,064, $p = 0,0003$). Нейтропения и инфекционные осложнения 3–4-й степени тяжести по СТС значительно чаще регистрировались в группе FCR (87,7 % против 67,8 %, $p < 0,001$ и 39,8 % против 25,4 %, $p = 0,001$), особенно у пациентов старше 65 лет (48,4 % против 26,8 %, $p = 0,001$). По частоте развития анемии и тромбоцитопении, а также случаев смерти, связанной с лечением, группы статистически значимо не различались (3,9 % против 2,1 %). В исследовании CLL10 показано, что эффективность режимов BR и FCR у пациентов старше 65 лет сопоставима [26]. В многоцентровом российском исследовании показано, что режим BR разумно безопасен и высокоэффективен в терапии 1-й линии у пациентов с ХЛЛ при назначении #бендамустина** в дозе 90 мг/м² в комбинации с ритуксимабом** в дозе 375 мг/м² в 1-м цикле и 500 мг/м² во 2–6-м циклах.*

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ моложе 65–70 лет без значимой коморбидности без мутаций генов *IGHV* при наличии возможности в качестве одной из опций 1-й линии терапии может быть **рекомендована** для достижения ремиссии терапия ибрутинибом** в монорежиме в дозе 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности или в комбинации с ритуксимабом** (ибрутиниб** – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно; #ритуксимаб** – 50 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 2; 375 мг/м² в/в кап., день 2 цикла 2; 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 3–7, лечение возобновляется на 29-й день, всего 7 циклов) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [27,28].

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

Комментарии: в исследовании E1912 пациенты моложе 70 лет без делеции 17p рандомизировались на 2 группы: получавшие ибрутиниб** в комбинации с ритуксимабом** и проходившие терапию в режиме FCR. В исследование было включено 529 пациентов. Комбинация ибрутиниба** и ритуксимаба** значительно превосходила FCR по эффективности и безопасности. Наблюдалось значительное улучшение как ВБП (ОР 0,352; 95 % ДИ 0,223–0,558; $p < 0,0001$), так и ОВ (ОР 0,168; 95 % ДИ 0,053–0,538; $p = 0,0003$). Режим FCR чаще вызывал нейтропению 3–4-й степени (44 % против 23 %; $p < 0,0001$), а также инфекционные осложнения (17,7 % против 7,1 %; $p < 0,0001$) [27]. Наиболее существенное превосходство в уровне ВБП и ОВ получено у пациентов без мутаций генов IGHV (ОР 0,262; 95 % ДИ 0,137–0,498; $p < 0,0001$). На основании полученных данных ибрутиниб** в настоящее время рекомендуется National Comprehensive Cancer Network как терапия 1-й линии у первичных пациентов ХЛЛ без мутаций генов IGHV [29]. У пациентов с мутациями генов IGHV FCR вызывает длительные ремиссии. В этой группе пациентов ибрутиниб** не имеет значительного преимущества.

- Пациентам, получающим ритуксимаб** в 1-й линии лечения 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) [30].

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

3.2.2. Первая линия лечения ХЛЛ у пожилых пациентов и пациентов с коморбидностью без выявленной делеции 17p или мутации TP53

- 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 **рекомендуется** для достижения ремиссии проведение 1-й линии терапии по одной из следующих схем в зависимости от предпочтений и опыта медицинского центра и лечащего врача (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):
 1. #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 [31].
 2. #Бендамустин** 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2 ± ритуксимаб** 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1. Лечение возобновляется на 29-й день [25,26,32].

3. Ибрутиниб** 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно ± #ритуксимаб** 50 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 2; 375 мг/м² в/в кап., день 2 цикла 2; 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 3–7, лечение возобновляется на 29-й день [33–35].
4. Режим FCR-Lite (#ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1; флударабин** – 20 мг/м² внутрь, дни 1–3; #циклофосфамид** – 150 мг/м² внутрь, дни 1–3. Лечение возобновляется на 29-й день) [36].
5. #Хлорамбуцил** 10 мг/м² внутрь, дни 1–7 + ритуксимаб** 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1. Лечение возобновляется на 29-й день [37,38].
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 мес + 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 [39].
7. 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 [40].

