|  |
| --- |
| **Клинические рекомендации****Волосатоклеточный лейкоз** |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:  | C91.4 |
| Возрастная категория:  | взрослые |
| Год утверждения:  |  |
| Разработчики клинических рекомендаций: |  |

* Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Председатель ассоциации, д.м.н. Е.Н. Паровичникова

* Региональная общественная организация "Общество онкогематологов"

Председатель, д.м.н., академик РАН И.В.Поддубная

* Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"

Исполнительный директор О.В.Левковский

**Оглавление**

[Список сокращений 4](#_Toc24760782)

[Термины и определения 5](#_Toc24760783)

[1. Краткая информация по волосатоклеточному лейкозу 6](#_Toc24760784)

[1.1. Определение 6](#_Toc24760785)

[1.2. Этиология и патогенез 6](#_Toc24760786)

[1.3. Эпидемиология 6](#_Toc24760787)

[1.4. Особенности кодирования по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 6](#_Toc24760788)

[1.5. Классификация 6](#_Toc24760789)

[1.6. Клиническая картина 7](#_Toc24760790)

[2. Диагностика волосатоклеточного лейкоза, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 9](#_Toc24760791)

[2.1. Жалобы и анамнез 12](#_Toc24760792)

[2.2. Физикальное обследование 13](#_Toc24760793)

[2.3. Лабораторные диагностические исследования 13](#_Toc24760794)

[2.4. Инструментальные диагностические исследования 19](#_Toc24760795)

[2.5. Иные диагностические исследования 20](#_Toc24760796)

[3. Лечение волосатоклеточного лейкоза, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 22](#_Toc24760797)

[3.1. Показания к началу терапии и определение стратегии лечения 22](#_Toc24760798)

[3.2. Лечение впервые диагностированного волосатоклеточного лейкоза 23](#_Toc24760799)

[3.3. Лечение рецидивов и рефрактерных форм волосатоклеточного лейкоза 25](#_Toc24760800)

[3.4. Сопроводительная терапия пациентов с волосатоклеточным лейкозом 28](#_Toc24760801)

[3.5. Определение эффективности лечения](#_Toc24760802) 30

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 29](#_Toc24760803)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 30](#_Toc24760804)

[6. Организация оказания медицинской помощи 31](#_Toc24760805)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 34](#_Toc24760806)

7.1. Терапия осложнений волосатоклеточного лейкоза и его специфического лечения…………………………………………………………………………………………. 36

7.2. Диагностика и лечение бактериальных осложнений……………………………38

7.3. Лечение волосатоклеточного лейкоза в период беременности………………… 52

[Критерии оценки качества медицинской помощи](#_Toc24760807) 54

[Список литературы](#_Toc24760808) .…………………………………………………………………………55

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций](#_Toc24760809) 59

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций](#_Toc24760810) 61

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата](#_Toc24760811) 64

 А3.1. **Профилактика инфекционных осложнений…………………………………..64**

##  **А3.2.** Сопроводительная терапия при введении анти-CD20 моноклональных антител…………………………………………………………………………………………. 66

 А3.3. **Применение компонентов донорской крови……………………………………74**

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача](#_Toc24760812) 80

[Приложение В. Информация для пациентов](#_Toc24760813) 81

[Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG 82](#_Toc24760814)

Приложение Г2. Оценка эффективности лечения волосатоклеточного лейкоза……………83

# Список сокращений

ECOG – шкала определения статуса пациента

TRAP – тартрат-устойчивая кислая фосфатаза

ВКЛ – волосатоклеточный лейкоз

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КТ – компьютерная томография

ЛУ – лимфатический узел

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЦВК – центральный венозный катетер

Мутация BRAFV600E – гетерозиготная мутация гена *BRAF*, приводящая к аминокислотной замене V600E

\*\* – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

# – препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

# Термины и определения

**Иммунофенотипирование (методом проточной цитометрии)** – определение фенотипа клеток путем выявления на них CD-маркеров (кластеров дифференцировки) в жидком образце (кровь) или суспензии клеток (костный мозг, биологические жидкости).

**Иммуногистохимическое исследование** – исследование фенотипа клеток путем определения CD-маркеров на твердых образцах (парафиновых блоках) биоптата костного мозга или селезенки.

**Интерферон α –** интерферон альфа-2а\*\* или интерферон альфа-2b\*\*

**Определение мутации BRAFV600E** – молекулярное исследование, выявляющее наиболее частый вариант BRAF-мутаций с заменой валина на глутамин в кодоне 600.

**Спленэктомия** – удаление селезенки (лапароскопически или в ходе полостной операции).

**Трепанобиопсия** – процедура получения образца костного мозга трепанационной иглой из гребня подвздошной кости таза.

**Пункция** **костного мозга** – процедура получения образца костного мозга специальной иглой из грудины или гребня подвздошной кости.

# 1. Краткая информация по волосатоклеточному лейкозу

## 1.1. Определение заболевания

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкое хроническое B-клеточное лимфопролиферативное заболевание, в большинстве случаев поражающее костный мозг и селезенку. Его субстратом являются лимфоидные клетки с характерной морфологией (крупные размеры, округлое ядро, выросты-«волоски» цитоплазмы, от которых произошло название заболевания) и особым фенотипом [1,2].

## 1.2. Этиология и патогенез

Этиология ВКЛ, как и прочих лейкозов, неизвестна. В патогенезе заболевания важную роль играет активирующая мутация V600E гена *BRAF* [3].

## 1.3. Эпидемиология

Волосатоклеточный лейкоз составляет примерно 2 % от всех лейкозов взрослых и 8 % от других хронических лимфопролиферативных заболеваний. Этот вид лейкоза чаще встречается среди мужчин средней возрастной группы (соотношение мужчин и женщин составляет 2–4:1, возраст пациентов – более 50 лет), однако известны случаи заболевания в молодом (моложе 30–40 лет) возрасте [4].

## 1.4. Особенности кодирования по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

С91.4Волосатоклеточный лейкоз

## 1.5. Классификация

Общепринятой классификации ВКЛ не существует, обычно выделяют начальную и развернутую фазы впервые выявленного заболевания, ремиссию (полную или частичную), рецидив (ранний или поздний), резистентное течение заболевания.

## 1.6. Клиническая картина

Клинические проявления ВКЛ могут варьировать от минимальных или вообще полностью отсутствовать (тогда заболевание является случайной находкой при обследовании) до выраженных симптомов спленомегалии и цитопении [5]. Для ВКЛ характерны лейкопения с нейтропенией и моноцитопенией, а также анемия и тромбоцитопения. В 95 % случаев в крови пациентов обнаруживают характерные «волосатые»/«ворсинчатые» лимфоциты, но количество их может быть различным. Типично для ВКЛ увеличение селезенки – от незначительного до гигантского, однако встречаются варианты ВКЛ без спленомегалии. Очаговое поражение селезенки не характерно для ВКЛ. Увеличения периферических лимфатических узлов (ЛУ) при ВКЛ нет, но у 15–25 % пациентов выявляется увеличение висцеральных ЛУ. При обнаружении увеличения внутригрудных ЛУ необходимо исключить туберкулезное поражение. Клинические симптомы цитопении (одно-, двух- или трехростковой) зависят от степени ее выраженности, но в целом анемия подолгу бывает компенсированной, тромбоцитопения часто бессимптомная или с умеренно выраженным геморрагическим синдромом. Основное жизнеугрожающее осложнение ВКЛ – воспалительно-инфекционные процессы, склонные к септическому течению и абсцедированию. Нейролейкемия не характерна для ВКЛ, менингеальные симптомы требуют исключения бактериального, вирусного или туберкулезного менингита. Моноклональная секреция при ВКЛ встречается редко (10–15 % случаев), в основном представлена незначительной/следовой секрецией парапротеина класса G, однако встречаются случаи классического ВКЛ с моноклональной секрецией 20–30 г/л. Специфическоепоражение нелимфатических органов при ВКЛ встречается редко, клиническая картина при этом может отсутствовать или зависит от локализации поражения (кожа, кости, легкие, почки, центральная нервная система). Исключением служит специфическая диффузная лимфоидная инфильтрация печени, всегда присутствующая при ВКЛ, но обычно не приводящая к увеличению или нарушению функции органа. Крайне редко при ВКЛ встречается изолированное экстрамедуллярное поражение, например поражение осевого скелета (позвонки, крестец, таз) с мягкотканным компонентом. Наличие экстрамедуллярного очага поражения должно быть верифицировано морфологическим, иммунофенотипическим (предпочтительно) или иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием, в случае изолированного экстрамедуллярного поражения (т. е. при отсутствии прочей типичной картины ВКЛ) – определением мутации BRAFV600E.

Частота встречаемости клинико-лабораторных проявлений ВКЛ:

* спленомегалия – у 80 % пациентов;
* лейкопения – у 70 % пациентов;
* нейтропения – у 75 % пациентов;
* моноцитопения – у 90 % пациентов;
* «волосатые» лимфоциты в мазках периферической крови – у 95 % пациентов;
* тромбоцитопения – у 80 % пациентов;
* анемия – у 70 % пациентов;
* абдоминальная лимфаденопатия – у 15–25 % пациентов;
* моноклональная гаммапатия – у 10 % пациентов.

# 2. Диагностика волосатоклеточного лейкоза, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Несмотря на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Диагноз ВКЛ устанавливается по совокупности лабораторных и инструментальных данных исследования крови, костного мозга, селезенки.

Диагноз ВКЛ следует заподозрить, если у пациента:

1. цитопения (одно-, двух-, трехростковая);
2. лимфоцитоз (при любом числе лейкоцитов);
3. моноцитопения;
4. спленомегалия;
5. частые инфекционно-воспалительные состояния.

**Критерии установления диагноза/состояния:**

1. «ворсинчатые» лимфоциты («волосатые» клетки) в крови и/или костном мозге >5 %;
2. положительная реакция «ворсинчатых» лимфоцитов на тартратустойчивую кислую фосфатазу (TRAP);
3. иммунофенотип лимфоидных клеток, специфичный для ВКЛ: клон В-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD19, CD20(ярко), CD22(ярко), sIg, CD25, CD11c, CD103, FMC7, CD123, CD85; в типичном случае – отсутствие экспрессии маркеров CD5, CD10, CD23;
4. типичная для ВКЛ «рыхлая» лимфоидная инфильтрация костного мозга в трепанобиоптате (с экспрессией при ИГХ-исследовании CD20, Annexin A1, TRАP, CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1, отсутствием экспрессии CD5, CD10, CD23);
5. выявление в лимфоидных клетках мутации BRAFV600E;
6. в случае спленэктомии – характерная лимфоидная инфильтрация красной пульпы с экспрессией при ИГХ-исследовании маркеров ВКЛ.

При наличии только данных (1) и (2) диагноз ВКЛ вероятен, при наличии данных (3)–(6) – достоверен.

Дифференциальный диагноз ВКЛ необходимо проводить со всеми заболеваниями, протекающими с цитопенией, лимфоцитозом и спленомегалией. Это в первую очередь другие лимфопролиферативные заболевания – лимфома маргинальной зоны селезенки, Т-клеточная лимфома, селезеночная форма диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, хронический лимфолейкоз, лимфома красной пульпы селезенки, вариантная форма ВКЛ. Спектр дифференциальной диагностики ВКЛ также включает другие гематологические (апластическая анемия, миелодиспластический синдром, миелофиброз) и негематологические (болезнь Гоше, гепатиты и циррозы, аутоиммунные нарушения) заболевания со сходной симптоматикой. В редких случаях (примерно 1 %) возможно сочетание ВКЛ с хроническим лимфолейкозом, еще реже – с другим гематологическим заболеванием.

Наиболее сложным представляется дифференциальный диагноз ВКЛ со схожими с ним по клиническим проявлениям вариантным ВКЛ и диффузной мелкоклеточной B-клеточной лимфомой красной пульпы селезенки, выделенными в классификациях Всемирной организации здравоохранении (ВОЗ) 2008 г. и 2016 г. в подварианты отдельной нозологии — «лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицируемый».

