

Клинические рекомендации

Волосатоклеточный лейкоз

Кодирование по Международной С91.4
статистической классификации болезней и
проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная категория: взрослые

Год утверждения: 2024

Разработчики клинических рекомендаций:

- Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации 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
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по волосатоклеточному лейкозу	6
1.1. Определение.....	6
1.2. Этиология и патогенез	6
1.3. Эпидемиология	6
1.4. Особенности кодирования по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	6
1.5. Классификация	6
1.6. Клиническая картина	6
2. Диагностика волосатоклеточного лейкоза, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	9
2.1. Жалобы и анамнез	12
2.2. Физикальное обследование	13
2.3. Лабораторные диагностические исследования	13
2.4. Инструментальные диагностические исследования	19
2.5. Иные диагностические исследования.....	21
3. Лечение волосатоклеточного лейкоза, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	23
3.1. Показания к началу терапии и определение стратегии лечения	23
3.2. Лечение впервые диагностированного волосатоклеточного лейкоза	24
3.3. Лечение рецидивов и рефрактерных форм волосатоклеточного лейкоза	26

3.4.Сопроводительная терапия пациентов с волосатоклеточным лейкозом	30
3.5.Определение эффективности лечения	33
3.6. Диетическое лечебное питание.....	34
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	35
5.Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	36
6. Организация оказания медицинской помощи	38
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	41
7.1. Терапия осложнений волосатоклеточного лейкоза и его специфического лечения.....	41
7.2 Диагностика и лечение инфекционных осложнений волосатоклеточного лейкоза.....	43
7.3. Лечение волосатоклеточного лейкоза в период беременности.....	52
Критерии оценки качества медицинской помощи	54
Список литературы	55
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	63
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	65
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	68
А3.1. Профилактика инфекционных осложнений.....	67
А3.2. Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител - ингибиторов кластеров CD20.....	73
А3.3. Применение компонентов донорской крови.....	77

А3.4. Спленэктомия.....	82
А3.5. Оценка эффективности лечения волосатоклеточного лейкоза.....	84
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	87
Приложение В. Информация для пациентов	88
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG	89
Приложение Г2. Оценка степени тяжести посттрансфузионных реакций.....	90

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 цитофлуориметрии) – 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 – АТХ L03AB04 #пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа) ** или L03AB05 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 заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

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

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкое хроническое В-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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

Волосатоклеточный лейкоз составляет примерно 2% от всех лейкозов взрослых и 8% от других хронических лимфопролиферативных заболеваний. Ежегодная заболеваемость ВКЛ в США составляет 0,32 случая на 100 000 населения [4]. 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 [5].

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

C91.4 Волосатоклеточный лейкоз

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

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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления ВКЛ могут варьировать от минимальных или вообще полностью отсутствовать (тогда заболевание является случайной находкой при

обследовании) до выраженных симптомов спленомегалии и цитопении [6]. 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. Специфическое поражение 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 мягкотканым 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) – молекулярно-генетическим исследованием мутации V600 BRAF.

Примерная 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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), 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.

Для интерпретации диагностических исследований могут применяться технологии искусственного интеллекта (при наличии и адаптированности для диагностики при волосатоклеточном лейкозе).

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) 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;
- 3) типичная для ВКЛ «рыхлая» лимфоидная инфильтрация костного мозга в трепанобиоптате (с экспрессией при ИГХ-исследовании CD20, Annexin A1, TRAP, CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1, отсутствием экспрессии CD5, CD10, CD23);
- 4) выявление в лимфоидных клетках мутации BRAFV600E;

- 5) положительная реакция «ворсинчатых» лимфоцитов на тартрат-устойчивую кислую фосфатазу (TRAP);
- 6) в случае спленэктомии – характерная лимфоидная инфильтрация красной пульпы с экспрессией при ИГХ-исследовании маркеров ВКЛ.

При наличии только данных (1) и (5) диагноз ВКЛ вероятен, при наличии данных (2-4) и (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 лимфоидной или миелоидной направленности.

Наиболее сложным представляется дифференциальный диагноз ВКЛ со схожими с ним по клиническим проявлениям вариантным ВКЛ и диффузной мелкоклеточной В-клеточной лимфомой красной пульпы селезенки, выделенными в классификациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. и 2016 г. в подварианты отдельной нозологии — «лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицируемый» (в классификации ВОЗ 2022 вариантный ВКЛ переименован в селезеночную В-клеточную лимфому/лейкоз с выраженными ядрышками).

Вариантный ВКЛ встречается примерно в 10 раз реже классического ВКЛ, характеризуется нормальным или повышенным уровнем лейкоцитов и отсутствием маркера CD25 [7]. 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 [8]. 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 aberrации 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 [9,10]. 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 интерфероном α (интерфероном альфа-2b** или #пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа) **), схемы химиотерапии RB. При выраженной спленомегалии в первой линии лечения используют спленэктомию. Изучается эффективность лечения моноклональными антителами и конъюгатами антитело-лекарственное средство (антителами CD22 и CD25). У молодых пациентов с резистентным течением заболевания возможно проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Диффузная мелкоклеточная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки (ЛКПС) — редко встречающаяся (в 5 раз реже ВКЛ) зрелоклеточная В-мелкоклеточная лимфома селезенки, локализуемая 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 [11]. Иммунофенотип лимфоидных клеток при ЛКПС отличается от классического фенотипа ВКЛ отсутствием CD25, вариативной низкой экспрессией CD103 и CD11c. Мутация V600E гена BRAF всегда отсутствует, реакция на TRAP обычно отрицательна. Интересно, что при ЛКПС гистологическое исследование костного мозга диссоциирует 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 CD11c+ 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 [12, 15].

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. В связи с этим часто бывают необходимо консультация и обследование смежных специалистов для оценки осложнений, сопутствующей патологии, влияющих на выбор дальнейшей тактики.*

Необходимо 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 [6, 69, 70].

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 (в том числе, на предмет сопутствующих инфекционных проявлений при свойственных ВКЛ нейтропении); 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 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 [6, 12–14].

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.

- Пациентам с подозрением на ВКЛ или рецидив заболевания, а также при оценке эффективности терапии ВКЛ **рекомендуется** выполнить получение цитологического препарата костного мозга путем пункции для цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма), необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [6, 12, 13].

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.

- Пациентам с подозрением на ВКЛ или рецидив заболевания, а также при оценке эффективности терапии ВКЛ **рекомендуется** при необходимости выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга в качестве важного диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [6, 12, 13, 15].