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

Комментарии: у пожилых пациентов могут применяться менее интенсивные режимы иммунохимиотерапии, терапия таргетными препаратами.

В исследовании MABLE сопоставлены режимы BR и Clb-R у пожилых пациентов и показана более высокая частота полных ремиссий в группе BR, а также увеличение ВВП (39,6 мес. против 29,9 мес. соответственно, $p = 0,003$) [32]. По данным российского рандомизированного исследования, применение режима FCR-Lite позволило увеличить медиану ВВП пожилых пациентов с ХЛЛ до 37,1 мес. (по сравнению с 26 мес. при применении режима Clb-R) [36].

В исследовании немецкой группы по изучению ХЛЛ CLL11 сравнивались монотерапия хлорамбуцилом** (Clb), терапия комбинацией хлорамбуцила** с ритуксимабом** (R-Clb) и комбинацией хлорамбуцила** с обинутузумабом** (G-Clb) [31]. Наибольшая частота общего ответа (77,3 %) и полных ремиссий (22,3 %) наблюдалась в группе G-Clb. Режим G-Clb позволяет добиться эрадикации МОБ в периферической крови и костном мозге у 37,6 и 19,5 % пациентов соответственно. Обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом**

позволяет увеличить ВВП до 26,7 мес. ($p < 0,0001$ в сравнении с терапией R-C1b и хлорамбуцилом**). Инфузии обинутузумаба** следует проводить при наличии доступа к средствам экстренной медицинской помощи с адекватным мониторингом. У пациентов с большой массой опухоли оправданна предфаза в виде 1–2 курсов монотерапии хлорамбуцилом**, направленной на уменьшение массы опухоли. Адекватная профилактика инфузионных реакций (премедикация антигистаминными препаратами и в/в введением дексаметазона**, введение 1-й дозы в 2 этапа, профилактический отказ от антигипертензивных препаратов) позволяет справляться с инфузионными реакциями. В большинстве случаев они возникают только при 1-й инфузии обинутузумаба**, так как гиперлимфоцитоз обычно полностью разрешается за 1 нед.

В 2018 г. были представлены результаты 4-летнего наблюдения в рамках исследования Resonate-2, в котором сравнивались монотерапия ибрутинибом** и хлорамбуцилом** в 1-й линии терапии ХЛЛ у пожилых пациентов [33,34]. В исследовании продемонстрировано значительное превосходство ибрутиниба** над хлорамбуцилом**, в том числе по уровню ОВ. Медиана ВВП в группе ибрутиниба** не достигнута при медиане продолжительности наблюдения в 48 мес. ВВП была значительно выше при применении ибрутиниба** во всех группах пациентов, в том числе у пациентов с неблагоприятными генетическими факторами. ОВ была значительно выше в группе ибрутиниба**, чем в группе хлорамбуцила**. Общий ответ составил 86 % в группе пациентов, получавших ибрутиниб**, и 35 % – в группе пациентов, получавших хлорамбуцил**, со статистически значимой разницей ($p < 0,0001$). Терапия ибрутинибом** в 1-й линии не сопровождалась значительным повышением частоты нежелательных явлений и не требовала пребывания пациентов в стационаре.

В исследовании Alliance первичные пациенты старше 65 лет рандомизировались на 3 группы: получавшие терапию в режиме BR, комбинацию ибрутиниба** и ритуксимаба** и монотерапию ибрутинибом** [35]. Двухлетняя ВВП в группе бендамустин** + ритуксимаб** составила 74 %, в группе ибрутиниба** – 87 %, в группе комбинации ибрутиниба** и ритуксимаба** – 88 %. Частота гематологических нежелательных явлений 3, 4 или 5-й степени была выше в группе комбинации бендамустина** с ритуксимабом** (61 %), чем в группе ибрутиниба** в режиме монотерапии (41 %) и в группе ибрутиниба** в комбинации с ритуксимабом** (39 %).