Вариантный ВКЛ встречается примерно в 10 раз реже классического ВКЛ, характеризуется нормальным или повышенным уровнем лейкоцитов и отсутствием маркера CD25 [6]. Заболевание чаще выявляется у пациентов молодого возраста. Клинические проявления вариантного ВКЛ в общих чертах схожи с классическим, однако при вариантном ВКЛ в несколько раз чаще возникают массивная спленомегалия и висцеральная лимфаденопатия (иногда с формированием конгломератов лимфоузлов), а также чаще развиваются тяжелые инфекционные проявления в дебюте болезни и на начальных этапах терапии [7]. Костный мозг при вариантном ВКЛ обычно гиперклеточный, с минимальными признаками фиброза. Морфологически «ворсинчатые» лимфоциты при вариантном ВКЛ имеют большее сходство с пролимфоцитом, их ядро часто содержит 1—2 крупных ядрышка. Для фенотипа вариантного ВКЛ, в отличие от классической формы ВКЛ, характерно отсутствие экспрессии CD25, CD123 при наличии других типичных для ВКЛ маркеров, но с меньшим уровнем экспрессии: CD11c, CD103, FMC7. Иногда при вариантном ВКЛ отмечаются и другие аберрации фенотипа лимфоидных клеток. Обычно отсутствуют TRAP и аннексин A1. То, что вариантный ВКЛ действительно не относится к подвиду классического ВКЛ, подтверждается отсутствием мутации BRAF V600E в опухолевых клетках.

Заболевание хуже отвечает на стандартную терапию, и оптимальное лечение вариантной формы ВКЛ до настоящего времени однозначно не определено [8,9]. Вследствие редкости заболевания рандомизированных клинических исследований по сравнению эффективности различных методов лечения при вариантном ВКЛ нет. По данным большинства исследователей, аналоги пуринов менее эффективны и чаще позволяют достичь лишь частичной ремиссии или улучшения. Предпочтительным считается сочетание аналога пуринов с ритуксимабом. Применяется длительная терапия интерферон альфа-2а\*\* или интерферон альфа-2b\*\* (интерфероном α). При выраженной спленомегалии в первой линии лечения используют спленэктомию. Изучается эффективность лечения антителами анти-CD22 и анти-CD25. У молодых пациентов с резистентным течением заболевания возможно проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Диффузная мелкоклеточная B-клеточная лимфома красной пульпы селезенки (ЛКПС) — редко встречающаяся (в 5 раз реже ВКЛ) зрелоклеточная B-мелкоклеточная лимфома селезенки, локализующаяся в ее красной пульпе. Заболевание чаще выявляется у пациентов старшего возраста. Так же, как и вариантный ВКЛ, ЛКПС протекает без лейкопении, часто с выраженным лейкоцитозом, с лимфоцитозом за счет большого числа циркулирующих «ворсинчатых» лимфоцитов (выявляемых также при цитологическом исследовании костного мозга), без моноцитопении; характерна значительная спленомегалия [10]. Иммунофенотип лимфоидных клеток при ЛКПС отличается от классического фенотипа ВКЛ отсутствием CD25, вариабельной низкой экспрессией CD103 и CD11c. Мутация V600E гена BRAF всегда отсутствует, реакция на TRAP обычно отрицательна. Интересно, что при ЛКПС гистологическое исследование костного мозга диссонирует с миелограммой — лимфоидная инфильтрация в трепанобиоптате часто весьма скудная, четко определяемая лишь при проведении иммуногистохимического исследования с маркером CD20; при этом отсутствуют маркеры CD25, аннексин A1, циклин D1. При гистологическом исследовании селезенки выявляется лимфоидная инфильтрация красной пульпы, с фенотипом, лишь частично совпадающим с ВКЛ при проведении иммуногистохимического исследования: CD20+, DBA.44+, CD25–, аннексин A1–, циклин D1–, CD103–, CD123–, лишь очагово СD11c+ и TRAP+.

ЛКПС схожа по своим клиническим и лабораторным признакам с лимфомой маргинальной зоны селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами, и единственной на 100% доказательной опцией при их дифференциальной диагностике является гистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани селезенки.

По ряду признаков (отсутствие лейкопении и моноцитопении, аберрантный иммунофенотип, отсутствие мутации V600E гена BRAF) вариантный ВКЛ и ЛКПС очень схожи между собой, однако различаются наличием лейкозной инфильтрации в гистологическом препарате костного мозга при вариантном ВКЛ в противовес скудному вовлечению костного мозга в гистологическом препарате трепанобиоптата при ЛКПС.

При лечении ЛКПС в первую очередь применяется спленэктомия, а также комбинированная терапия кладрибином и ритуксимабом; также используются схемы R-CHOP, R-F(M)C, R-COP, RB и аналогичные схемы.

## 2.1. Жалобы и анамнез

* У всех пациентов с подозрением на ВКЛ или с выявленным ВКЛ при первичном приеме **рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови для верификации диагноза [5].

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

***Комментарий:*** *при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале определения статуса пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) (см. Приложение Г1).* *При выраженной анемии у пациента могут отмечаться слабость, одышка, сердцебиение, головокружение, усиливающиеся при физической нагрузке. При выраженной тромбоцитопении – геморрагический синдром (редко). При нейтропении – гипертермия, частые инфекционно-воспалительные заболевания, иногда с тяжелым жизнеугрожающим течением (абсцедирование, пневмония, сепсис). При спленомегалии – уплотнение и чувство тяжести в эпигастрии и левой половине живота.*

*Рекомендуется уточнение семейного анамнеза о наличии заболевания системы крови у родственников.*

*Поскольку заболевание в большинстве случаев развивается постепенно и длительно, жалобы долго могут отсутствовать, несмотря на выраженную цитопению и спленомегалию.*

## 2.2. Физикальное обследование

* У всех пациентов с подозрением на ВКЛ или с выявленным ВКЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической, определение общего состояния по шкале ECOG, а также осмотр миндалин и полости рта для уточнения распространенности, наличия осложнений и тяжести течения заболевания [5].

**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, кожные покровы; пальпация должна включать пальпацию всех доступных групп периферических ЛУ, печени, селезенки.*

## 2.3. Лабораторные диагностические исследования

* Всем пациентам с подозрением на ВКЛ или с выявленным ВКЛ при наблюдении, проведении лечения, оценке эффективности терапии, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов для установки диагноза, уточнения тяжести состояния пациента, динамики заболевания, выработки адекватной терапевтической тактики и/или (в случае ранее проведенной терапии) оценки развития возможных нежелательных явлений лечения [5,11–13].

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

***Комментарий:*** *в препарате мазка крови выявляются «ворсинчатые» лимфоидные клетки более крупного размера с гомогенным разреженным хроматином ядра округлой или овальной, реже бобовидной формы, с довольно широкой бледной цитоплазмой, с неровным, фестончатым, с отростками или ворсинками краем цитоплазмы.*

* Всем пациентам с подозрением на ВКЛ, а также при оценке эффективности терапии ВКЛ **рекомендуется** выполнить цитологическое исследование (пункцию) костного мозга в качестве основного диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [5,11,12].

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

***Комментарий:*** *в костном мозге «ворсинчатых» лимфоцитов часто больше, чем в крови. Однако возможна трудность аспирации костного мозга («сухая пункция»), что связано с фиброзом костного мозга при ВКЛ.*

* Всем пациентам с подозрением на ВКЛ, а также при оценке эффективности терапии ВКЛ **рекомендуется** по возможности выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга в качестве важного диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [5,11,12,14].

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

***Комментарий:*** *патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга* важно для установления диагноза ВКЛ, так как позволяет выявить лимфоидную инфильтрацию с чертами, характерными именно для ВКЛ, оценить резервы кроветворения, а также провести дифференциальный диагноз с аплазией кроветворения. При ВКЛ в *биопсийном (операционном) материале костного мозга* обнаруживается уменьшение количества элементов нормального гемопоэза и диффузная или диффузно-очаговая инфильтрация костного мозга «рыхло» расположенными лимфоидными клетками среднего размера с неправильной формой ядра и довольно широкой цитоплазмой с неровным краем. Типичны фиброз, нарушения микроциркуляции в виде полей кровоизлияний, растянутых синусов – картина, позволяющая морфологически отличить этот вид лейкоза от других заболеваний.

* Всем пациентам с подозрением на ВКЛ, а также при оценке эффективности терапии ВКЛ **рекомендуется** выполнить исследование биологического материала крови или костного мозга методом проточной цитофлуориметрии (определение иммунофенотипа лимфоцитов крови или костного мозга) в качестве основного диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [5,11,12,15].

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

***Комментарий:*** *определение иммунофенотипа опухолевых лимфоцитов обязательно для верификации диагноза ВКЛ. Для этого используются два взаимодополняющих метода: проточная цитометрия и ИГХ. Не выявлено какого-то единственного маркера ВКЛ, поэтому для точного диагноза необходимо оценивать достаточно широкую панель В- и Т-клеточных СD-маркеров, включая маркеры, типичные для ВКЛ. При проточной цитометрии выявляются сильная экспрессия CD19, CD20, CD22, CD79a, отсутствие экспрессии CD5, СD10, CD23, CD43 и экспрессия типичных для ВКЛ CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD123, CD200, LAIR-1. Изредка встречаются отклонения (аберрации) фенотипа – наличие нетипичных для ВКЛ маркеров CD10 (до 20 %) и CD23, реже CD5.*

* Всем пациентам с подозрением на ВКЛ **рекомендуется** выполнить молекулярно-генетическое исследование мутации BRAFV600E в лимфоцитах крови или костного мозга в качестве основного диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [3,5,11,12,16,17].

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

***Комментарий:*** *при ВКЛ более чем в 95 % случаев выявляется мутация BRAFV600E, которая отличает его от других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, а также от вариантной формы ВКЛ и лимфомы красной пульпы селезенки. Эта мутация может быть выявлена методом полимеразной цепной реакции в клеточных образцах крови или костного мозга или при ИГХ-исследовании. Поскольку мутация BRAFV600E является диагностическим критерием ВКЛ, желательно выполнять ее поиск у всех пациентов в развернутой фазе заболевания, особенно в диагностически сложных случаях, при тяжелом соматическом статусе и резистентным течении ВКЛ – для определения возможности применения ингибитора BRAF-киназы.*

* Всем пациентам с подозрением на ВКЛ при неоднозначных данных предыдущих этапов обследования (сомнительный результат иммунофенотипирования, трепанобиопсии, отсутствие мутации BRAF) **рекомендуется** выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов в качестве дополнительного диагностического метода, важного для подтверждения диагноза [5,11,12].

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

***Комментарий:*** *ИГХ-исследование при ВКЛ обнаруживает экспрессию CD20, Annexin A1, TRАP, CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1 (в большинстве случаев слабая ядерная экспрессия). Опухолевые клетки не экспрессируют CD5, CD10, CD23 (в редких случаях может быть слабая экспрессия на части клеток).*

* Всем пациентам с подозрением на ВКЛ, которым выполнялась спленэктомия, **рекомендуется** провести патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала селезенки с применением иммуногистохимических методов в качестве дополнительного диагностического метода, важного для подтверждения диагноза [5,11,12].

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

***Комментарий:*** *морфологическое исследование ткани селезенки в случае спленэктомии выявляет лимфоидную инфильтрацию красной пульпы, при этом белая пульпа обычно атрофирована. Опухолевая инфильтрация приводит к образованию так называемых «кровяных озер», которые представляют собой растянутые кровью синусы. Уточнению диагноза помогает ИГХ-исследование ткани селезенки с определением характерных для ВКЛ маркеров.*

* Пациентам с подозрением на ВКЛ, которым выполнялась биопсия печени, **рекомендуется** провести патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала селезенки с применением иммуногистохимических методов в качестве дополнительного диагностического метода, важного для подтверждения диагноза [5,11,12].

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

***Комментарий:*** *морфологическое исследование ткани печени выявляет опухолевую инфильтрацию, которая располагается не только в портальных трактах, но и в синусоидах. Уточнению диагноза помогает ИГХ-исследование ткани печени с определением характерных для ВКЛ маркеров.*

* Пациентам с подозрением на ВКЛ **рекомендуется** выполнить определение уровня активности кислой фосфатазы лимфоцитов в периферической крови и/или в пунктате костного мозга в качестве дополнительного диагностического метода, важного для подтверждения диагноза [5,11,12].

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

***Комментарий:*** *цитохимическое исследование лимфоцитов на TRAP ярко выявляет TRAP в «ворсинчатых» лимфоцитах. Этот вид фермента иногда может выявляться при других лимфопролиферативных заболеваниях, однако высокая активность TRAP типична именно для ВКЛ и встречается в 95 % случаев.*

* Всем пациентам с подозрением на ВКЛ **рекомендуется** по возможности выполнить исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и в моче методом иммунофиксации в качестве дополнительного диагностического метода, важного для дифференциальной диагностики ВКЛ [5,11,12].

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

***Комментарий:*** *парапротеинемия в целом не характерна для ВКЛ, встречается редко (до 10 %), в основном у пожилых пациентов, и чаще бывает следовой, при этом преимущественно выявляется IgG. Прогностическое значение моноклональной секреции не установлено. Выявление значимой секреции – повод к ревизии диагноза (секретирующая лимфома, плазмоцитома, множественная миелома).*

* Всем пациентам с ВКЛ перед началом противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа мочи для уточнения функции почек и исключения инфекции мочевыводящих путей [5,18].