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

Комментарий: патолого-анатомическое 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 или рецидив ВКЛ **рекомендуется** выполнить исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии (для определения иммунофенотипа лимфоцитов) в качестве основного диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [6, 12, 13, 16].

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

Комментарий: определение иммунофенотипа опухолевых лимфоцитов обязательно для верификации диагноза ВКЛ. Для этого используются два взаимодополняющих метода: проточная цитофлуориметрия и ИГХ. Наиболее часто применяется проточная цитофлуориметрия, субстратом служит кровь (при достаточном количестве патологических лимфоцитов в крови) или костный мозг; однако исследовать методом проточной цитофлуориметрии также возможно (иногда – необходимо) опухолевый субстрат любой локализации – лимфоузел, селезенка, биоптат ткани, плевральную или спинномозговую жидкости и т.д. Не выявлено какого-то единственного маркера ВКЛ, поэтому для точного диагноза необходимо оценивать достаточно широкую панель В- и Т-клеточных CD-маркеров, включая маркеры, типичные для ВКЛ. При проточной цитофлуориметрии выявляются сильная экспрессия CD19, CD20, CD22, CD79a, отсутствие экспрессии CD5, CD10, CD23, CD43 и экспрессия типичных для ВКЛ CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD123, CD200, LAIR-1. Изредка встречаются отклонения (абберации) 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 V600E BRAF в лимфоцитах крови или костного мозга в качестве основного диагностического метода, необходимого для подтверждения и формулирования диагноза [3, 6, 12, 13, 17, 18].

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

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 ингибиторов серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF).

- Всем пациентам с подозрением на ВКЛ или рецидив заболевания 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 [6, 12, 13].

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

Комментарий: ИГХ-исследование при ВКЛ обнаруживает экспрессию CD20, Annexin A1, TRAP, 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 [6, 12, 13].

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 печени с применением иммуногистохимических методов в качестве дополнительного диагностического метода, важного для подтверждения диагноза [6, 12, 13].

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

***Комментарий:** Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала печени выявляет опухолевую инфильтрацию, которая располагается не только в портальных трактах, но и в синусоидах. Уточнению диагноза помогает патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала печени с применением иммуногистохимических методов 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 для подтверждения диагноза [6, 12, 13].

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.*

- 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 [6, 12, 13].

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 [70, 71].

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

- Всем пациентам с ВКЛ перед началом противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического (Определение активности лактатдегидрогеназы в крови, Исследование уровня мочевой кислоты в крови, Исследование уровня мочевины в крови, Исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня общего белка в крови, Исследование уровня альбумина в крови, Исследование уровня общего билирубина в крови, Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности щелочной фосфатазы в крови, Исследование уровня калия в крови, Исследование уровня натрия в крови, Исследование уровня глюкозы в крови) для уточнения соматического состояния пациента, выявления органной дисфункции и выработки адекватной терапевтической тактики [6, 14, 19].

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

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

- Всем пациентам с ВКЛ перед началом противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме или Определение международного нормализованного отношения (МНО), Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, Исследование уровня фибриногена в крови, Определение тромбинового времени в крови) для уточнения состояния свертывающей системы у пациента и выработки адекватной терапевтической тактики [71, 72].

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

***Комментарий:** другие параметры коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) могут быть включены в исследование на усмотрение врача, по клиническим показаниям.*

- Пациентам с ВКЛ перед началом противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора) для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [71].

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

- Пациентам с ВКЛ перед началом противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнение молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и вирус гепатита С (Hepatitis C virus) в целях уточнения коморбидности и, в случае необходимости, проведения профилактики реактивации вирусного гепатита [14, 19].

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

- 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 [14, 19].

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

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Пациентам при установке диагноза ВКЛ, исключении рецидива заболевания, 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 [6, 13, 19].

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, исключении рецидива заболевания, а также при оценке эффективности терапии ВКЛ **рекомендуется** выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) [6, 13, 19].

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 (первичном, в рецидиве, прогрессии) с выявленным массивным увеличением абдоминальных и забрюшинных ЛУ либо с наличием гипертермии, легочных симптомов **рекомендуется** выполнить КТ органов грудной полости для исключения внутригрудной лимфаденопатии, пневмонии, плеврита, абсцесса легкого [6, 13, 19].

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 магнитно-резонансную томографию костной ткани для исключения специфического поражения костей [6, 13, 19].

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 регистрацию электрокардиограммы для оценки коморбидности и исключения кардиальной токсичности [71, 73].

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

***Комментарий:** Регистрация электрокардиограммы необходима для исключения сопутствующей кардиальной патологии и/или осложнений течения ВКЛ, а также для оценки динамики интервала QT при лечении с применением ингибиторы серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF).*

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на наличие экстрамедуллярного очага поражения **рекомендуется** выполнить биопсию вероятного очага для верификации специфического поражения [6, 19, 69, 71].

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, молекулярно-генетическое исследование мутации V600 BRAF.*

- Всем пациентам ВКЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, при подозрении на развитие инфекционного осложнения **рекомендуется** диагностика

локализации инфекции, типа возбудителя инфекции, динамического контроля в процессе лечения [70, 71]. (см. разделы 7.1 и 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 [69]:
 - исследование уровня железа сыворотки крови
 - исследование уровня ферритина в крови
 - исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови
 - определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови
 - исследование уровня эритропоэтина крови (по показаниям)

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

3. Лечение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), 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 определяться 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.

3.1. Показания к началу терапии и определение стратегии лечения ВКЛ

- Пациентам с верифицированным ВКЛ без цитопении или значимой спленомегалии ($< +2$ см из подреберья) или с не нарастающей цитопенией легкой степени (гемоглобин > 110 г/л, тромбоциты $> 150 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $> 2,0 \times 10^9$ /л), без инфекционных эпизодов и без симптомов заболевания, при условии возможности регулярного контроля за пациентом не реже раз в 2 мес., специфическая терапия **не рекомендуется** [6, 12, 13].

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

- Пациентам с верифицированным ВКЛ с наличием значимой или усугубляющейся цитопении (гемоглобин < 110 г/л, тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $< 2,0 \times 10^9$ /л), инфекционных осложнений, симптомной или нарастающей спленомегалией **рекомендуется** начало специфической терапии [6, 12, 13].