Добавление к хлорамбуцилу** моноклонального антитела к CD20 улучшает результаты лечения при приемлемой токсичности. В 2 нерандомизированных исследованиях [37,38], выборки пациентов в которых различались по коморбидности, показано, что добавление ритуксимаба** к хлорамбуцилу** увеличивает медиану ВВП с 18 до 24 мес., кроме

пациентов с *del11q*, у которых ВВП составила 12 мес. Комбинация хлорамбуцила** с ритуксимабом** значительно уступает по эффективности всем остальным вариантам лечения пожилых пациентов. Предпочтительны другие варианты лечения.

В исследование CLL 14 было включено 432 пациента (средний возраст 72 года, CIRS 8 баллов, клиренс креатинина 66,4 мл/мин). Пациенты были рандомизированы на группы, получавшие комбинацию венетоклакса и обинутузумаба и получавшие комбинацию хлорамбуцила** и обинутузумаба (216 пациентов в каждой группе). Терапия проводилась фиксированным курсом длительностью 12 мес. Через 24 мес. ВВП была достоверно выше в группе венетоклакса и обинутузумаба, чем в группе хлорамбуцила** и обинутузумаба (88,2 и 64,1 % соответственно). Данное преимущество отмечалось у пациентов с наличием и отсутствием делеции 17p и мутации TP53, с наличием и отсутствием мутации генов IGHV. Частота общего ответа составила 84,7 % в группе венетоклакса (в 49,5 % случаев – полная ремиссия, в 35,2 % – частичная) и 71,2 % в группе хлорамбуцила и обинутузумаба (в 23,1 % – полная ремиссия, в 48,1 % – частичная) ($p < 0,001$) [39].

- 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:
 1. Монотерапия #хлорамбуцилом** 0,07–0,20 мг/кг внутрь ежедневно в течение 2–4 нед. с последующим подбором дозы. [41].
 2. Монотерапия моноклональными антителами к CD20 - ритуксимаб** или обинутузумаб** в соответствующей зарегистрированной инструкции дозировке [42].
 3. Монотерапия ибрутинибом** в малых дозах, соответственно зарегистрированной инструкции [43].

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

3.2.3. Первая линия лечения ХЛЛ у пациентов с делецией 17p или мутацией TP53

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМ из группы высокого риска (с *del(17p)* и/или мутацией TP53) для достижения ремиссии при наличии возможности **рекомендована** терапия ибрутинибом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Ибрутиниб** может применяться как в монорежиме, так и в комбинации с иммунохимиопрепаратами (бендамустин**, ритуксимаб**) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [33,44].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ из группы высокого риска (с del(17p) и/или мутацией TP53) при наличии возможности **рекомендована** терапия комбинацией #венетоклакса 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 мес. и обинутузумаба** 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. фиксированной продолжительностью 12 мес. (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [39].

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 ибрутинибом** и при достижении объективного ответа в 1-й линии **рекомендовано** рассмотреть возможность проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации [45,46].

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

Комментарии: оптимальным сроком проведения трансплантации следует считать 2-й год терапии ибрутинибом**.

- Пациентам с верифицированным ХЛЛ/ЛМЛ из группы высокого риска (с del(17p) и/или мутацией TP53), которым лечение ибрутинибом** не может быть назначено, при наличии возможности **рекомендуется** назначение венетоклакса в режиме монотерапии (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [47].

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

3.3. Выбор терапии ХЛЛ 2-й и последующих линий

Выбор терапии при рецидивах ХЛЛ зависит от следующих факторов:

- терапия 1-й линии;
- время наступления рецидива;
- 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 ибрутиниба**, если он не применялся ранее.*

- Пациентам с поздним рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ после иммунохимиотерапии (>24 мес. после последней терапии) при отсутствии делеции 17p и мутации *TP53* **рекомендуется** один из следующих вариантов лечения (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3):
 1. Повтор иммунохимиотерапии 1-й линии [48].
 2. Альтернативный режим иммунохимиотерапии [48,49].
 3. 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/м² в/в кап., дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6; ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 1; 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 2–6. Лечение возобновляется на 29-й день., всего 6 циклов) [50–53].
 4. Комбинация венетоклакса 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/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений [54].