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

* Всем пациентам с ВКЛ перед началом противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического (лактатдегидрогеназа, мочевая кислота, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, калий, натрий, глюкоза)для уточнения соматического состояния пациента, выявления органной дисфункции и выработки адекватной терапевтической тактики [5,13,18].

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

***Комментарий:*** *другие параметры биохимического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача.*

* Всем пациентам с ВКЛ перед началом противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнение коагулограммы (протромбин или МНО, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время)для уточнения состояния свертывающей системы у пациента и выработки адекватной терапевтической тактики [18].

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

***Комментарий:*** *другие параметры коагулологического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача, по клиническим показаниям.*

* Всем пациентам с ВКЛ перед началом противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп крови по системе AB0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора) для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [18].

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

* Всем пациентам с ВКЛ перед началом противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнение молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита B (Hepatitis B virus) и вирус гепатита C (Hepatitis C virus) в целях уточнения коморбидности и, в случае необходимости, проведения профилактики реактивации вирусного гепатита [13,18].

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

* Всем пациентам с ВКЛ перед началом противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнение молекулярно-биологического исследования крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [13,18].

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

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования

* Всем пациентам при установке диагноза ВКЛ, а также при оценке эффективности терапии ВКЛ у пациентов с выявленным ранее увеличением абдоминальных и забрюшинных ЛУ **рекомендуется** по возможности выполнить компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости [5,18].

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

***Комментарий:*** *в большинстве случаев выявляется спленомегалия от умеренной до значительной, без очагового поражения ткани селезенки. Увеличение висцеральных ЛУ определяется примерно в 20 % случаев, чаще незначительное, но может быть и в виде конгломератов (особенно в молодом возрасте или при прогрессировании заболевания); также может выявляться инфильтрация забрюшинной клетчатки (не выявляемая отчетливо при ультразвуковом исследовании), особенно при длительном анамнезе заболевания и предшествующей спленэктомии.*

* Всем пациентам при установке диагноза ВКЛ, а также при оценке эффективности терапии ВКЛ **рекомендуется** выполнить ультразвуковое исследование органов брюшной полости [5,18].

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

***Комментарий:*** *в большинстве случаев при ультразвуковом исследовании выявляется спленомегалия от умеренной до значительной, без очагового поражения ткани селезенки. Увеличение висцеральных ЛУ определяется примерно в 20 % случаев, чаще незначительное, но может быть и в виде конгломератов (особенно в молодом возрасте или при прогрессировании заболевания).*

* Всем пациентам ВКЛ с выявленным массивным увеличением абдоминальных и забрюшинных ЛУ либо с наличием гипертермии, легочных симптомов **рекомендуется** выполнить КТ органов грудной клетки для исключения внутригрудной лимфаденопатии, пневмонии, плеврита, абсцесса легкого [5,18].

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

***Комментарий:*** *при выявлении внутригрудной лимфаденопатии необходимо проведение фтизиатрического обследования для исключения туберкулеза, так как пациенты с ВКЛ являются группой высокого риска развития туберкулеза. При сочетании ВКЛ с туберкулезом необходимо проводить лечение обоих заболеваний одновременно в полном объеме, так как при своевременном лечении и адекватном ответе на терапию прогноз у пациентов благоприятный.*

* Всем пациентам ВКЛ с костным болевым синдромом **рекомендуется** выполнить рентгенографию или КТ или МРТ костей скелета для исключения специфического поражения костей [5,18].

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

***Комментарий:*** *специфическое поражение костей при ВКЛ встречается у пациентов молодого возраста; характерно вовлечение осевого скелета в виде очагов остеодеструкции или остеосклероза, иногда с мягкотканым компонентом; требует гистологической, иммунофенотипической и молекулярной верификации; обычно купируется при специфической терапии ВКЛ.*

* Пациентам при установке диагноза ВКЛ, а также при оценке эффективности терапии ВКЛ **рекомендуется** выполнить электрокардиографию для оценки коморбидности и исключения кардиальной токсичности [5,18].

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

***Комментарий:*** *выполнение электрокардиографии необходимо для исключения сопутствующей кардиальной патологии и/или осложнений течения ВКЛ, а также для оценки динамики интервала QT при лечении с применением ингибитора BRAF-киназы.*

## 2.5. Иные диагностические исследования

* Всем пациентам с подозрением на наличие экстрамедуллярного очага поражения **рекомендуется** выполнить биопсию вероятного очага для верификации специфического поражения [5,18].

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

***Комментарий:*** *специфическое поражение органов и тканей при ВКЛ доказывается только при морфологическом исследовании с иммунофенотипическим или ИГХ-исследованием и при возможности определением мутации BRAFV600E.*

* Всем пациентам ВКЛ с коморбидностью, которая может повлиять на выбор программы противоопухолевого лечения, перед началом терапии **рекомендуется** консультация соответствующего врача-специалиста (врача акушера-гинеколога, врача-кардиолога, врача-невролога, врача-оториноларинолога, врача-уролога, врача-колопроктолога, врача-эндокринолога, врача-пульмонолога, врача-фтизиатра, врача-инфекциониста и др.).

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

* Всем пациентам ВКЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, при подозрении на развитие инфекционного осложнения **рекомендуется** выполнение диагностических исследований для уточнения локализации инфекции, типа возбудителя инфекции, динамического контроля в процессе лечения (см. раздел А3.1).

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

* Пациентам ВКЛ при наличии анемии **рекомендуется** с целью дифференциальной диагностики анемии выполнение следующих лабораторных исследований:
* исследование уровня железа сыворотки крови
* исследование уровня ферритина в крови
* исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови
* определение уровня витамина B12 (цианокобаламин) в крови
* исследование уровня эритропоэтина крови (по показаниям)

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

# 3. Лечение волосатоклеточного лейкоза, 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 помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации может определяется не только в соответствии с инструкциями по применению, с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности, с возможной коррекцией доз и режима применения с учетом состояния пациента.

Следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

## Показания к началу терапии и определение стратегии лечения ВКЛ

* Пациентам c верифицированным ВКЛ без цитопении или значимой спленомегалии (<+2 см из подреберья) или с не нарастающей цитопенией легкой степени (гемоглобин >110 г/л, тромбоциты >150 × 109/л, нейтрофилы >2,0 × 109/л,). Без инфекционных эпизодов и без симптомов заболевания, при условии возможности регулярного контроля за пациентом, специфическая терапия **не рекомендуется** [5,11,12].

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

* Пациентам с верифицированным ВКЛ с наличием значимой или усугубляющейся цитопении (гемоглобин <110 г/л, тромбоциты <100 × 109/л, нейтрофилы < 2,0 × 109/л), инфекционных осложнений, симптомной или нарастающей спленомегалией **рекомендуется** начало специфической терапии [5,11,12].

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

## Лечение впервые диагностированного волосатоклеточного лейкоза

*Основными препаратами в лечении ВКЛ, приводящими к многолетним полным ремиссиям при ВКЛ, являются аналоги пуринов, в частности, кладрибин. Несмотря на высокую эффективность и нетоксичность, применение кладрибина в первой линии обычно приводит к длительному миелотокическому агранулоцитозу* [19]*, что опасно у иммунокомпрометированных пациентов с ВКЛ, в связи с чем предпочтительно применение кладрибина после купирования нейтропении применением интерферона α или ингибитора BRAF-киназы #вемурафениба\*\*. Лечение ВКЛ с экстрамедуллярным поражением также должно быть, в первую очередь, системным, с применением интерферона α и/или кладрибина, возможно с добавлением к терапии #ритуксимаба\*\*. Рекомендации по применению данных лекарственных препаратов представлены ниже.*

* Пациентам с впервые диагностированным ВКЛ с показаниями к специфической терапии при наличии нейтропении в качестве первого этапа лечения **рекомендуется** терапия интерфероном α [20,21].

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

***Комментарий:*** интерферон α *обычно применяется в течение 12–16 нед. до назначения аналога пурина (для коррекции нейтропении и профилактики длительного миелотоксического агранулоцитоза в результате применения кладрибина) в дозе 3 млн МЕ х 3 раза в неделю подкожно. В зависимости от показателей гемограммы и индивидуальной переносимости доза интерферона α может варьировать от 1 до 5 млн МЕ и от 2 раз в неделю до ежедневного применения. В связи с частым развитием гриппоподобного синдрома на начальных этапах применения интерферона α, терапию следует начинать с дозы 1-1,5 млн МЕ на фоне антипиретиков, постепенно увеличивая дозу до стандартной (3 млн МЕ 3 раза в неделю). При глубокой лейкопении интерферон α необходимо применять с осторожностью, не форсируя дозу (из-за риска временного усугубления лейкопении). Целью применения интерферона α является прирост нейтрофилов за счет снижения числа лимфоцитов в гемограмме до уровня <50 %, что позволяет избежать агранулоцитоза и инфекционных осложнений после курса аналога пуринов. Параллельно, как правило, происходит уменьшение размера селезенки. Интерферон α можно не применять перед основным курсом кладрибина при незначительном лимфоцитозе и минимальной инфильтрации костного мозга.*

* Пациентам с впервые диагностированным ВКЛ при выраженной нейтропении (агранулоцитоз) или в период активной инфекции перед терапией аналогами пуринов может быть рекомендовано назначение #вемурафениба\*\* в дозе 240–960 мг/сут до купирования нейтропении (нейтрофилы > 1,5 х 109/л) [22,23, 46].

***Комментарий:*** *#вемурафениб обладает патогенетическим действием на аномальную BRAF-киназу опухолевых клеток*. *Обычно применяется доза вемурафениба 240-480 мг/сут на срок лечения в среднем до 3-4 мес. (12-16 нед).*

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

* Пациентам с впервые диагностированным ВКЛ с показаниями к специфической терапии после завершения терапии интерфероном α, а также пациентам с незначительным лимфоцитозом и минимальной инфильтрацией костного мозга, которым не показано предварительное назначение интерферона α, в качестве основного этапа лечения **рекомендуется** терапия кладрибином [24].

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

***Комментарий:*** *при ВКЛ применяют 1 короткий курс кладрибина в дозе 0,1 мг/кг/сут × 7 дней или 0,14 мг/кг/сут × 5 дней* [25] *(в данной дозировке применение препарата не зарегистрировано). В рандомизированных исследованиях не было выявлено различий в эффективности и переносимости препарата при разных режимах введения. Одинаковая биодоступность кладрибина при подкожном и болюсном введении была подтверждена данными фармакологических исследований. С учетом удобства ежедневного подкожного введения препарата данный режим является предпочтительным в терапии ВКЛ. Если терапия кладрибином назначается по какой-либо причине без предварительного курса интерферона α и в условиях глубокой нейтропении у ослабленного пациента, возможно проведение лечения в дробном режиме: 1 введение в неделю до суммарной курсовой дозы* [26]*.*

*Лечение кладрибином не требует специальной сопутствующей терапии (т. е. не назначаются противорвотные препараты, водная нагрузка), за исключением применения ко-тримоксазола\*\* и ацикловира в соответствии с инструкцией для профилактики инфекций (по показаниям; обязательно в случае нейтропении – до восстановления уровня нейтрофилов >1,0 × 109/л).*

* Пациентам с впервые диагностированным ВКЛ при симптомной тромбоцитопении, неэффективности или непереносимости лекарственной терапии, осложнениях спленомегалии (инфаркты, разрыв), а также при выраженной спленомегалии (более 10 см ниже реберной дуги), сочетающейся с незначительным поражением костного мозга, **рекомендуется** выполнение спленэктомии [5].

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

***Комментарий:*** *при ВКЛ удаление селезенки быстро ликвидирует цитопению, но лишь у 20 % пациентов на длительный срок; у большинства же эффект спленэктомии сохраняется менее 1 года с неизбежными в дальнейшем прогрессированием заболевания и потребностью в проведении лекарственной терапии.*

## ****Лечение рецидивов и рефрактерных форм волосатоклеточного лейкоза****

* Пациентам с поздним рецидивом ВКЛ (продолжительность ремиссии более 5 лет), **рекомендуется** повторное лечение, аналогичное первичному [27–29].

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

***Комментарий:*** *показано, что при достаточной продолжительности ремиссии после первичного лечения ВКЛ аналогом пурина (кладрибин) повторное применение этих препаратов также эффективно.*

* Пациентам с ранним рецидивом ВКЛ (продолжительность ремиссии менее 5 лет), **рекомендуется** специфическое лечение, комбинированное с моноклональным анти-CD20 антителом [30,31,34,47,48,49].