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

3.2 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 органную нетоксичность, применение кладрибина в первой линии обычно приводит к длительному миелотоксическому агранулоцитозу [20], что опасно у иммунокомпрометированных пациентов с ВКЛ, в связи с чем предпочтительно применение кладрибина после купирования нейтропении применением интерферона-а (#пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)** или интерферон альфа-2b**) или ингибитора серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF) #вемурафениба**. Лечение ВКЛ с экстрамедуллярным поражением также должно быть, в первую очередь, системным, с применением #пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)** или интерферон альфа-2b** 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 #пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа)** или интерфероном альфа-2b** [6, 21, 22, 74, 75].

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

Комментарий: интерферон альфа-2b** обычно применяется в течение 12–16 нед. до назначения аналога пурина (для коррекции нейтропении и профилактики длительного миелотоксического агранулоцитоза в результате применения кладрибина, обычно в дозе 2 млн МЕ/м² (т.е. 3 млн МЕ на 1 введение) x 3 раза в неделю подкожно. В зависимости от показателей гемограммы и индивидуальной переносимости режим применения интерферона альфа-2b** может варьировать. В связи с частым развитием гриппоподобного синдрома на начальных этапах применения интерферона альфа-2b**, терапию следует начинать на фоне приема нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов, постепенно увеличивая дозу до стандартной (2 млн МЕ/м² 3 раза в неделю). При глубокой лейкопении интерферон альфа-2b** и #пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)** необходимо применять с осторожностью, не форсируя из-за риска временного усугубления лейкопении. #Пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)** применяется в дозах от 90 до 135 мкг x 1 раз в неделю подкожно. Целью применения интерферона альфа-2b** и #пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)** 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 альфа-2b** и #пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)** 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 $>1,5 \times 10^9/\text{л}$) [23, 24].

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

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).

- Пациентам с впервые диагностированным ВКЛ с показаниями к специфической терапии после завершения терапии интерфероном альфа-2b** и #пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа)**, а также пациентам с незначительным лимфоцитозом и минимальной инфильтрацией костного мозга, которым не показано их предварительное назначение, в качестве основного этапа лечения **рекомендуется** терапия кладрибином [25].

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

Комментарий: при ВКЛ обычно применяют 1 короткий курс кладрибина в дозе 0,1 мг/кг/сут \times 7 дней или кладрибина 0,14 мг/кг/сут \times 5 дней (дозировки и продолжительность лечения устанавливает лечащий врач в зависимости от особенностей течения заболевания и тяжести состояния) [25]. 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 альфа-2b** и

*#пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа)** и в условиях глубокой нейтропении у ослабленного пациента, возможно проведение лечения #кладрибином 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 [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** и ацикловира** в соответствии с инструкцией для профилактики инфекций (по показаниям; обязательно в случае нейтропении – до восстановления уровня нейтрофилов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$).*

- 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 [6, 70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций – С (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.

3.3 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 – С (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 CD20

(кластеры дифференцировки 20) ингибитором #ритуксимабом** или #обинутузумабом** [30, 31, 34, 47, 48, 49].

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

Комментарий: при ранних рецидивах монотерапия кладрибином малоэффективна, в связи с чем показано комбинированное применение кладрибина с CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибитором, или #вемурафениба** с CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибитором, или последовательное применение интерферона альфа-2b** и #пэгинтерферона альфа-2a (40 кДа)**, (или #вемурафениба**), кладрибина, CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторов.

В качестве CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибитора обычно применяется #ритуксимаб** (первое введение в виде внутривенной длительной инфузии; дальнейшие введения: внутривенная инфузия или подкожное введение при показаниях).

В случае раннего рецидива или рефрактерности после ранее примененного #ритуксимаба** - применяется CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибитор II типа #обинутузумаб**.

См. также А3.2 – сопроводительная терапия при введении моноклональных антител – ингибиторов CD20 (кластеры дифференцировки 20).

- 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 – В (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 (см. приложение А4) [6, 70, 71].

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 – С (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 [32, 33]. С учетом достаточной эффективности и хорошей переносимости можно применять дозу 240 мг 2 раза в сутки. Монотерапия #вемурафенибом** имеет меньшую эффективность (более короткая ремиссия), в связи с чем рекомендуется рассмотреть консолидацию достигнутого эффекта иммуно- или иммунохимиотерапией (см. тезисы ниже).*

- Пациентам с рефрактерным течением ВКЛ с выявленной мутацией BRAFV600E при терапии #вемурафенибом** в качестве одного из вариантов терапии **рекомендуется** добавление #ритуксимаба** [76].

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

***Комментарий:** #ритуксимаб** в стандартной дозе 375 мг/м² внутривенной длительной инфузией применяется после терапии #вемурафенибом** или на фоне применения #вемурафениба**, всего до 8 введений с интервалом от еженедельного до ежемесячного или реже (в зависимости от степени цитопении и соматического статуса).*

- Пациентам с рефрактерным течением ВКЛ с выявленной мутацией BRAFV600E после терапии #вемурафениб** в качестве одного из вариантов терапии **рекомендуется** проведение курса иммунохимиотерапии кладрибин + #ритуксимаб** [6, 30, 31, 77, 78, 88].

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

Комментарий: кладрибин применяется в стандартном режиме - 1 курс кладрибина в дозе $0,1 \text{ мг/кг/сут} \times 7$ дней или $0,14 \text{ мг/кг/сут} \times 5$ дней (дозировки и продолжительность лечения устанавливает лечащий врач в зависимости от особенностей течения заболевания и тяжести состояния), #ритуксимаб** в стандартной дозе 375 мг/м^2 внутривенной длительной инфузией применяется после терапии кладрибином, обычно 4 – 6 (редко до 8) введений (первое введение обычно проводится сразу после кладрибина, дальнейшие - с интервалом от еженедельного до ежемесячного или реже, в зависимости от степени цитопении и соматического статуса).

- Пациентам с рефрактерным течением ВКЛ с выявленной мутацией BRAFV600E после терапии #вемурафенибом** в качестве одного из вариантов терапии рекомендуется #бендамустин** + #ритуксимаб** (схема RB) [34, 79].

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

Комментарий: #ритуксимаб** применяется в стандартной дозе 375 мг/м^2 в 1 и 15 дни длительной внутривенной инфузией, #бендамустин** применяется в стандартном режиме 70 мг/м^2 или 90 мг/м^2 в 1 и 2 дни; всего проводится до 6 циклов с интервалом 4 недели.