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

Комментарии: у пациентов с поздним рецидивом выбор терапии зависит от вида, результатов и переносимости последней 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. У пациентов с цитопениями может быть эффективен режим R-HDMF (ритуксимаб** в сочетании с высокими дозами кортикостероидов для системного использования) [55]. 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. Результаты 3 исследований свидетельствуют о высокой эффективности ибрутиниба** в терапии рецидивов ХЛЛ [50–53]. Эффективность монотерапии ибрутинибом** у пациентов с рецидивами составляет более 90 %. Другой эффективной схемой лечения рецидивов является комбинация венетоклакса с ритуксимабом**: в исследовании MURANO ВБП после лечения комбинацией венетоклакса с ритуксимабом** составила 84,9 % (в сравнении с 36,3 % при лечении комбинацией бендамустина** и

ритуксимаба**) [54]. ВВП была значительно выше во всех клинических и биологических подгруппах пациентов.

- Пациентам с ранним (<24 мес. после последней терапии) рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ, ранее не получавших ибрутиниб**, вне зависимости от наличия делеции 17p или мутации TP53 по возможности **рекомендована** монотерапия ибрутинибом** в соответствии с зарегистрированной инструкцией [50,51].

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

- Пациентам с ранним (<24 мес. после последней терапии) рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ, ранее не получавших ибрутиниб**, вне зависимости от наличия делеции 17p или мутации TP53 в качестве альтернативы ибрутинибу** может быть **рекомендована** комбинация венетоклакса 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/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений для применения фиксированным курсом длительностью 24 мес. (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [54].

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

- 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 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/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [54].

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 получали ибрутиниб** или комбинацию венетоклакса с ритуксимабом**, при достижении объективного ответа на терапию рецидива **рекомендуется** рассмотреть возможность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации [45,46].

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

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ, у которых наблюдался рецидив во время приема ибрутиниба**, при наличии возможности **рекомендуется** комбинация венетоклакса и ритуксимаба** (схемы режимов лечения см. в приложении А3.3) [47,54].

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) [30].

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

- Лечение пациентов с ранним рецидивом (<24 мес. после последней терапии либо во время приема ибрутиниба**) либо рефрактерным течением ХЛЛ/ЛМЛ вне зависимости от наличия делеции 17p или мутации TP53, **рекомендуется** проводить в медицинских организациях, обладающих необходимыми ресурсами для обеспечения данной группы пациентов своевременной эффективной и безопасной терапией в достаточных объеме и длительности в соответствии с представленными выше рекомендациями (с применением ибрутиниба**, венетоклакса и др.) или возможностью включения пациентов в клинические исследования [16,29].

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

3.4. Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ на любом этапе лечения, у которых выявлен уровень иммуноглобулина G <5 г/л и отмечаются рецидивирующие бактериальные инфекции, **рекомендовано** при наличии возможности проведение постоянной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином для снижения риска инфекционных осложнений [56].

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.*

Внутривенный иммуноглобулин 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 [57–59]:
 - сезонная вакцинация вакциной для профилактики гриппа (только после восстановления уровня В-лимфоцитов, т. е. через 9 мес. после терапии моноклональными антителами к CD20);
 - двухкратная вакцинация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции 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 пневмококковой полисахаридной вакцины, 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.

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.*

3.6 Обезболивание

- Пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или симптоматическую терапию болевого синдрома в соответствии с существующими профильными рекомендациями [60,61].

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

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- 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 [62].

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 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 [63,64].

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, нейтролейкемию, 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"> Поражение одной лимфатической зоны или структуры¹
Стадия II	<ul style="list-style-type: none"> Поражение 2 или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы; 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
Стадия III	<ul style="list-style-type: none"> Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы; 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
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> Диссеминированное (многофокусное) поражение 1 или нескольких экстралимфатических органов с поражением или без поражения лимфатических узлов; изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов; поражение печени и/или костного мозга
Для всех стадий	
A	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие признаков B-стадии
B	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> температура тела выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10 % массы тела за последние 6 мес.
E	<p>Локализованное экстранодальное поражение (при I–II стадиях):</p> <ul style="list-style-type: none"> локализованное поражение 1 экстралимфатического органа или ткани в пределах 1 сегмента без поражения лимфатических узлов; стадия I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани

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

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. Г4.1) [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
А. Параметры, характеризующие функцию костного мозга			
Тромбоциты	$>100 \times 10^9/\text{л}$	$> 100 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $\geq 50\%$	Снижение $\geq 50\%$ от исходного по

		от исходного	причине ХЛЛ
Гемоглобин	>110 г/л (без трансфузий и эритропоэтинов)	>110 г/л или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение ≥ 20 г/л от исходного по причине ХЛЛ
Нейтрофилы	$>1,5 \times 10^9$ /л	$>1,5 \times 10^9$ /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 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 ≥ 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	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. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Parikh S.A., Kay N.E., Shanafelt T.D. How we treat Richter syndrome. // *Blood.* 2014. Vol. 123, № 11. P. 1647–1657.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 2019.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
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. 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.
37. 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.

38. 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.
39. Fischer K. et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380, № 23. P. 2225–2236.
40. 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.* 2018. Vol. 19, № 1. P. 65–75.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Burger J.A. et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: A single-arm, phase 2 study // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2014. Vol. 15, № 10. P. 1090–1099.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. Castro J.E. et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia // *Leukemia.* Nature Publishing Group, 2009. Vol. 23, № 10. P. 1779–1789.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 p.

61. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 278–288.
62. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
63. Reda G. et al. Secondary Malignancies in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Single Centre Retrospective Analysis of 514 Cases // Blood. 2015. Vol. 126, № 23.
64. 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.
65. 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.
66. 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. **Бялик Татьяна Евгеньевна**, к.м.н., врач-онкогематолог, ассистент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.
2. **Зарицкий Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, директор Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.
3. **Исебер Лоик**, профессор, гематолог, Онкологический центр Тулузы, Франция.
4. **Капланов Камилль 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.

5. **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.
6. **Луговская Светлана Алексеевна**, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Национального гематологического общества.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **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.
12. **Стадник Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов.

13. **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.
14. **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.
15. **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.
16. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
17. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
18. **Хайлова Жанна Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.
19. **Геворкян Тигран Гагикович** - заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина

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)

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

Таблица 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

Расшифровка	HBs-Ag	Анти-HBc	Анти-HBs	ДНК HBV	Действия
Не контактировал с HBV	–	–	–	–	Провести вакцинацию. Противопоказаний к анти-CD20 нет
Вакцинация проведена	–	–	+	–	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Реконвалесцент	–	+	+	–	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Возможное латентное носительство HBV	–	+	–	+/-	Контроль ДНК HBV каждые 2 мес. во время терапии анти-CD20, назначение противовирусной терапии при появлении HBsAg или ДНК HBV
Неактивное носительство HBsAg	+	±	–	±	Назначение противовирусных препаратов во время терапии анти-CD20+ + 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 ≥ 2 , нетрудоспособность);
 - субфебрильная лихорадка в течение ≥ 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 (≥ 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/м² 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/м² 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 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.

Полихимиотерапия

FCR внутривенный

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- #Флударабин** – 25 мг/м² в/в кап., дни 1–3.
- #Циклофосфамид** – 250 мг/м² в/в кап., дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

FCR пероральный

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- #Флударабин** – 40 мг/м² внутрь, дни 1–3.
- #Циклофосфамид** – 250 мг/м² внутрь, дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

FCR-Lite

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, дни 1, 5.
- #Флударабин** – 20 мг/м² внутрь, дни 1–3.
- #Циклофосфамид** – 150 мг/м² внутрь, дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

RB

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- #Бендамустин** – 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2.

Лечение возобновляется на 29-й день.

ChI-R

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.

- Хлорамбуцил** – 10 мг/м² 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-HDMP

- #Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22.
- Метилпреднизолон** – 1 г/м² в/в кап., дни 1–3.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 3 курса.

R-CD

- Ритуксимаб** – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1.
- Циклофосфамид** – 750 мг/м² в/в кап., день 1.
- Дексаметазон** – 12 мг в/в или внутрь, дни 1–7.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Ибрутиниб + ритуксимаб****

- Ибрутиниб** – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день, ежедневно.
- #Ритуксимаб** – 50 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 2; 375 мг/м² в/в кап., день 2 цикла 2; 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 3–7.