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

***Комментарий:*** *при ранних рецидивах монтерапия кладрибином менеее эффективна, в связи с чем показано комбинированное применение* *или кладрибин с моноклональным анти-CD20 антителом, или # вемурафениб\*\* с моноклональным анти-CD20 антителом, или последовательное применение интерферона ɑ, (или вемурафениба), кладрибина, моноклонального анти-CD20 антитела. В качестве моноклонального анти-CD20 антитела обычно применяется #ритуксимаб\*\*, а в случае раннего рецидива или рефрактерности после ранее примененного #ритуксимаба\*\* - моноклональное анти-CD20 антитело II типа #обинутузумаб\*\*.*

* Пациентам с ВКЛ, не достигшим полной ремиссии через 6–12 мес. после терапии кладрибином, **рекомендуется** повторная терапия кладрибином в том же режиме, как для первичных пациентов, с добавлением #ритуксимаба\*\* в дозе 375 мг/м2 6 введений с интервалом 28 дней [30,31].

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

***Комментарий:*** *период восстановления миелопоэза может быть длительным, поэтому, если у пациента после проведенного курса лечения аналогом пурина отмечается положительная динамика – исчезновение «ворсинчатых» лимфоцитов и тенденция к восстановлению показателей крови, уменьшение размера селезенки, то полноту достигнутой ремиссии оценивают не ранее чем через 6–12 мес. после лечения.*

* Пациентам с рецидивом ВКЛ, проявляющимся преимущественно увеличением селезенки, **рекомендуется** выполнение спленэктомии [5].

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

***Комментарий:*** *как правило, только спленэктомия не приводит к ремиссии и вслед за ней требуется проведение системной терапии.*

* Пациентам с рефрактерным течением ВКЛ с выявленной мутацией BRAFV600E в качестве одного из вариантов терапии **рекомендуется** #вемурафениб\*\* в дозе 480 мг/сут в течение 2 мес. и более (до достижения ремиссии) [32].

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

***Комментарий:*** *#вемурафениб\*\* может применяться* ***только*** *при**доказанной мутации BRAFV600E. Имеется опыт успешного применения #вемурафениба\*\* в разных дозировках – от 240 мг/сут до 960 мг 2 раза в сутки* [33]*. С учетом достаточной эффективности и хорошей переносимости можно применять дозу 240 мг 2 раза в сутки. Учитывая меньшую эффективность монотерапии, рекомендуется последующее добавление* #ритуксимаба\*\*  *или кладрибина.*

* Пациентам с рефрактерным течением ВКЛ в качестве одного из вариантов терапии **рекомендуется** интерферон α в дозе 3 млн МЕ/сут до достижения максимального ответа с последующим переходом на введение этой дозы 3 раза в неделю [5].

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

* Пациентам с рефрактерным течением ВКЛ в качестве одного из вариантов терапии может быть **рекомендована** комбинация #бендамустина\*\* в дозе 70 мг/м2 в 1–2-й дни с #ритуксимабом\*\* в/в в дозе 375 мг/м2 в 1-й и 15 дни, 6 курсов с интервалом 28 дней [34].

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

##  ****Сопроводительная терапия пациентов с волосатоклеточным лейкозом****

* Пациентам с ВКЛ с подозрением на развитие инфекционно-воспалительного процесса рекомендуется неотложное назначение терапии противомикробными препаратами системного действия *(см. раздел 7.2)* [7,35,36].

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

***Комментарий:*** *при лечении пациентов ВКЛ необходима крайняя настороженность в отношении инфекций – гипертермия при ВКЛ, в отличие от лимфом, не является симптомом опухолевой интоксикации и свидетельствует о наличии инфекционно-воспалительного процесса, часто без четко определяемой локализации, ввиду нейтропении. У пациентов с ВКЛ особенно часто развиваются пневмонии, синуситы, абсцессы в подкожной клетчатке, межмышечные абсцессы (особенно в мышцах ног), при этом в связи с нейтропенией очаги инфекции при ВКЛ склонны к быстрой генерализации и требуют неотложного назначения терапии противомикробными препаратами системного действия, включая по показаниям антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и прочие* *(см. раздел 7.2).*

* Пациентам с ВКЛ в сочетании с туберкулезом **рекомендуется** лечение обоих заболеваний одновременно [37].

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

* Пациентам с ВКЛ **не рекомендуется** терапия колониестимулирующими факторами, за исключением пациентов с длительной и глубокой нейтропенией (агранулоцитоз) с наличием тяжелых инфекционных осложнений [38].

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

* Пациентам с ВКЛ с глубокой анемией при исключении других причин анемии (дефицит железа, или витамина В12, фолиевой кислоты, и т.д.) **рекомендуется** кратковременная терапия эритропоэтинами [39].

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

***Комментарий:*** *при подтверждении дефицита железа, или витамина В12, фолиевой кислоты необходимо проведение соответствующей терапии стимуляторами гемопоэза - препаратами железа, или витамина В12, фолиевой кислоты. При отсутствии дефицита указанных факторов пациенту с глубокой анемией может быть проведена терапия стимуляторами гемопоэза и другими антианемическими препаратами – эритропоэтинами.*

* Пациентам с ВКЛ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или сипмтоматическую терапию болевого синдрома [5,40,41].

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

***Комментарий:*** *наиболее частая причина боли при ВКЛ – локальный воспалительный процесс (абсцесс, воспаление тканей). В этом случае необходимо проводить активное лечение очага воспаления (включая, при необходимости, хирургическое лечение). При исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома пациенту проводится обезболивающая терапия согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе по показаниям – с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями.*

##  ****Определение эффективности лечения****

* Пациентам, завершившим запланированное лечение по поводу ВКЛ, **рекомендуется** оценка эффективности лечения через 6–12 мес. после завершения терапии согласно международным критериям (см. Приложение Г2) [5,12].

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

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

* Всем пациентам с ВКЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация [42].

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

***Комментарий:*** *специальных методов реабилитации при ВКЛ не существует. Реабилитация пациентов с ВКЛ должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Объем медицинской реабилитации разрабатывается индивидуально для каждого пациента врачом-реабилитологом при участии врача-гематолога. Кроме этого, программа реабилитации должна учитывать социальные и психологические проблемы пациента и включать (по показаниям) социальных работников и психологов. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.*

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

Методов профилактики ВКЛ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический фактор(ы), ведущий(е) к развитию заболевания.

* Всем пациентам с ВКЛ после завершения терапии **рекомендуется** пожизненное динамическое наблюдение у врача-гематолога [5].

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

***Комментарий:*** *для своевременного обнаружения рецидива ВКЛ необходим контроль клинического анализа крови не реже 2 раз в год и размера селезенки не реже 1 раза в год. Рецидивы ВКЛ с течением времени развиваются в подавляющем большинстве случаев с частотой выявления до 35 % при медиане наблюдения 5 лет и до 50 % при медиане 10 лет. Рецидивы могут возникать чаще и в более ранние сроки у молодых пациентов (дебют заболевания в возрасте моложе 45 лет) и при достижении лишь частичной ремиссии. При подозрении на рецидив ВКЛ проводится обследование, аналогичное первичному при установлении диагноза, для точной верификации рецидива заболевания и исключения других заболеваний (состояний), приводящих к цитопении, спленомегалии и могущих имитировать рецидив.*

# 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 ВКЛ 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 ВКЛ 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 ВКЛ, 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 ВКЛ, 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 для плановой госпитализации:**

1. проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по тяжести состояния, обусловленного лейкозом или осложнениями заболевания, или по причине рисков осложнений, сопряженных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями;
2. обследование пациента, в том числе включающее биопсии и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

**Показания для экстренной госпитализации:**

1. развитие тяжелой инфекции (в связи с нейтропенией при ВКЛ затруднено формирование отчетливого очага инфекции, поэтому тяжесть инфекции определяется гипертермией, не купируемой антибактериальной терапией, симптомами интоксикации, признаками септического состояния, дыхательной недостаточности);
2. тяжелое состояние в связи с наличием декомпенсированных, угрожающих жизни цитопений (симптомная глубокая анемия, значительный геморрагический синдром, нейтропения с инфекционными проявлениями);
3. развитие осложнений ВКЛ, включая разрыв (или угрозу разрыва) селезенки, нейролейкемию, плеврит с признаками дыхательной недостаточности, паранеопластические и аутоиммунные синдромы, другие осложнения, угрожающие жизни;
4. развитие осложнений терапии, включая миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой, тяжелые инфузионные реакции и другие осложнения, угрожающие жизни.

**Показания к выписке пациента из стационара:**

1. завершение обследования;
2. завершение курса лечения;
3. переход на амбулаторный этап лечения;
4. достижение ожидаемого эффекта от лечения;
5. в случаях, когда по решению врачебной комиссии пребывание пациента в стационаре не показано 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 (в том числе, в рамках телемедицинской консультации) 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 Терапия осложнений волосатоклеточного лейкоза и его специфического лечения**

**7.1.1. Нейтропения и инфекционные осложнения**

Колониестимулирующие при ВКЛ, как правило, не применяют.

Инфекционные осложнения свойственны самому ВКЛ и связаны с нейтропенией, моноцитопенией. Гипертермия при этом заболевании не является симптомом опухолевой интоксикации. Инфекции служат основной причиной летальности при ВКЛ, поэтому любая гипертермия, не связанная с пирогенной реакцией на применение интерферона α, должна расцениваться как инфекционное осложнение и требует немедленной адекватной терапии противомикробными препаратами системного действия, в т.ч. антибактериальными (по показаниям — противовирусными, противогрибковыми и иными) препаратами. Наиболее часто возникают затяжные бронхиты, пневмонии, инфекции мягких тканей (абсцесс, флегмона, парапроктит), синуситы, тонзиллиты, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. Течение инфекционного процесса при ВКЛ отличается склонностью к генерализации (сепсис) и абсцедированию. Нередко встречается сочетание с туберкулезом.

Антибактериальная терапия и профилактика грибковой, вирусной инфекций проводятся согласно принятым протоколам для лечения инфекционных осложнений, в т.ч., в период агранулоцитоза (см. раздел 7.3).

**7.1.2. Геморрагические осложнения**

Несмотря на тромбоцитопению, выраженные геморрагические проявления для ВКЛ нехарактерны. Обычно встречается умеренный кожный геморрагический синдром, купируемый симптоматической терапией, не требующий заместительных трансфузий тромбоцитарной массы. При глубокой тромбоцитопении (< 20 х 109 /л) с выраженным геморрагическим синдромом или на фоне инфекционного процесса необходимы трансфузии тромбоцитарной массы.

**7.1.3. Анемический синдром**

Клинически компенсированная анемия c уровнем гемоглобина > 70 г/л обычно не требует заместительной трансфузионной терапии. Гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови проводятся при декомпенсации, связанной с анемией, при любом уровне гемоглобина. Необходимо уточнить вид анемии, так как причина данного осложнения может быть не связана с ВКЛ (часто — дефицит железа, витамина В12), и назначить соответствующую терапию. При исключении иных причин анемии, стойком снижении уровня гемоглобина до < 50 г/л требуется назначение эритропоэтина\*\* в стандартных дозах: 10 000 МЕ 3 раза в неделю или 30 000—40 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 4—8 недель.

**7.1.4. Инфаркт и разрыв селезенки**

Инфаркт и разрыв селезенки — редкие осложнения ВКЛ, несмотря на зачастую значительно выраженную спленомегалию. Разрыв селезенки (обычно после травмы) — показание к экстренной спленэктомии. При развитии инфаркта селезенки возможна консервативная тактика лечения с применением антибактериальной терапии. Повторные инфаркты селезенки также являются показанием к спленэктомии.

**7.1.5. Осложнения, связанные с введением интерферона ɑ, кладрибина, моноклональных анти-CD20 антител**

***Интерферон α***

Всем препаратам интерферона α свойственна пирогенная реакция (гриппоподобный синдром), степень выраженности которой индивидуальна и варьирует от бессимптомного субфебрилитета до гектической лихорадки с ознобом, болями в суставах и мышцах. Чаще встречается умеренная пирогенная реакция, выраженность которой в течение 2 недель постепенно снижается до минимума по мере «привыкания». Для профилактики данного осложнения терапию ИФα проводят с премедикацией парацетамолом\*\* в дозе 500 мг внутрь, или индометацином, 25 мг внутрь, за 30 мин до введения препарата, и начинают лечение с дозы ИФα, составляющей1—1,5 млн МЕ, постепенно за 1—2 недели повышая ее до «рабочей» дозы 3 млн МЕ.

Крайне редко при терапии интерфероном альфа развиваются иммунокомплексный васкулит, индуративный миозит, требующие отмены препарата и терапии глюкокортикоидами и плазмафереза.

При повышении на фоне лечения интерфероном альфа активности аминотрансфераз требуются исключение гепатитов B и C, контроль активности аминотрансфераз в динамике с временной отменой интерферона альфа при превышении АЛТ и АСТ верхней границы нормы более чем в 5 раз и проведением гепатотропной и дезинтоксикационной терапии.