- Пациентам с рефрактерным течением ВКЛ в качестве одного из вариантов терапии рекомендуется Интерферон альфа-2b** в дозе $2 \text{ МЕ/м}^2 \times 3$ раза в неделю [6, 70].

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

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

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

3.4. Сопроводительная терапия пациентов с волосатоклеточным лейкозом

- Пациентам с ВКЛ с наличием или с подозрением на инфекционно-воспалительный процесс **рекомендуется** выполнение необходимых для диагностики очага инфекции процедур обследования (УЗИ, КТ, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность; микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева; микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из полости рта; исследование микробиоценоза кишечника (дисбактериоз) для уточнения характера инфекции и выработки адекватной тактики лечения [20, 35, 68].

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

***Комментарий:** для исключения инфекции и получения материала для микробиологического и иного исследования, в зависимости от локализации вероятного очага поражения применяются манипуляции и инструментальные методы исследования: торакоскопия, трахеобронхоскопия с выполнением бронхоальвеолярного лаважа, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, ультразвуковое исследование мягких тканей, магнитно-резонансная томография нужной зоны (мягких тканей, малого таза, позвоночника, кости, головного мозга и др.), компьютерная томография нужной зоны (грудная, брюшная полости, малый таз, головной мозг, кости и др.), пункция плевральной полости, спинномозговая пункция, вскрытие и дренирование флегмоны (абсцесса), вскрытие острого гнойного парапроктита. При необходимости выполняется биопсия пораженного органа (ЛПУ, легкие, средостение, печень, кишка, кость, опухоль мягких тканей и др.). Полученный материал направляется для выполнения цитологического, гистологического (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, при необходимости - с применением иммуногистохимических методов), микроскопического, микробиологического (культурального, бактериологического) исследований.*

- Пациентам с ВКЛ с подозрением на развитие инфекционно-воспалительного процесса **рекомендуется** неотложное назначение терапии противомикробными препаратами системного действия (см. раздел 7.2) [8, 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 препараты системного действия и прочие (см. раздел 7.2).

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

Уровень убедительности рекомендаций – С (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 – В (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 препаратами, стимулирующими гемопоэз (В03ХА Другие антианемические препараты) [39].

Уровень убедительности рекомендаций – С (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 и фолиевой кислоты. При отсутствии дефицита указанных факторов пациенту с глубокой анемией может быть проведена терапия препаратами, стимулирующими гемопоэз (В03ХА Другие антианемические препараты).

- Пациентам с ВКЛ с анемией с симптомами гипоксемии, тромбоцитопении с выраженными геморрагическими проявлениями для коррекции симптомов анемии или тромбоцитопении **рекомендуется** заместительная гемотрансфузионная терапия тромбоконцентратом, эритроцитсодержащих компонентов крови [85].

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

***Комментарий:** при показаниях 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 1×10^6 клеток; облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25-50 Гр); ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов; после исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов. Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией (переливанием) компонентов донорской крови представлены в разделе А3.3.*

- Пациентам с ВКЛ из группы риска развития синдрома лизиса опухоли **рекомендуется** провести профилактику синдрома, включающую адекватную гидратацию и назначение противоподагрических препаратов до начала лечения [83, 84].

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

***Комментарий:** к группе риска развития синдрома лизиса опухоли относятся пациенты с большой опухолевой массой перед курсом иммунотерапии (например, выраженные спленомегалия и/или лимфаденопатия с конгломератами лимфоузлов, высокое содержание лимфоцитов в периферической крови, и/или почечная недостаточность с клиренсом креатинина <70 мл/мин). В этом случае необходимо провести профилактику синдрома, сопровождающегося повышением концентрации мочевой кислоты (гиперурикемия), включающую адекватную гидратацию и назначение противоподагрических препаратов (например, #аллопуринол** в дозе от 100 - 600 мг в сутки) до начала лечения.*

- Пациентам с ВКЛ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или симптоматическую терапию болевого синдрома [6, 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), с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями.*

3.5 Определение эффективности лечения

- Пациентам с ВКЛ на фоне лечения интерферонами α (интерфероном альфа-2b** или #пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа) **) или #вемурафенибом** **рекомендуется** оценка эффективности лечения не реже 1 раза в мес. (см. Приложение А3.5) [6, 13].

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

***Комментарий:** оценка эффективности применения интерферонов проводится не ранее чем через 8 нед. после начала лечения. 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 $1,5 \times 10^9/\text{л}$, данный этап лечение завершают и проводят курс химиотерапии кладрибином.*

- Пациентам, завершившим запланированное лечение по поводу ВКЛ, **рекомендуется** оценка эффективности лечения через 6–12 мес. после завершения терапии согласно международным критериям (см. Приложение А3.5) [6, 13].

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

3.6 Диетическое лечебное питание

Организация диетического лечебного питания пациентов с волосатоклеточным лейкозом при стационарном лечении в медицинских организациях проводится в соответствии с действующими приказами Министерства Здравоохранения Российской Федерации, с учетом соматического статуса и коморбидности пациента, а также с учетом ограничений в питании, связанных с наличием и степенью выраженности цитопении.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций – С (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 по медицинской реабилитации 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.*

5. 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.

Высокая частота инфекционных осложнений у пациентов в развернутой фазе ВКЛ (впервые выявленный или рецидив, прогрессирование заболевания), особенно в период нейтропении, диктует необходимость назначения препаратов для профилактики.

- Всем пациентам с ВКЛ после завершения терапии **рекомендуется** пожизненное динамическое наблюдение у врача-гематолога [6].

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

***Комментарий:** для своевременного обнаружения рецидива ВКЛ необходим контроль общего (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.*

- Пациентам с ВКЛ в развернутой фазе заболевания (впервые выявленное, рецидив, прогрессирование) с наличием нейтропении и/или эпизодов инфекции (в том числе, в анамнезе) **рекомендуется** профилактика инфекций [50-54, 70] (см. раздел А3.1).

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

***Комментарий:** профилактика показана для инфекций, вызванных грибами и вирусами, особенно в период длительной нейтропении, а также в группе высокого риска, например, с частыми и/или тяжелыми инфекциями в анамнезе. Профилактика бактериальных инфекций становится менее актуальной по причине*

увеличения полирезистентных бактерий и проводится у определенной категории больных.