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

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/м² в/в кап., дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6.
- Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в кап., день 1 цикла 1; 500 мг/м² в/в кап. или 1600 мг п/к, день 1 циклов 2–6.

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

Венетоклакс + ритуксимаб**

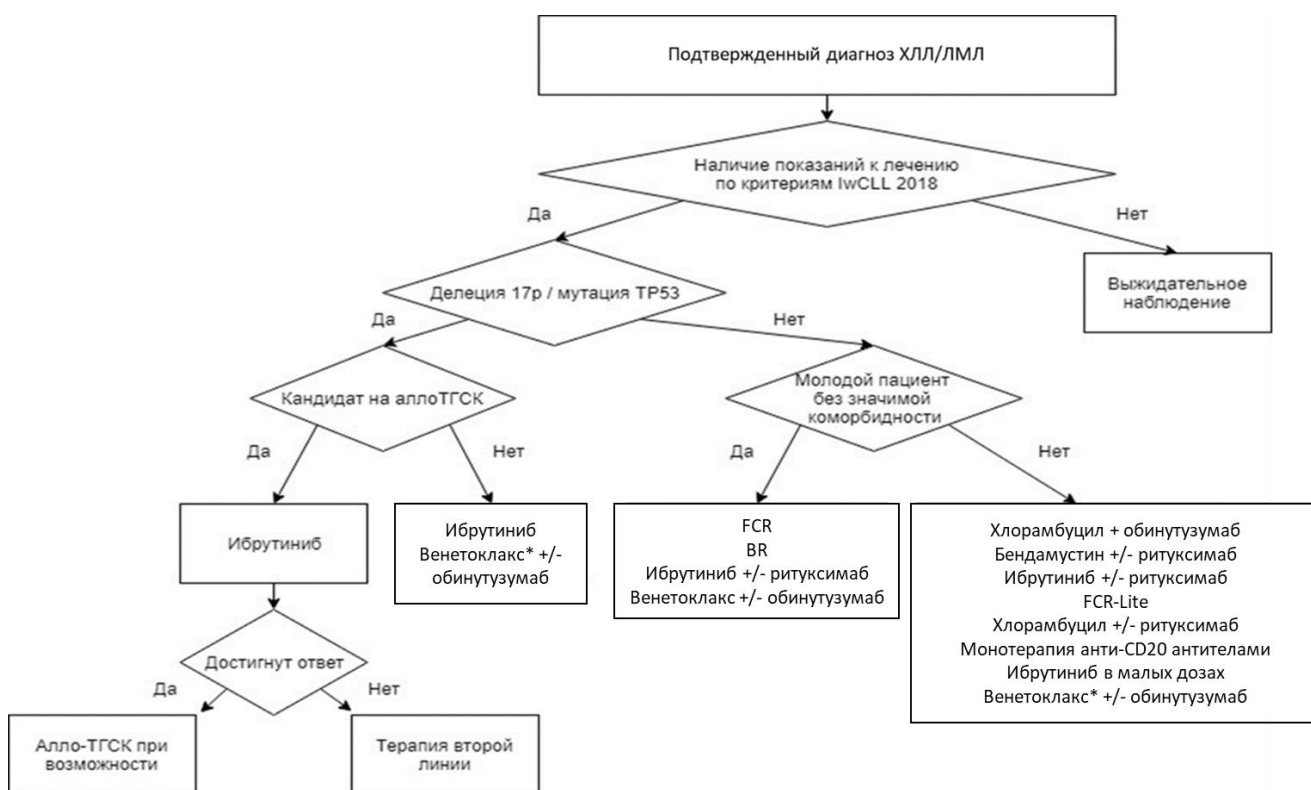
- Венетоклакс – 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом**.
- Ритуксимаб** – 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² 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 мес.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

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



* Монотерапия венетоклаксом показана пациентам, которым не может быть назначен ибрутиниб.

Приложение Б2. Алгоритм выбора терапии рецидива ХЛЛ/ЛМЛ



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) [65].

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 [65]

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 [66].

Оригинальное название: Cumulative Illness Rating Scale

Источник: Linn, B. et al. Cumulative Illness Rating Scale. Journal of the American Geriatrics Society [66].

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.