***Кладрибин***

Препарат не токсичен (в применяемых при ВКЛ дозах не обладает кардио-, гепато-, нефро- и нейротоксичностью), не вызывает тошноту и рвоту. Редкое осложнение (2% случаев) — неинфекционная гипертермия после введения, которая чаще наблюдается при синдроме лизиса опухоли. Препарат вызывает миелотоксический агранулоцитоз, однако при его применении после курса терапии интерфероном альфа это осложнение наблюдается лишь в 5% случаев и длится 2—5 дней. В этом случае проводится стандартная профилактика инфекционных осложнений, колониестимулирующие ростовые факторы обычно не применяют.

***Моноклональные анти-CD20 антитела (#Ритуксимаб\*\*, #Обинутузумаб\*\*)***

Препараты вызывает стандартные осложнения, чаще связанные со скоростью введения. Применяют антигистаминную терапию, назначают глюкокортикоиды, уменьшают скорость введения #ритуксимаба\*\* (см. Приложение А3.4).

**7.2 Диагностика и лечение бактериальных осложнений волосатоклеточного лейкоза**

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении ВКЛ, более того, они являются основной причиной летальности при ВКЛ. Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений, является нейтропения (нейтрофилы < 0,5 х 109/л) или лейкопения (лейкоциты ≤ 1 000 х 109/л), а также длительность нейтропении – частота инфекций существенно возрастает при длительности нейтропении более 10 дней. Риск развития инфекций возрастает из-за нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов, моноцитов, дефектов клеточного и гуморального иммунитета, при повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III-IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК). Источником развития инфекции, как правило, является желудочно-кишечный тракт, когда активно происходит транслокация микроорганизмов со слизистой оболочки в условиях нейтропении; другие основные входные ворота инфекции при нейтропении – ЦВК. Диагностика и лечение инфекционных осложнений, закономерно возникающих при нейтропении у пациента с ВКЛ, осуществляется непосредственно в период проведения противоопухолевого лечения лейкоза.

*Клинические проявления инфекций*

Для инфекций периода нейтропении/лейкопении характерными признаками являются:

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

Наиболее частыми проявлениями клинически доказанных инфекций являются пневмония, инфекция мягких тканей, инфекция промежности (в т. ч. парапроктит). Микробиологическим подтверждением инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры.

*Диагностика инфекционных осложнений.*

Во всех случаях вероятного или установленного инфекционного процесса следует активно проводить диагностику, направленную на выявление, как очагов инфекции, так и этиологических агентов.

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от пациента должны быть взяты незамедлительно. Необходимо пристальное внимания и проведение тщательных микробиологических исследований у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды, и у лиц пожилого возраста, так как у этой группы пациентов у 70% тяжелобольных в возрасте старше 66 лет септицемия может протекать с нормотермией или умеренным субфебрилитетом.

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

* активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности;
* ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта при нейтропении, особенно периодонта. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв;
* осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб (при лечении глюкокортикостероидами септикопиемические очаги могут быть при нормальной температуре тела);
* осмотр места установки венозного катетера;
* внимательная аускультация грудной клетки (жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии);
* тщательная пальпация живота (первые симптомы псевдомембранозного колита — появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки).

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

*Центральный венозный катетер (ЦВК) удаляют и направляют на микробиологическое исследование при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию* (разница во времени детекции положительной гемокультуры, взятой одновременно из вены и из ЦВК), при выделении из гемокультуры дрожжевых или плесневых грибов, при переводе пациента из другого стационара с ЦВК (высокая вероятность инфицирования ЦВК). Для бактериологического исследования в лабораторию направляют асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5-6 см в стерильной емкости. Исследование ЦВК проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым подтверждением инфицирования ЦВК является выделение микроорганизмов в количестве ≥15 колониеобразующих единиц (КОЕ) при полуколичественном исследовании, или ≥103 КОЕ/мл - при количественном исследовании.

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

Показаниями для *микробиологического исследования мочи* являются клинические симптомы инфекции мочевыводящих путей, лейкоцитурия, температура более 5 дней в период нейтропении. Для микробиологического исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи, проводят исследования на наличие различных бактериальных патогенов, начиная с наиболее частых в гематологической практике (см. ниже). Бактериурия является диагностически значимой, если выделен один микроорганизм в количестве ≥103 КОЕ/мл. Микробиологическое исследование мочи повторяют на следующий день, если выделены два микрорганизма в количестве ≥103 КОЕ/мл. Повторное выделение тех же микроорганизмов, как в первом исследовании, подтверждает наличие инфекции мочевыводящих путей. В гематологии наиболее частыми возбудителями инфекции мочевыводящих путей в стационаре являются энтеробактерии, среди них *E. coli,* далее следуют *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa.* Неоднократное выделение из мочи *Сandida* spp. у пациентов с фебрильной нейтропенией может свидетельствовать о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза. Определяют чувствительность к антибиотикам всех микроорганизмов, выделенных в диагностически значимых количествах.

Показания к *микроскопическому, микробиологическому и молекулярно-биологическому исследованию спинномозговой жидкости* – наличие симптомов менингита, «мозговая» симптоматика на фоне фебрильной нейтропении, обнаружение очага (очагов) в головном мозге при компьютерной томографии/спиральной компьютерной томографии (КТ/СКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) включает микроскопию, посев на бактерии и грибы, определение антигена *Cryptococcus* spp. (глюкороксиломаннан), определение антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) у пациентов с инвазивным аспергиллезом легких или околоносовых пазух, определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) герпесвирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), при наличии нейтрофильного цитоза – определение антигенов бактерий (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus* *influenzae, Neisseria meningitidis,* стрептококки группы В), при наличии очагов в головном мозге – определение ДНК *Toxoplasma gondii* методом ПЦР (группу риска представляют реципиенты аллогенной ТГСК).

*Микробиологическое исследование кала* проводят у пациентов с диареей для определения токсинов *Clostridioides difficile* в кале. Если результат этого теста оказывается отрицательным, проводят количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на *Сryptosporidium parvum, Salmonella spp., Shigella spp., Listeria spp., Yersenia spp.*, вирусы (ротавирусы, аденовирусы). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida spp*. При количественном исследовании кала следует обращать внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli, Klebsiella spp.),* продуцирующих БЛРС или карбапенемазы. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отсутствием положительной гемокультуры эти микроорганизмы могут быть причиной инфекции.

*Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки носоглотки* проводят при наличии признаков стоматита (мукозита). Проводят культуральное исследование на грамотрицательные бактерии и дрожжевые грибы. При выделении грамотрицательных бактерий осуществляют идентификацию до вида, определение чувствительности к антибиотикам, детекцию продукции β-лактамаз расишернного спектра (БЛРС) у энтеробактерий, постановку теста modified carbapenem inactivation method (mCIM) или carbapenem inactivation method (CIM) для определения продукции карбапенемаз среди карбапенемоустойчивых энтеробактерий и *P. aeruginosa*, определение групп карбапенемаз методом ПЦР при положительном тесте mCIM (или CIM). При выделении дрожжевых грибов со слизистой оболочки ротоглотки проводят только идентификацию до вида.

*Микробиологическое исследование соскоба или биоптата со слизистой оболочки пищевода*проводят при клиническоой картине эзофагита, боли по ходу пищевода. Во время эзофагоскопии проводят соскоб со слизистой оболочки пищевода (браш-метод при нейтропении) или биопсию (вне нейтропении и тромбоцитопении). Проводят культуральное исследование на бактерии и дрожжевые грибы, определение ДНК герпесвирусов (ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса) методом ПЦР, идентификацию и определение чувствительности всех выделенных микроорганизмов, гистологическое исследование (с иммуногистохимическим исследованием при необходимости).

*Микробиологическое исследование ректальных мазков*проводят с целью детекции колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и грибами рода *Candida*.

Исследование показано:

* при инфекции промежности, воспалении или повреждении слизистой прямой кишки (трещина, парапроктит и др.);
* у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией длительностью от 4-5 дней и отсутствием диагностически значимых результатов исследований;
* в качестве скрининга в группе высокого риска развития инфекций у пациентов острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного костного мозга при поступлении в стационар, затем каждые 7 дней до восстановления гранулоцитов в крови или лейкоцитов >1,0 × 109/л;

 С учетом выделенных микроорганизмов может быть проведена коррекция антимикробной терапии при отсутствии диагностически значимых результатов исследований из клинически значимых образцов у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией. Обращают внимание на выделение полирезистентных грамотрицательных бактерий – *P. aeruginosa, A. baumannii, S. maltophilia*, энтеробактерий с продукцией БЛРС или карбапенемаз,

*Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки носовых ходов* проводят по следующим показаниям:

* наличие некроза слизистой оболочки носового хода (посев только на плесневые (мицелиальные) грибы);
* исследование колонизации *Staphylococcus aureus* у больных с пиодермией.

*Микробиологическое исследование биоптатов / соскобов / отделяемого пораженных участков кожи*проводят при наличии септикопиемических очагов кожи (инфильтраты в дерме любых размеров, возникшие при гипертермии) или других образований на коже.Проводят гистологическое и микробиологическое (культуральное) исследование на наличие бактерий, грибов, туберкуляза; микроскопическое исследование с окраской по Граму, Цилю-Нильсену, калькофлюором белым.

*Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа* (БАЛ) проводят при наличии изменений в легких. Исследование лаважной жидкости включает цитологию мазков, микроскопию мазков световую (окраска по Граму, Цилю-Нильсену) и флуоресцентную (окраска калькофлуором белым для детекции мицелия грибов), микробиологическое (культуральное) исследование на бактерии, включая *Legionella* spp., и грибы, флюоресцентную микроскопию *Pneumocystis jirovecii,* молекулярно-биологическое исследование для определения ДНК *P. jirovecii* методом ПЦР, определения антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в жидкости БАЛ, молекулярно-биологичесие исследования на микобактерии методом ПЦР, для определения ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* методом ПЦР, определения ДНК герпес вирусов и респираторных вирусов (Influenza, Parainfluenza, RSV, Coronavirus, Human metapneumovirus, H1N1) методом ПЦР.

*Определение антигена Legionella pneumophila в моче*проводится при наличии пневмонии с очагами консолидации.

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

* мониторинг в период нейтропении у пациентов острыми миелоидными лейкозами и у реципиентов аллогеннных гемопоэтических клеток, если не проводится профилактики противогрибковыми препаратами, активными в отношении плесневых грибов;
* у пациентов с факторами риска (длительность нейтропении от 10 дней и более, применение глюкокортикоидов, флударабина) и радиологическими признаками, характерными для инвазивного аспергиллеза, в период нейтропении.
* при клинико-радиологических признаках, подозрительных в отношении инвазивного аспергилеза, независимо от нейтропении.

 Исследование проводят не менее двух раз в течение 5 дней. Антиген *Aspergillus* исследуют до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов. Тест включен в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза. Положительные значения индекса оптической плотности определения антигена *Aspergillus* в сыворотке крови: ≥0,5, в жидкости БАЛ: ≥1,0, в СМЖ: ≥1,0 [129].

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

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

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

*Определение антигена Cryptocococcus (глюкуроноксиломаннан)* выполняется при подозрении на инфекцию, вызванную криптококком, у пациентов с факторами риска (Т-клеточный иммунодефицит) возникновения этой инфекции. Группу риска в том числе составляют пациенты, получающие лечение глюкокортикоидами, флударабином, и др. Определяют антиген в СМЖ, в крови, жидкости БАЛ, моче. Тест включен в критерии диагностики инвазивного криптоккоза. Исследование проводят с помощью латекс-теста (качественный анализ).

*Исследование антитела Мycoplasma pneumoniae (IgM, IgG), Chlamydophila pneumoniae (IgM, IgG) в крови выполняется* при пневмонии, возникшей амбулаторно.

Показаниями к проведению *КТ/СКТ органов грудной полости являются:*

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

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

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

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

 При диагностике гепатолиенального кандидоза контрольное исследование проводят не ранее чем через 1 мес терапии системными противогрибковыми препаратами, вне лейкопении.

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

* при наличии симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС);
* при диагностике инвазивного аспергиллеза легких/околоносовых пазух или мукормикоза (для исключения диссеминации).

*Эхокардиография (ЭхоКГ), включая чрезпищеводную ЭхоКГ*

Проводится для исключения бактериального эндокардита, особенно в случае:

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

Чрезпищеводную ЭхоКГ назначают при сохраняющейся гипертермии и отрицательных результатах ЭхоКГ.