- Пациентам с ВКЛ при планировании спленэктомии, а также с ВКЛ впервые выявленным, после лечения, в рецидиве, при прогрессировании, с наличием нейтропении и/или эпизодов пневмоцистной пневмонии (в том числе, в анамнезе) **рекомендуется** вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* для профилактики пневмококковой инфекции [[59, 68].

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

Комментарий: *в случае отсутствия вакцинации против Streptococcus pneumoniae до спленэктомии рекомендуется проведение вакцинации через 3-6 мес после спленэктомии. Ревакцинацию против Streptococcus pneumoniae рекомендуется проводить каждые 5 лет.*

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, утвержденным 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. Так, всем пациентам ВКЛ с коморбидностью, которая может повлиять на выбор программы противоопухолевого лечения, перед началом терапии по показаниям проводится прием (осмотр, консультация) соответствующего врача-специалиста (врача-акушера-гинеколога, врача-кардиолога, врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-уролога, врача-колопроктолога, врача-эндокринолога, врача-пульмонолога, врача-фтизиатра, врача-инфекциониста, врача-анестезиолога-реаниматолога и др.).

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, нейрорлейкемию, пневмония или 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 при ВКЛ

Нейтропения (а также часто моноцитопения) характерны для ВКЛ и значительно повышают риск инфекций, в т. ч. фатальных. Гипертермия при этом заболевании не является симптомом опухолевой интоксикации, а инфекции служат основной причиной летальности при ВКЛ, поэтому любая гипертермия, не связанная с пирогенной реакцией на применение интерферонов, должна расцениваться как инфекционное осложнение и требует немедленной адекватной терапии противомикробными препаратами системного действия, в т. ч. антибактериальными препаратами системного действия (по показаниям — противовирусными препаратами системного действия, противогрибковыми препаратами системного действия 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. Возможно сочетание с туберкулезом.

Антибактериальная терапия и профилактика грибковой, вирусной инфекций проводятся согласно принятым протоколам для лечения инфекционных осложнений в гематологии, в т. ч. в период агранулоцитоза (см. раздел 7.2 и А3.1). Колонистимулирующие факторы (АТХ: L03AA) при ВКЛ рутинно не применяют, однако они могут применяться в случае тяжелых инфекций, сепсиса на фоне глубокой нейтропении, агранулоцитоза.

7.1.2. Геморрагические осложнения при ВКЛ

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 ($<20 \times 10^9/\text{л}$) с выраженным геморрагическим синдромом или на фоне инфекционного процесса необходимы трансфузии тромбоцитарной массы (см. раздел А3.3).

7.1.3. Анемический синдром при ВКЛ

Клинически компенсированная анемия при ВКЛ с уровнем гемоглобина >70 г/л обычно не требует заместительной трансфузионной терапии. Однако при декомпенсации,

связанной с анемией, гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови проводятся при любом уровне гемоглобина (см. раздел А3.3). 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 препаратов, стимулирующих гемопоэз (В03ХА Другие антианемические препараты) в дозах, соответствующих инструкциям.

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 (см. раздел А3.4).

7.1.5. Осложнения, связанные с введением интерферона альфа-2b и #пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа)**, кладрибина, CD20 (кластеров дифференцировки 20) ингибиторов.**

Интерферон альфа-2b** и #пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)**

Этим препаратам 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 данными препаратами проводят с премедикацией нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами, и начинают лечение с сниженной дозы интерферонов, постепенно за 1—2 недели повышая ее до «рабочей» дозы 3 млн МЕ.

Крайне редко при терапии интерфероном альфа-2b** и #пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа)** развиваются иммунокомплексный васкулит, индуративный миозит, требующие отмены препарата и терапии глюкокортикоидами и плазмафереза.

При повышении на фоне лечения интерфероном альфа-2b** и #пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа)** активности aminотрансфераз требуются исключение гепатитов В и С, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови в динамике с временной отменой лечения 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 интерферонами это осложнение наблюдается лишь в 5% случаев и длится 2—5 дней. В этом случае проводится стандартная профилактика инфекционных осложнений, колониестимулирующие факторы обычно не применяют.

Моноклональные анти-CD20 антитела (L01FA CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторы)

Препараты вызывает стандартные осложнения, чаще связанные со скоростью введения. Применяют антигистаминную терапию, назначают глюкокортикоиды, уменьшают скорость введения #ритуксимаба** (см. Приложение А3.2).

7.2 Диагностика и лечение инфекционных 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 $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1\,000 \times 10^9/\text{л}$), а также длительность нейтропении более 10 дней. Риск развития инфекций возрастает при повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, наличии центрального венозного катетера (ЦВК). Диагностика и лечение инфекционных осложнений, закономерно возникающих при нейтропении у пациента с ВКЛ, осуществляется непосредственно в период проведения противоопухолевого лечения лейкоза.

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.

Во всех случаях вероятного или установленного инфекционного процесса следует активно проводить диагностику, направленную на выявление, как очагов инфекции, так и этиологических агентов, незамедлительный забор образцов клинического материала от пациента для проведения микробиологических исследований (особенно при анамнезе приема глюкокортикоидов, и в пожилом возрасте – возможность септицемии с нормотермией).

При нейтропении осмотр пациента включает: активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности; осмотр слизистой оболочки полости; осмотр кожи (септикопиемические очаги); осмотр мест установки катетеров (при наличии); аускультация грудной клетки (жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии); пальпация живота (боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области – первые симптомы псевдомембранозного колита).

При гипертермии выполняют микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность; микробиологическое исследование удаленного ЦВК (при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию); микробиологическое исследование мазков из участков воспаления; микробиологическое (культуральное) исследование мочи; микроскопическое, микробиологическое (культуральное) и молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости (при наличии симптомов менингита, или обнаружении очага (очагов) в головном мозге при КТ или МРТ). Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) включает цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости, микроскопическое и микробиологическое (культуральное) исследования спинномозговой жидкости, в том числе, по показаниям, на менингококк (*Neisseria meningitidis*), пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), гемофильную палочку (*Haemophilus influenzae*), иные аэробные, анаэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, а также грибы – криптококк (*Cryptococcus spp.*), аспергиллус (*Aspergillus spp.*) и др.; и вирусы (молекулярно-биологическое исследование на вирус простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*), цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*), вирус Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) и др. При наличии клиники

энтероколита проводят микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на возбудитель диффициального клостридиоза (*Clostridium difficile*) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам; если результат этого теста оказывается отрицательным, проводят количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на микроорганизмы рода сальмонелла (*Salmonella* spp.), шигелла (*Shigella* spp.) листерии (*Listeria monocytogenes*), возбудитель иерсиниоза (*Yersinia enterocolitica*), ротавирусы (*Rotavirus* gr.A), аденовирусы (*Adenovirus*), грибы рода кандида (*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.

При наличии признаков стоматита (мукозита) проводят микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого слизистой полости рта и мазков со слизистой оболочки, отделяемого, соскоба носоглотки – культуральное исследование на грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* и прочих *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, *Legionella* и др.) и микробиологическое (культуральное) исследование соскоба полости рта на дрожжевые грибы рода кандида (*Candida* spp), исследования на вирусы (молекулярно-биологическое исследование на вирус простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus* types 1, 2), цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*), вирус Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr virus*) и др.

При инфекции промежности, воспалении или повреждении слизистой прямой кишки (трещина, парапроктит и др.) проводят микробиологическое исследование и молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистой оболочки прямой кишки (ректальных мазков) с целью детекции колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и грибами рода *Candida*.

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.

При наличии септикопиемических очагов кожи (инфильтраты в дерме любых размеров,

возникшие при гипертермии) проводят микробиологическое (культуральное) исследование соскоба с кожи на наличие бактерий, грибов, туберкулёза; микроскопическое исследование с окраской по Граму, Цилю-Нильсену, калькофлюором белым.

При наличии изменений в легких может выполняться бронхо-альвеолярный лаваж с проведением микроскопического исследования и микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости на различные возбудители (бактерии, грибы, вирусы), в том числе, микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*), микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на микоплазму (*Mycoplasma pneumoniae*), микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные), *Chlamydomphila pneumoniae* методом ПЦР, определения ДНК герпес вирусов и респираторных вирусов (Influenza, Parainfluenza, RSV, Coronavirus, Human metapneumovirus, H1N1) методом ПЦР. При наличии пневмонии с очагами консолидации проводится определение антигена возбудителя легионеллеза (*Legionella/pneumophila*) в моче. У пациентов с длительной нейтропенией и характерными радиологическими признаками необходимо исключение инвазивного аспергиллеза, инвазивного кандидоза, криптококкоза. Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови, определение антител к хламидии пневмонии (*Chlamydomphila pneumoniae*) в крови выполняется при пневмонии, возникшей амбулаторно.

В табл. 1 (раздел А.3.1) суммированы диагностические исследования у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа

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

назначению антибактериальных препаратов системного действия является относительным, поскольку выбор антибактериальных препаратов системного действия определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей и их антибиотикочувствительностью.

Показанием к назначению антибактериальных препаратов системного действия является повышение температуры $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, 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 инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей в 1-й линии назначают внутривенно антибактериальные препараты системного действия 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 при инфекциях нижних дыхательных путей, мочевых путей, кровотока (бактериальной септицемии) проводят замену антибактериальных препаратов системного действия 1-й линии на антипсевдомонадный карбапенем (Имипенем+[Циластатин]**, меропенем**, или при внутрибольничной пневмонии, осложненных интраабдоминальных и мочевых - дорипенем). В 1-й линии терапии фебрильной нейтропении не назначают цефтриаксон**, цефоперазон, фторхинолоны.

Показаниями к назначению антипсевдомонадных карбапенемов (Имипенем+[Циластатин]**, меропенем**, дорипенем) в 1-й линии являются тяжелые инфекции дыхательных, мочевых путей, бактериальный эндокардит, бактериальная септицемия (сепсис); пневмония с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) и другие тяжелые инфекции.

Модификацию противомикробной терапии проводят на основании клинических симптомов, инструментальных и микробиологических исследований. При неэффективности карбапенемов и сохранении нейтропении добавляют противогрибковые препараты системного действия, в том числе для лечения кандидоза пищевода и профилактики кандидоза при нейтропении более 10 дней – эхинокандины (J02AX Другие противогрибковые препараты системного действия) (каспофунгин**, микафунгин** или анидулафунгин), в том

числе, для профилактики инвазивных грибковых инфекций и лечения тяжелых грибковых инфекций – вориконазол**, амфотерицин В**; орофарингеальном кандидозе и эзофагите – флуконазол**.

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов системного действия

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов системного действия для профилактики кандидоза или при кандидозе пищевода, инвазивном кандидозе проводят при длительно персистирующей фебрильной нейтропении у пациентов ВКЛ с кандидозом в анамнезе. 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 [липосомальный] (начиная с суточной дозы 1,0 мг/кг, повышая при необходимости до 3,0 мг/кг; поддерживающая доза составляет 1,0-3,0 г), Амфотерицин В [липидный комплекс] В (начиная с 0,25-0,3 мг/кг, с постепенным увеличением до 0,5-0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки; подбор доз индивидуально в зависимости от тяжести инфекции). Как правило, температура нормализуется в течение первых трех дней применения противогрибковых препаратов системного действия, и общая длительность их применения составляет 10-14 дней.

Критерии прекращения противомикробной терапии

При лихорадке неясной этиологии в период нейтропении/лейкопении антибактериальные препараты системного действия 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 антибактериальных препаратов системного действия 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 антибактериальных препаратов системного действия продолжают наблюдение пациента с нейтропенией/лейкопенией в течение последующих 24-48 ч, и в случае появления температуры вновь назначают антибактериальные препараты системного действия.

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°C; 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 при инфекции верхних и нижних дыхательных путей, среднего уха, мочеполового тракта, кожи и мягких тканей (включая осложненные инфекции кожи и подкожных структур), одонтогенных инфекциях и другие, назначают сочетание Амоксициллин+[Клавулановая кислота]** (625 мг внутрь 3 раза в сутки) с ципрофлоксацином** (0,5 г внутрь 2 раза в сутки) *или* левофлоксацин** (по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки) *или* моксифлоксацин** (0,4 г внутрь 1 раз в сутки).