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Показания** | **Исследование** |
| Температура ≥38°С, впервые возникшая | Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена) |
| Температура ≥38°С в течение ≥ 5 дней и лейкопения  | Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделюМикробиологическое исследование мочиРектальный мазокКТВР легких |
| Температура ≥38°С, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении | УЗИ брюшной полостиОпределение антигена *Candida* (маннан) и антител *Candida* (антиманнан) в кровиКТВР или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ |
| Катетер-ассоциированная инфекция | Взятие одновременно крови из вены и из ЦВК для микробиологического исследованияПоложительная гемокультура из ЦВК получена раньше на 2 часа и более чем из вены – удаление ЦВК ввиду высокой вероятности его инфицирования |
| Ожидаемая нейтропения (лейкопения) >10 дней  | Исследование крови на антиген *Aspergillus* 2 раза в неделю |
| Стоматит | Мазок со слизистой ротоглотки |
| Эзофагит | Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее 50x109/л)Исследование - соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия |
| Некроз слизистой оболочки носового хода | Мазок со слизистой оболочки носа |
| Гайморит | Исследование содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции |
| Симптомы инфекции мочевыводящих путейЛейкоцитурия | Микробиологическое исследование мочи |
| Пневмония | КТВР легкихБронхоальвеолярный лаваж после КТВР легкихПолное исследование жидкости БАЛ (микроскопия, микробиологическое исследование на бактерии и грибы, определение галактоманнана, флюоресцентная микроскопия на *P. jirovecii,* определение ДНК вирусов, *P~~.~~ jirovecii*, *M. pneumoniae, C. pneumoniae*)Исследование крови на антиген *Aspergillus* |
| Cимптомы менингита«Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропенииОбнаружение очага (очагов) в головном мозге | Люмбальная пункцияПолное исследование СМЖ (см. текст), включая исследование на антиген *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннан) |
| Диарея | Исследование кала на токсин *C. difficile* |
| ПарапроктитТрещина в области прямой кишки | Мазок со слизистой оболочки прямой кишки |
| Образования (инфильтраты) на коже | БиопсияМикробиологическое и гистологическое исследование биоптата |

*Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа*

В первые сутки, как правило, единственным симптомом инфекционного осложнения бывает лишь повышение температуры тела, а информацию о бактериемии или пневмонии у больных с нейтропенией удается получить не раньше, чем на второй день инфекционного эпизода. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у гематологических пациентов с фебрильной нейтропенией, особенно из группы риска, куда относятся пациенты с лимфомами (онкогематология, иммунодефицитные состояния) является эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов, когда их применяют при первых признаках инфекции, при лихорадке до идентификации возбудителей инфекции. В то же время эмпирический подход к назначению антибиотиков является относительным, поскольку выбор антимикробных препаратов определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей и их антибиотикочувствительностью.

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

При фебрильной нейтропении в 1-й линии назначают внутривенно антибиотик с активностью против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку - пиперациллин/тазобактам (4,5 г х 3 раза) или цефоперазон/сульбактам **(**4 г х 2 раза). В клиниках с низкой частотой детекции энтеробактерий с продукцией БЛРС допустимо назначение цефепима **(**2 г х 2 раза) или цефтазидима **(**2 г х 3 раза). Препарат выбора для беременных с заболеваниями системы крови – цефепим. При неэффективности и отсутствии информативных микробиологических исследований проводят замену антибиотиков 1й линии на антипсевдомонадный карбапенем (имипенем, меропенем или дорипенем). В 1й линии терапии фебрильной нейтропении не назначают цефтриаксон, цефоперазон, фторхинолоны.

Показаниями к назначению антипсевдомонадных карбапенемов (имипенема/циластатина, меропенема, дорипенема) в 1-й линии фебрильной нейтропениии являются септический шок; пневмония с дыхательной недостаточностью.

Модификацию противомикробной терапии проводят на основании клинических симптомов, инструментальных и микробиологических исследований. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отрицательной гемокультурой при модификации учитывают чувствительность грамотрицательных бактерий, колонизирующих слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. При неэффективности карбапенемов и сохранении нейтропении добавляют противогрибковые препараты – эхинокандин (каспофунгин, микафунгин или анидулафунгин), вориконазол, амфотерицин В; орофарингеальном кандидозе и эзофагите - флуконазол.

*Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов*

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

*Превентивная терапия инвазивного микоза*

Показаниями к превентивному назначению противогрибковых препаратов являются пневмония с радиологическими признаками, нехарактерными для инвазивного аспергиллеза, которая сохраняется или прогрессирует на фоне применения антибиотиков у пациентов с факторами риска возникновения инвазивного аспергиллеза (нейтропения от 10 дней и более) или при положительном результате определения антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в крови в отсутствие пневмонии. Превентивное назначение противогрибковых препаратов проводят пациентам, входящим в группу высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза (острый лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, реципиенты аллогенных СГК).

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

*Критерии прекращения противомикробной терапии*

*При лихорадке неясной этиологии*в период нейтропении/лейкопении антибиотики отменяют через 72 часа, если у пациента не было эпизода нестабильной гемодинамики в данный эпизод инфекции и нормальная температура отмечается в течение 48 ч.

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

*Лечение пациентов в амбулаторных условиях*

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

Амбулаторно назначают сочетание амоксициллина/клавуланата (625 мг внутрь 3 раза в сутки) с ципрофлоксацином (0,5 г внутрь 2 раза в сутки) *или* левофлоксацин (по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки) *или* моксифлоксацин (0,4 г внутрь1 раз в сутки).

***Перианальная инфекция (парапроктит)***

Перианальная инфекция часто встречается при нейтропении у пациентов ВКЛ, при этом формирование воспалительных изменений в тканях может быть отсроченным и иметь атипичные формы; так, формирование абсцессов в условиях нейтропении происходит редко, изменения в тканях могут представлять собой воспалительные инфильтраты и некрозы. Кроме того, нейтропения определяет возможность для появления дополнительных механизмов инфицирования – распространения микроорганизмов в ткани и кровоток со слизистой кишечника, через повреждения кожи анального канала и перианальной области. Поэтому в условиях нейтропении частыми источниками инфицирования параректальной клетчатки становятся анальные трещины, язвы, эрозивные проктиты, дерматиты и другие процессы, нарушающие барьерную функцию кожи и слизистой. Опасность перианальной инфекции на фоне нейтропении обусловлена высокой (до 30%) вероятностью сепсиса. Диагностика и лечение перианальной инфекции осуществляется непосредственно в период проведения противоопухолевого лечения лейкоза.

*Клиническая картина.*

Признаками перианальной инфекции обычно являются аноректальная боль и лихорадка. Оценка характера изменений в тканях является основой для выбора тактики лечения.

*Диагностика.*

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

Диагноз перианальной инфекции устанавливается клинически на основании симптомов, характеризующих воспаление: перианальная боль, эритема, скопление жидкости или образование свища. При обследовании пациентов с нейтропенией важно учитывать, что инвазивные диагностические процедуры (ректальное исследование и ректоскопии) у этой категории больных связаны с опасностью диссеминации инфекции в ткани и кровоток. Если диагноз перианальной инфекции сомнителен у пациента с перианальной болью и недостаточностью клинических признаков, проводится визуализация с помощью МРТ или КТ/СКТ органов малого таза. МРТ признаками перианальной инфекции является наличие полостей в параректальной клетчатке, скоплений жидкости, дефектов стенки прямой кишки и свищевых ходов. У больных с нейтропенией при наличии клинических данных достаточным МРТ-признаком перианальной инфекции является наличие отека параректальной клетчатки. Для выявления характера микрофлоры, назначения и модификации антибактериальной терапии проводят микробиологическое, молекулярное и др. исследования мазков со слизистой прямой кишки, отделяемого свища, поверхности раны, соскоба кожи перианальной области.

*Лечение*

1. Антибактериальная терапия (см. выше)
2. Хирургическое пособие

Для пациентов ВКЛ, страдающих нейтропенией или иной формой иммуносупресии, аноректальные инфекции рассматриваются как состояние, требующее неотложного лечения с помощью антибиотиков, что позволяется остановить развитие аноректальной инфекции и сепсиса. Показано применение на первом этапе антимикробных препаратов, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, введение антимикробных препаратов проводится только внутрь и внутривенно.

Показанием к операции является формирование абсцесса или некроза. Выполняют дренирование полостей, некрэктомию. В ряде случаев (флегмона таза, свищи 3-4 степени сложности) оперативное дренирование сочетают с наложением отводящей колостомы. Хирургическое вмешательство должно быть проведено на фоне антибактериальной терапии под общим обезболиванием. Антибактериальная терапия должна быть продолжена в послеоперационном периоде до исчезновения признаков инфекции.

Пациенты с абсолютным количеством нейтрофилов более 1000х109/л имеют более высокие показатели излечения при хирургическом дренировании, пациенты с более низким количеством нейтрофилов и / или отсутствием флюктуации более успешно лечатся применением только антибиотиков.

Прогноз при перианальной инфекции зависит от клинической ситуации. Показатель летальности непосредственно связанный с перианальными инфекционными осложнениями среди онкогематологических пациентов при адекватных подходах составляет менее 5%.

**7.3 Лечение волосатоклеточного лейкоза в период беременности**

При установлении диагноза ВКЛ у беременной тактика лечения определяется сроком беременности и выраженностью симптомов заболевания.

В случае беременности у пациентки с ВКЛ без показаний к неотложному лечению (при неглубокой цитопении и незначительной спленомегалии, без инфекционных проявлений) возможно наблюдение. В то же время крайне опасно пассивное ведение пациенток с углубляющейся цитопенией — напротив, необходим быстрый выбор адекватной тактики лечения для сведения к минимуму осложнений и рисков течения беременности и родов для матери и ребенка [43].

При наличии клинических показаний к лечению ВКЛ безопасным в период беременности является применение #интерферона α (в том же режиме дозирования, что и у небеременных пациентов), поскольку этот препарат не оказывает отрицательного влияния на течение беременности, роды, развитие плода [44]. При выявлении ВКЛ на ранних сроках беременности вариантом терапии может быть спленэктомия с последующим наблюдением и либо отсрочкой лечения до родоразрешения, либо, при необходимости, применением #интерферона α. Использование аналогов пуринов, #ритуксимаба\*\*, #вемурафениба\*\* в период беременности не рекомендуется, но может быть выполнено по жизненным показаниям (препараты применяются в тех же режимах дозирования, что и у небеременных пациентов с ВКЛ) [43].

Диагноз ВКЛ и его лечение в анамнезе, в том числе аналогами пуринов и #ритуксимабом\*\*, не являются препятствием для беременности и родов в период ремиссии. Рекомендуемый период предохранения от зачатия составляет 6—12 мес.

# Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | **Критерии качества** | **Выполнено** |
| 1 | Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый (при установлении диагноза или при установленном диагнозе ВКЛ) | да/нет |
| 2 | Выполнено цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) или патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (при установлении диагноза ВКЛ, при подозрении на рецидив заболевания) | да/нет |
| 3 | Выполнено исследование биологического материала (крови или костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии (при установлении диагноза ВКЛ, при подозрении на рецидив заболевания) | да/нет |
| 4 | Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости или ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (при установлении диагноза ВКЛ, при завершении лечения, при подозрении на рецидив заболевания) | да/нет |
| 5 | Пациенту с верифицированным диагнозом ВКЛ начато специфическое лечение (при показаниях) | да/нет |

# Список литературы

1. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer, 2008. 439 p.

2. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.

3. Falini B., Martelli M.P., Tiacci E. BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: From bench to bedside // Blood. American Society of Hematology, 2016. Vol. 128, № 15. P. 1918–1927.

4. Tadmor T., Polliack A. Epidemiology and environmental risk in hairy cell leukemia // Best Practice and Research: Clinical Haematology. Bailliere Tindall Ltd, 2015. Vol. 28, № 4. P. 175–179.

5. Аль-Ради Л.С. Волосатоклеточный лейкоз // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 200–213.

6. Cawley J.C., Burns G.F., Hayhoe F.G. A chronic lymphoproliferative disorder with distinctive features: a distinct variant of hairy-cell leukaemia. // Leuk. Res. 1980. Vol. 4, № 6. P. 547–559.

7. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В. Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза. // Клиническая онкогематология. 2009. Vol. 2, № 1. P. 111–120.

8. Matutes E. et al. The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. // Leuk. Lymphoma. 1994. Vol. 14 Suppl 1. P. 57–61.

9. Matutes E., Wotherspoon A., Catovsky D. The variant form of hairy-cell leukaemia. // Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2003. Vol. 16, № 1. P. 41–56.

10. Аль-Ради Л.С. et al. Опыт изучения лимфомы красной пульпы селезенки // Терапевтический архив. 2016. Vol. 88, № 4. P. 53–60.

11. Troussard X., Cornet E. Hairy cell leukemia 2018: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. // Am. J. Hematol. 2017. Vol. 92, № 12. P. 1382–1390.