Перианальная инфекция

Перианальная инфекция очень 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. Дополнительные механизмы инфицирования – распространение микроорганизмов в ткани и кровотока со слизистой кишечника, через повреждения кожи анального канала и перианальной области. Опасность перианальной инфекции при ВКЛ на фоне нейтропении обусловлена высокой (до 30%) вероятностью сепсиса. Диагностика и лечение перианальной инфекции у пациентов с ВКЛ 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. Прием (осмотр, консультация) врача-колопроктолога первичный, прием (осмотр, консультация) врача-колопроктолога повторный

2. МРТ органов малого таза.
3. КТ/СКТ органов малого таза
4. Идентификация возбудителя

Диагноз перианальной инфекции устанавливается клинически на основании симптомов, характеризующих воспаление: перианальная боль, эритема, скопление жидкости или образование свища. Поскольку инвазивные диагностические процедуры (ректальное исследование и ректоскопии) у пациентов с ВКЛ связаны с опасностью кровотечения и диссеминации инфекции в ткани и кровоток, при сомнительной клинике проводится МРТ или КТ/СКТ органов малого таза. МРТ признаки перианальной инфекции – полости в параректальной клетчатке, скопления жидкости, дефекты стенки прямой кишки и свищевые ходы. 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 идентификацию возбудителя, применяя 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 аноректальные инфекции рассматриваются как состояние, требующее неотложного лечения с помощью антибактериальных препаратов системного действия, что позволяет остановить развитие аноректальной инфекции и сепсиса. Показано применение на первом этапе противомикробных препаратов системного действия, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, введение противомикробных препаратов системного действия 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 $1000 \times 10^9/\text{л}$ имеют более высокие показатели излечения при хирургическом дренировании, пациенты с более низким количеством нейтрофилов и/или отсутствием флюктуации более успешно лечатся применением только антимикробных препаратов системного действия.

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]. Основным подходом к лечению ВКЛ на фоне беременности является применение интерферонов, но также возможно проведение спленэктомии, реже, тщательно взвесив все факторы риска и прогноза - применение #кладрибина, #ритуксимаба**.

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.

- Пациенткам с впервые диагностированным ВКЛ или рецидивом ВКЛ в период беременности, при наличии клинических показаний к лечению ВКЛ, может быть **рекомендовано** применение интерферонов (#интерферон альфа-2b** (или #пэгинтерфероном альфа-2a (40 кДа)) [43, 44].

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

Комментарий: применение интерферонов (#интерферон альфа-2b** (или #пэгинтерфероном альфа-2a (40 кДа)) в период беременности является безопасным; #интерферон альфа-2b** применяется в том же режиме дозирования, что и у небеременных пациентов – 3 млн МЕ x 3 р/нед подкожно, поскольку этот

препарат не оказывает отрицательного влияния на течение беременности, роды, развитие плода.

- Пациенткам с впервые диагностированным ВКЛ или рецидивом ВКЛ на ранних сроках беременности, при наличии клинических показаний к лечению ВКЛ, может быть **рекомендовано** выполнение спленэктомии [80].

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

***Комментарий:** при выполнении спленэктомии на ранних сроках беременности проводится последующее наблюдение для определения показаний к системному лечению ВКЛ в период беременности препаратами интерферонов (#интерферон альфа-2b** (или #нэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа)), либо отсрочкой лечения до родоразрешения.*

- Пациенткам с впервые диагностированным ВКЛ или рецидивом ВКЛ на ранних сроках беременности, при наличии клинических показаний к лечению ВКЛ и отсутствию альтернативных возможностей лечения, может быть **рекомендовано** применение #кладрибина в дозе 0,1 мг/кг/сут пятидневный курс [82, 86].

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

***Комментарий:** применение аналога пуринов #кладрибина в период беременности рутинно не рекомендуется, но может быть выполнено по жизненным показаниям в тех же режимах дозирования, что и у небеременных пациентов с ВКЛ – 0,1 мг/кг/сут x 5 дней.*

- Пациенткам с впервые диагностированным ВКЛ или рецидивом ВКЛ в период беременности, при наличии клинических показаний к лечению ВКЛ, в особых случаях может быть **рекомендовано** применение #ритуксимаба** [43].

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

***Комментарий:** применение #ритуксимаба** в период беременности рутинно не рекомендуется, но может быть выполнено по жизненным показаниям в тех же режимах дозирования, что и у небеременных пациентов с ВКЛ - 375 мг/м² 4 вливания с интервалом 3 мес.*

Применение препарата #вемурафениб** (группа АТХ: L01EC Ингибиторы серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF)) в период беременности при ВКЛ не описано и рутинно не рекомендуется, имеется ограниченный положительный опыт применения препарата у беременных пациенток с другими злокачественными новообразованиями с наличием мутации BRAFV600E (множественная меланома) и отсутствии альтернативных возможностей лечения по жизненным показаниям [81].

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. Dores GM, Matsuno RK, Weisenburger DD, et al. Hairy cell leukaemia: a heterogeneous disease? Br J Haematol. 2008 Jul;142(1):45-51.
5. 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.
6. Cornet E., Delmer A., Feugier P., et al. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. Ann Hematol. 2014 Dec;93(12):1977-83.
7. 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.
8. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В. Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза. // Клиническая онкогематология. 2009. Vol. 2, № 1. P. 111–120.
9. 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.
10. 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.
11. Аль-Ради Л.С. et al. Опыт изучения лимфомы красной пульпы селезенки // Терапевтический архив. 2016. Vol. 88, № 4. P. 53–60.
12. 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.
13. 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.
 14. Robak T. et al. Hairy Cell Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26, № Suppl. 5. P. v100–v107.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Tiacci E. et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2011. Vol. 364, № 24. P. 2305–2315.
 18. 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.
 19. Демина Е.А. и соавт. 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.
 20. Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia // *Leuk. Lymphoma.* 2011. Vol. 52, № SUPPL. 2. P. 50–52.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
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. и соавт. 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. Massachusetts 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. Аль-Ради Л.С. и соавт. 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. Аapro М. et al. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
40. Абузарова Г.Р. и соавт. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 р.
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. и соавт. 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. 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. 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. *Ann Hematol.* 2018 Apr;97(4):723-724. doi: 10.1007/s00277-017-3219-z. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29285581
50. Maertens J., Cesaro S., Maschmeyer G., Einsele H., Donnelly J.P., Alanio A. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(9):2397--404.
 51. Maertens J., Marchetti O., Herbrecht R., Cornely O., Fluckiger et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 Update *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 709–718
 52. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikos G., Groll A., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients *Haematologica* 2017 ; 102:433-444
 53. Styczynski J, Reusser P. , Einsele H et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone marrow transplantation* 2009, 43, 757-770
 54. Ljungman P., Camara R, Cordonnier C. et al. Management of CMV, HHV-66 HHV-7 and Kaposi –sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone marrow transplantation*, 2008, 42, 227-240
 55. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мабтера®, регистрационный номер ЛП-002575. 2021.
 56. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Газива®, регистрационный номер ЛП-№(001150)-(ПГ-RU). 2022.
 57. Буланов А.Ю. Стратегия контроля и коррекции нарушений гемостаза в периоперационном периоде у пациентов гематологической клиники: дис. док. мед. наук: 14.01.21. Москва: ФГБУ «Гематологический научный центр», 2014.
 58. Данишян К.И. Малоинвазивные хирургические вмешательства в гематологии: дис. док. мед. наук: 14.01.21, 14.01.17. Москва: НМИЦ гематологии Минздрава России, 2017.
 59. Habermalz B. et al. Laparoscopic splenectomy: The clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) // *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques.* 2008. Vol. 22, № 4. P. 821–848.