12. Grever M.R. et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. // Blood. 2017. Vol. 129, № 5. P. 553–560.

13. Robak T. et al. Hairy Cell Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26, № Suppl. 5. P. v100–v107.

14. Maitre E., Cornet E., Troussard X. Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment // Am. J. Hematol. 2019. Vol. 94, № 12. P. 1413–1422.

15. Del Giudice I. et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. // Haematologica. 2004. Vol. 89, № 3. P. 303–308.

16. Tiacci E. et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia // N. Engl. J. Med. Massachussetts Medical Society, 2011. Vol. 364, № 24. P. 2305–2315.

17. Arcaini L. et al. The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms // Blood. 2012. Vol. 119, № 1. P. 188–191.

18. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 9–27.

19. Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia // Leuk. Lymphoma. 2011. Vol. 52, № SUPPL. 2. P. 50–52.

20. Rai K.R. et al. Recombinant alpha-2b-interferon in therapy of previously untreated hairy cell leukemia: long-term follow-up results of study by Cancer and Leukemia Group B. // Leukemia. 1995. Vol. 9, № 7. P. 1116–1120.

21. Federico M. et al. Long-term results of alpha interferon as initial therapy and splenectomy as consolidation therapy in patients with hairy cell leukemia. Final report from the Italian Cooperative Group for HCL // Ann. Oncol. 1994. Vol. 5, № 8. P. 725–731.

22. Falini B., Tiacci E. New treatment options in hairy cell leukemia with focus on BRAF inhibitors // Hematol. Oncol. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 37, № S1. P. 30–37.

23. Dietrich S. et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib // Blood. American Society of Hematology, 2016. Vol. 127, № 23. P. 2847–2855.

24. Andrasiak I., Rybka J., Wrobel T. Response to the Therapy in Hairy Cell Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. // Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk. 2018. Vol. 18, № 6. P. 392-399.e3.

25. Lauria F., Cencini E., Forconi F. Alternative methods of cladribine administration. // Leuk. Lymphoma. 2011. Vol. 52 Suppl 2. P. 34–37.

26. Robak T. et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: Final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial // Blood. 2007. Vol. 109, № 9. P. 3672–3675.

27. Else M. et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. // Br. J. Haematol. 2009. Vol. 145, № 6. P. 733–740.

28. Zinzani P.L. et al. Hairy cell leukemia: evaluation of the long-term outcome in 121 patients. // Cancer. 2010. Vol. 116, № 20. P. 4788–4792.

29. Аль-Ради Л.С. et al. Лечение рецидивов волосатоклеточного лейкоза // Терапевтический архив. 2012. Vol. 7. P. 4–9.

30. Chihara D. et al. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial. // Br. J. Haematol. 2016. Vol. 174, № 5. P. 760–766.

31. Else M. et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. // Cancer. 2007. Vol. 110, № 10. P. 2240–2247.

32. Dietrich S. et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib. // Blood. 2016. Vol. 127, № 23. P. 2847–2855.

33. Tiacci E. et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia // N. Engl. J. Med. Massachussetts Medical Society, 2015. Vol. 373, № 18. P. 1733–1747.

34. Burotto M. et al. Bendamustine and rituximab in relapsed and refractory hairy cell leukemia // Clin. Cancer Res. 2013. Vol. 19, № 22. P. 6313–6321.

35. Golomb H.M., Hadad L.J. Infectious complications in 127 patients with hairy cell leukemia. // Am. J. Hematol. 1984. Vol. 16, № 4. P. 393–401.

36. Siegal F.P. et al. Impaired interferon alpha response in hairy cell leukemia is corrected by therapy with 2-chloro-2’-deoxyadenosine: implications for susceptibility to opportunistic infections. // Leukemia. 1994. Vol. 8, № 9. P. 1474–1479.

37. Адь-Ради Л.С. et al. Туберкулез у больных лимфопролиферативными заболеваниями. // Терапевтический архив. 2014. Vol. 11. P. 42–49.

38. Saven A. et al. Filgrastim for cladribine-induced neutropenic fever in patients with hairy cell leukemia. // Blood. 1999. Vol. 93, № 8. P. 2471–2477.

39. Aapro M. et al. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.

40. 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.

41. 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.

42. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

43. Аль-Ради Л.С. et al. Волосатоклеточный лейкоз и беременность // Терапевтический архив. 2017. Vol. 89, № 7. P. 99–104.

44. Al Bahar S., Pandita R., Nath S. V. Pregnancy in chronic myeloid leukemia patients treated with alpha interferon. // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2004. Vol. 85, № 3. P. 281–282.

45. 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.

46. Smirnova SY et al. Inhibitor of BRAF(V600E) mutation as a treatment option for hairy cell leukemia with deep neutropenia and infectious complications. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2021; 21( 7): 427-30.

47. Bohn JP et al. [Obinutuzumab in multidrug-resistant hairy cell leukemia.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26446506/) Ann Hematol. 2016 Jan;95(2):351-2. doi: 10.1007/s00277-015-2520-y. Epub 2015 Oct 7.PMID: 26446506

48. Al-Sarayfi D et al. [Successful treatment of hairy cell leukemia variant with obinutuzumab.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086065/)

Ann Hematol. 2022 Mar;101(3):703-704. doi: 10.1007/s00277-021-04559-z. Epub 2021 Jun 4.PMID: 34086065

49. Sadeghi N et al. [MRD-negative complete remission in relapsed refractory hairy cell leukemia with bendamustine and obinutuzumab.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285581/) Ann Hematol. 2018 Apr;97(4):723-724. doi: 10.1007/s00277-017-3219-z. Epub 2017 Dec 28.PMID: 29285581

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

1. **Аль-Ради Любовь Саттаровна,** к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
2. **Байков Вадим Валентинович,** д.м.н., врач-гематолог, профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», член президиума Российского общества патологоанатомов, член Российского профессионального общества онкогематологов
3. **Ковригина Алла Михайловна,** д.м.н., врач-патоморфолог, профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского профессионального общества онкогематологов, член Национального гематологического общества
4. **Криволапов Юрий Александрович,** д.м.н., профессор, врач-патологоанатом, заведующий отделением клинической молекулярной морфологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов
5. **Моисеева Татьяна Николаевна,** к.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением химиотерапии гематологических заболеваний с дневным стационаром ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член Национального гематологического общества
6. **Никитин Евгений Александрович,** д.м.н., профессор, врач-гематолог, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», член правления Российского профессионального общества онкогематологов, член Национального гематологического общества
7. **Пивник** Александр Васильевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболевании ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», член Европейской ассоциации гематологов
8. **Стадник Елена Александровна,** к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», старший научный сотрудник НИЛ онкогематологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, член Российского профессионального общества онкогематологов
9. **Невольских Алексей Алексеевич,** д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
10. **Иванов Сергей Анатольевич,** профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
11. **Хайлова Жанна Владимировна,** к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
12. **Геворкян Тигран Гагикович,** заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Конфликт интересов** – отсутствует**.**

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

* врачи-гематологи;
* врачи-онкологи.

**Методология сбора доказательств**

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях.

**Поиск в электронных базах данных**

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств:

* доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в 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–А4).

**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 метаанализа |
| 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 метаанализа |
| 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 рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа |
| 2 | Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа |
| 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** |
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)  |
| B | 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)  |
| C | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)  |

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным Клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

# 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. Профилактика инфекционных осложнений****

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении ХЛЛ/ЛМЛ, частота инфекционных осложнений варьирует от 10 до 30%, она выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте заболевания, при сопуствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима. Важным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений, является нейтропения (нейтрофилы < 0,5 х 109/л) или лейкопения (лейкоциты ≤ 1 000 х 109/л), а также длительность нейтропении – частота инфекций существенно возрастает при длительности нейтропении более 10 дней. Риск развития инфекций возрастает при нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов, при дефектах клеточного и гуморального иммунитета, повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III-IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК). Источником развития инфекции, как правило, является желудочно-кишечный тракт, когда активно происходит транслокация микроорганизмов со слизистой оболочки, поврежденной в результате химиотерапии. Другие основные входные ворота инфекции при нейтропении – ЦВК. Инфекционные осложнения у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса.

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

Профилактика пневмоцистной пневмонии [70,71]:

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

Противогрибковая профилактика [70]:

* Проводится пациентам с отягощенным анамнезом (острый диссеминированный кандидоз, хронический диссеминированный кандидоз, мукормикоз или инвазивный аспергиллез).
* Назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза.
* Пациенты с наличием в анамнезе острого или хронического диссеминированного кандидоза (обычно один препарат из перечня):
	+ Флуконазол\*\*, по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.
	+ Каспофунгин\*\*, по 50 мг в сутки внутривенно.
	+ Микафунгин\*\*, по 100 мг в сутки внутривенно.
	+ Анидулафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.
* Пациенты с наличием в анамнезе инвазивного аспергиллеза (обычно один препарат из перечня):
	+ Вориконазол\*\*, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (в таблетках, натощак) или внутривенно.
	+ Позаконазол\*\* (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).
	+ Итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натощак).
* Пациенты с наличием в анамнезе мукормикоза:
	+ Позаконазол\*\* (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).

Профилактика вирусных инфекций [70]:

* Показана пациентам, имеющим отягощенный анамнез (частые, рецидивирующие эпизоды герпетических инфекций).
* Используют следующие препараты для профилактики вирусных инфекций:
	+ Ацикловир\*\* внутривенно 250 мг/м2 или 5 мг/кг каждые 12 часов;
	+ Ацикловир\*\* таблетки по 200 мг х 3 раза;
	+ Валациковир\*\* по 500 мг х 2 раза;
	+ Фамцикловир по 500 мг 2 раза.
* Противовирусную профилактику применяют в течение 3-5 недель с 1-го дня специфической терапии. Перевод с пероральной на внутривенную форму проводят у пациентов с мукозитом.

## Приложение А3.2. Сопроводительная терапия при введении анти-CD20 моноклональных антител.

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

В последнее десятилетие методы таргетного воздействия на опухолевые клетки при злокачественных новообразованиях крови показали свою высокую эффективность и были включены в многочисленные национальные рекомендации по лечению гемобластозов, как при рецидиве, так и впервой линии терапии.

Учитывая, что моноклональные антитела представлены белковой молекулой, способной вызывать нежелательные реакции, главным образом инфузионные, разработан алгоритм, позволяющий упразднить побочные явления, связанные с введением терапевтических моноклональных антител.

Моноклональные антитела вызывают развитие широкого спектра побочных эффектов: от головной боли и сыпи до анафилаксии и токсидермии. Инфузионные реакции на введение моноклональных антител предположительно имеют в своей основе иммунные механизмы: массивное высвобождение цитокинов и IgE-опосредованные механизмы.

Для предупреждения развития инфузионных реакций непосредственно перед введением моноклональных антител рекомендовано проведение премедикации.

При возникновении инфузионных реакций: заложенность носа, кашель, аллергический ринит, озноб, першение в горле, одышка, тошнота, отек, изменение артериального давления – любой степени тяжести, следует немедленно прекратить введение препарата и устранить возникшие симптомы путем введения глюкокортикостероидов, кислорода, бронходилататоров, антигистаминных препаратов, затем решить вопрос о возможности продолжения введения. При развитии тяжелых или труднокупируемых инфузионных реакций проводится осмотр реаниматологом. При развитии анафилактического шока первым вводится адреналин и инфузионная нагрузка с последующим введением дексаметазона или преднизолона.

**А3.2.1.Ритуксимаб**

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

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

*Способ применения и дозы препарата ритуксимаб:*

1. Внутривенно:

Стандартная дозировка препарата на разовое введение составляет 375 мг/м2. Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1–4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекции или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апирогенными). Приготовленный инфузионный раствор стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °C. Препарат вводят внутривенно, инфузионно (медленно), через отдельный катетер. Препарат нельзя вводить в/в болюсно или в виде в/в инъекций.

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

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

У большинства больных в ходе первой инфузии отмечается инфузионный симптомокомплекс от легкой до умеренной степени выраженности, заключающийся в появлении лихорадки и озноба/дрожи. Другими часто наблюдающимися инфузионными симптомами являются тошнота, зуд, ангионевротический отек, астения, гипотензия, головная боль, бронхоспазм, раздражение в горле, ринит, крапивница, сыпь, рвота, миалгия, головокружение, гипертензия. Как правило, эти реакции возникают в пределах 30–120 мин после начала первой инфузии и исчезают после замедления или прерывания введения препарата и проведения поддерживающих мероприятий (в т. ч. в/в введений физиологического раствора, клемастина/ дифенгидрамина, кетонала/парацетамола). Легкие или умеренно выраженные реакции могут быть устранены уменьшением скорости введения, которую можно вновь увеличить после исчезновения симптоматики. Пациентам, у которых развились инфузионные реакции 1-3 степени, следует снизить скорость введения при возобновлении инфузии. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции 4-й степени необходимо окончательно прекратить введение ритуксимаба и оказать необходимую экстренную помощь.

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

1. Подкожно

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

**А3.2.2. Обинутузумаб**

Обинутузумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом II типа с модифицированной схемой гликозилирования, принадлежащее к классу IgG1 и обладающее специфичностью к антигену CD20. Обинутузумаб избирательно взаимодействует с внеклеточным участком трансмембранного антигена CD20, расположенного на поверхности нормальных и опухолевых зрелых В-лимфоцитов и их предшественников, при этом не связывается со стволовыми гемопоэтическими клетками, про-В-лимфоцитами, плазматическими клетками, а также другими нормальными тканями. Благодаря модификации схемы гликозилирования Fc-фрагмента, обинутузумаб обладает повышенным сродством к FcγRIII-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы, в частности натуральных киллеров, макрофагов и моноцитов, по сравнению с антителами, не прошедшими такую модификацию. Обинутузумаб напрямую индуцирует гибель клеток, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ) путем привлечения FcγRIII-положительных эффекторных клеток иммунной системы. По сравнению с анти-CD20-антителами I типа, обинутузумаб обладает повышенной способностью к прямой индукции гибели клеток на фоне пониженной способности вызывать комплементзависимую цитотоксичность, что проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток и повышенной противоопухолевой активности.

*Инструкция по приготовлению раствора для инфузий*

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

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

Таблица А3.4.1. Доза обинутузумаба и объем инфузии.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доза обинутузумаба, предназначенная для введения** | **Необходимое количествоконцентрата препарата**  | **Объеминфузионного пакета** |
| 100 мг | 4 мл | 100 мл |
| 900 мг | 36 мл | 250 мл |
| 1000 мг | 40 мл | 250 мл |

*Способ применения и дозы препарата обинутузумаб*

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

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

Таблица А3.4.2. Введение препарата обинутузумаб

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **День цикла приема препарата** | **Пациенты, требующие премедикации** | **Лекарственное средство** | **Применение** |
| ***Цикл 1***День 1, 2 | Все пациенты | Глюкокортикостероиды внутривенно:преднизон/преднизолон 100 мгили дексаметазон 20 мгили метилпреднизолон 80 мг | Введение необходимо завершить не менее чем за 1 ч до начала инфузии препарата  |
| Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг | Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата  |
| Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг |
| ***Все последующие инфузии*** | Пациенты без инфузионных реакций при предшествующей инфузии | Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг | Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата  |
| Пациенты с инфузионными реакциями (1 или 2 степени) при предшествующей инфузии | Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг | Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата  |
| Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг |
| Пациенты с инфузионными реакциями 3 степени при предшествующей инфузии или пациенты с числом лимфоцитов >25×109/л перед проведением инфузии | Глюкокортикостероиды, внутривенно:преднизон/преднизолон 100 мгили дексаметазон 20 мгили метилпреднизолон 80 мг | Введение необходимо завершить не менее чем за 1 ч до начала инфузии препарата  |
| Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг | Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата  |
| Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг |

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

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

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

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

## ****Приложение А3.3. Применение компонентов донорской крови****

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у пациентов ВКЛ является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов проводят c целью с лечебной целью пациентам ВКЛ с имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежезамороженная плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, очищенные или генноинженерные препараты факторов свертывания или их комплексов, ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза, десмопрессин\*\*.

**Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)**

Необходимые исследования до трансфузии

Всем пациентам при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе AB0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию. После первичного определения группы крови образец крови больного направляется в клинико-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, где проводят следующие подтверждающие исследования, c внесением в медицинскую документацию:

* определение группы крови по системе AB0 и резус-принадлежности;
* определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1. А-2, D, Cc, E, Kell, Duffy;
* скрининг аллоиммунных антител с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов;
* определение антигенов эритроцитов C, c, E, e. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов C, c, E, e, K, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов C, c, E, e, K считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

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

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе AB0, резус-принадлежности и K. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов C, c, E, e, СW.

 Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

а) посттрансфузионные осложнения в анамнезе

б) рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе

в) аллоиммунные антитела.

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

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

* Перед трансфузией клеточных компонентов донорской крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов) – общий (клинический) анализ крови
* Перед трансфузией СЗП, криопреципитата и криосупернатантной плазмы – коагулограмма.

Показания к переливанию ЭСК

* Пациентам с хронической анемией переливание чаще всего показано при уровне гемоглобина < 60-80 г/л. В данном случае переливание донорских эритроцитов проводится только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии.
* Пациентам с сепсисом, ишемической болезнью сердца (в том числе, инфарктом миокарда, стенокардией напряжения), миокардитом и другими кардиопатиями трансфузии эритроцитов рекомендованы при более высоком уровне гемоглобина – < 80-100 г/л.
* Пациентам старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина < 80-100 г/л.

**Трансфузии концентрата тромбоцитов**

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет 10х109/л при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например, установка центрального венозного катетера (ЦВК), являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови 20-30х109/л и ниже, а перед люмбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до 50х109/л.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с лечебной целью.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. А3.3).

Таблица А3.3 Шкала кровотечений по ВОЗ

|  |
| --- |
| **1 степень (не требует трансфузии)** |
| Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость ртаПетехии менее 2 ммПурпура менее 2,54 см в диаметреЭкхимозы (очаги менее 10 см в диаметре)Ротоглоточные кровотеченияКровоизлияния в конъюнктивуНосовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательстваАномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки) |
| **2 степень (в основном не требуют трансфузии)** |
| Экхимозы (более 10 см в диаметре)ГематомыНосовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампонадыКровоизлияния в сетчатку без ухудшения зренияАномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки)Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровьюКровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния |
| **3 степень (требуют трансфузии)** |
| МеленаРвота с кровьюКровохарканьеГематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания Аномальные маточные кровотеченияСтул с кровьюНосовое кровотечение Ротоглоточное кровотечениеКровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани |
| **4 степень (требуют трансфузии)** |
| Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зренияНефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикойФатальные кровотечения вне зависимости от источника |

Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета 50-70х109 тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или 200-250х109 тромбоцитов на 1м2 поверхности тела реципиента. Оптимальная доза для лечебных трансфузий — спорный вопрос; на основании общего консенсуса, терапевтические трансфузии должны увеличить количество тромбоцитов до уровня, обеспечивающего адекватный гемостаз.

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов

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

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

Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил 10х109/л от исходного уровня.

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

При гематологических заболеваниях с известными показаниями к неоднократным трансфузиям компонентов крови, с целью профилактики нежелательных реакций и осложнений, связанных с трансфузиями, рекомендуется использование компонентов крови со следующими характеристиками:

* Лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до 1x106 клеток.
* Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентегновское излучение в дозе 25—50 Гр).
* Ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов.
* После исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.

С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:

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

**Премедикация перед проведением трансфузии компонентов донорской крови**

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация.

Премедикация может осуществляться одним из следующих методов или их сочетанием:

* 10 мл 10% кальция глюконата\*\* в 100 мл 0,9% раствора NaCl\*\* в/в капельно
* 10 мл 10% кальция глюконата\*\* в 100 мл 0,9% раствора NaCl\*\* в/в капельно и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина\*\* 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина\*\* 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl\*\* в/в капельно
* за 60 минут до трансфузии ввести 250-650 мг парацетамола\*\* в 250 мл 0,9% раствора NaCl\*\* в/в капельно
* в случае сохранения тяжелых реакций возможно дополнительное введение 0,5-1 мл 2% тримепиридина\*\* в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (до или параллельно с трансфузией).
* возможно разовое применение глюкокортикостероидов\*\*\*

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

# Приложение Б. Алгоритмы действий врача



# Приложение В. Информация для пациентов

Волосатоклеточный лейкоз относится к хроническим заболеваниям. Это означает, что на сегодняшний день излечивающих методик для этой болезни не найдено. Однако в лечении ВКЛ достигнут огромный прогресс – подобрана такая комбинация лекарственных препаратов, которая позволяет более чем у 95 % пациентов достичь ремиссии заболевания, чаще длительной, во время которой лечение не требуется и болезнь никак не мешает нормальной жизни.

Опасность для жизни может представлять только инфекция в период сильного снижения уровня лейкоцитов. Вот почему важно в период лечения соблюдать все рекомендации врача и немедленно сообщать об отклонениях в состоянии, особенно о повышении температуры тела. Когда лечение успешно завершено, важно оставаться под наблюдением гематолога, регулярно проводить анализ крови и оценивать размер селезенки. Это дает возможность вовремя увидеть начало рецидива болезни, еще до появдения симптомов болезни, и провести короткий курс лечения, чтобы снова ввести болезнь в состояние ремиссии. При необходимости врач предложит дополнительные средства лечения (например, удаление селезенки).

Пациент в ремиссии ВКЛ может вести обычный образ жизни – заниматься спортом, работать, заводить детей и др.

# Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

Клиническая оценка общего состояния пациента с ВКЛ проводится по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) [45]

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 [45]

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. Оценка эффективности лечения волосатоклеточного лейкоза**

Эффект от лечения проявляется постепенно, по мере уменьшения лимфоидной инфильтрации в костном мозге и селезенке и параллельного восстановления элементов нормального кроветворения, поэтому судить об эффективности терапии необходимо по динамике лабораторных показателей и размера селезенки в течение длительного периода времени.

Так, оценка эффективности применения интерферона α проводится не ранее чем через 8 нед. после начала его использования. При этом на фоне применения интерферона α еще до уменьшения лимфоцитоза увеличиваются число тромбоцитов и уровень гемоглобина, уменьшается размер селезенки за счет снижения степени инфильтрации костного мозга и селезенки опухолевыми лимфоцитами. Терапия считается эффективной при наличии положительной динамики по всем или нескольким параметрам (уменьшение цитопении, лимфоцитоза и моноцитопении, уменьшение размера селезенки и висцеральной лимфаденопатии). При снижении лимфоцитоза в крови примерно до 50 % и приросте нейтрофилов примерно до 1,0 - 1,5× 109/л, применение интерферона α завершают и проводят курс химиотерапии кладрибином.

На фоне курса лечения кладрибином отмечаются закономерная лимфопения и одновременно прирост тромбоцитов и уровня гемоглобина. В течение первого месяца отмечается увеличение форменных элементов крови, однако полное восстановление гемограммы может потребовать нескольких месяцев, поэтому при наличии положительной динамики показателей крови полнота костномозговой ремиссии оценивается не ранее чем через 6–12 мес. после окончания химиотерапии.

Большинством исследователей приняты следующие критерии ремиссии и минимальной остаточной болезни (предложены в 2006 г. и модифицированы в 2011 г.) [5,12]:

**Критерии полной ремиссии:**

* отсутствие цитопении: уровни гемоглобина >120 г/л, нейтрофилов >1,5 × 109/л, тромбоцитов >100 × 109/л;
* отсутствие органомегалии: нормализация размера селезенки, висцеральных ЛУ;
* отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови и <1 % в костном мозге.

Некоторые исследователи выделяют полную ремиссию с резидуальной болезнью при наличии 1–5 % «ворсинчатых» лимфоцитов в костном мозге.

**Критерии частичной ремиссии:**

* отсутствие цитопении: уровни гемоглобина >120 г/л, нейтрофилов >1,5 × 109/л, тромбоцитов >100 × 109/л;
* уменьшение органомегалии и инфильтрации костного мозга более чем на 50 %;
* отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови, но >5 % в костном мозге.

Улучшением считается нормализация одного из параметров без ухудшения других.

Длительной считается ремиссия ВКЛ более 5 лет.

**Резистентность (рефрактерность)**

Поскольку при ВКЛ эффективность терапии оценивается в динамике на протяжении нескольких недель лечения, судить о резистентности к интерферону ɑ\*\* можно не ранее чем через 2 мес. непрерывной терапии, а о резистентности к терапии кладрибином – не ранее чем через 1 мес. после проведения курса (при условии исчезновения «ворсинчатых лимфоцитов из крови на фоне лечения).

**Критерии резистентности к терапии:**

* уровень гемоглобина <120 г/л, количество нейтрофилов <1,5 × 109/л, количество тромбоцитов <100 × 109/л;
* в крови >5 % «волосатых клеток»;
* уменьшение числа «волосатых клеток» в костном мозге менее чем на 50 %;
* уменьшение размера селезенки менее чем на 50 % или нарастание размера селезенки, появление висцеральной лимфаденопатии, несмотря на лечение.

**Критерии рецидива:**

* наличие клона лимфоцитов с маркерами ВКЛ в крови или костном мозге или иной локализации;
* нарастание размера селезенки, обусловленное лейкозным поражением.