60. Гржимоловский А.В. Лапароскопическая спленэктомия у гематологических больных: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва: Гематологический научный центр Российской академии медицинских наук, 2004.
61. Силаев М.А. и соавт. Особенности спленэктомии при массивной и гигантской спленомегалии у гематологических больных // Вопросы трансфузиологии и клинической медицины (Епифановские чтения). Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием. ФГБУН “Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства,” 2012. Р. 98–100.
62. Силаев М.А. и соавт. Абдоминальная сплекэктомия при массивной и гигантской спленомегалии у гематологических больных // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Сборник научных трудов к 80-летию гематологической и трансфузиологической служб Республики Беларусь. Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», 2012. Р. 347–352.
63. Силаев М.А. Спленэктомия при массивной и гигантской сплекэктомии у гематологических больных: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва: Гематологический научный центр Российской академии медицинских наук, 2012.
64. Di Mauro D. et al. Elective splenectomy in patients with non-Hodgkin lymphoma: Does the size of the spleen affect surgical outcomes? // Ann. Hepato-Biliary-Pancreatic Surg. Korean Association of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, 2022. Vol. 26, № 2. P. 144.
65. Fallah J., Olszewski A.J. Diagnostic and therapeutic splenectomy for splenic lymphomas: analysis of the National Cancer Data Base // Hematology. NIH Public Access, 2019. Vol. 24, № 1. P. 378.
66. Alcaina P.S. Platelet Transfusion: And Update on Challenges and Outcomes // J. Blood Med. Dove Press, 2020. Vol. 11. P. 19.
67. Crader M.F., Varacallo M. Preoperative Antibiotic Prophylaxis // StatPearls. StatPearls Publishing, 2023.
68. Davies J.M. et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in

- patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force // Br. J. Haematol. Br J Haematol, 2011. Vol. 155, № 3. P. 308–317.
69. Аль-Ради Л.С., Смирнова С.Ю., Моисеева Т.Н. Диагностика и лечение волосатоклеточного лейкоза. Практическое руководство Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. Е. Н. Паровичниковой, Г. М. Галстяна. М.: Практика, 2024. С 248-273.
 70. Клясова Г.А. и соавт. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями // Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство / под ред. Е. Н. Паровичниковой, Г. М. Галстяна. М.: Практика, 2024. С. 69–95.
 71. Рукавицын, О. А. Гематология : национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 784 с.
 72. Зозуля Н.И. и соавт. Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений при гематологических заболеваниях // Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство / под ред. Е. Н. Паровичниковой, Г. М. Галстяна. М.: Практика, 2024. С. 145-155
 73. Модел С.В. и соавт. Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями // Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство / под ред. Е. Н. Паровичниковой, Г. М. Галстяна. М.: Практика, 2024. С. 247-262
 74. De Novellis D, Giudice V et al. A Frail Hairy Cell Leukemia Patient Successfully Treated with Pegylated Interferon-alpha-2A. Clin Med. 2022 Dec 27;12(1):193
 75. Furlan A, Rossi MC et al. Prompt Hematological Recovery in Response to a Combination of Pegylated Interferon α -2a and Rituximab in a Profoundly Immuno-Suppressed Hairy Cell Leukemia Patient with a Mycobacterial Infection at Onset: Benefits and Drawbacks of Rapid Immune Reconstitution. Hematol Rep. 2022 Apr 13;14(2):135-142
 76. Tiacci E, De Carolis L et al. Vemurafenib plus Rituximab in Refractory or Relapsed Hairy-Cell Leukemia. N Engl J Med. 2021 May 13;384(19):1810-1823.
 77. Аль-Ради Л.С. и соавт. Возможности лечения волосатоклеточного лейкоза при глубокой нейтропении и инфекционных осложнениях. Гематология и

трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. С. 17-18.

78. Al-Radi L., Smirnova S. et al. Inhibitor of B-RAFV600E mutation in Hairy Cell Leukemia Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020. Т. 20. № S1. С. S284.
79. Siddiqui R, Sardar M et.al. Management of Relapsed Hairy Cell Leukemia: A Systematic Review of Novel Agents and Targeted Therapies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021 Oct;21(10):659-666.
80. Adeniji BA, Fallas M et.al. Laparoscopic splenectomy for hairy cell leukemia in pregnancy. Case Rep Med. 2010;2010. pii: 136823. doi: 10.1155/2010/136823.
81. Maleka A, Enblad G et.al. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. J Clin Oncol. 2013 Apr 10;31(11).
82. Daver N, Nazha A et.al. Treatment of Hairy Cell Leukemia During Pregnancy: Are Purine Analogues and Rituximab Viable Therapeutic Options. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013 Feb; 13(1): 86–89.
83. Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. Expert Rev Hematol 2017; 10:147—154.
84. Троицкая В.В. и соавт. Гиперлейкоцитоз, профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство / под ред. Е. Н. Паровичниковой, Г. М. Галстяна. М.: Практика, 2024. С. 35-57
85. Камельских Д.В. и соавт. Трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов у взрослых пациентов с гематологическими заболеваниями. // Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Под редакцией Е.Н. Паровичниковой, Г.М. Галстяна. ИД «Практика». 2024. Р. 387–407.
86. Shackleton L. et al. Hairy Cell Leukemia Masquerading as Pancytopenia in Pregnancy Case Rep Haematol 2019 Aug 21;2019:3238168
87. Kreitman R. et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. Clin Cancer Res. 2013 Dec 15;19(24):6873-81.

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 Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
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 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 «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского профессионального общества онкогематологов, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
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 «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
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

общества онкогематологов, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

7. **Пивник Александр Васильевич**, д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний 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 общества онкогематологов
9. **Джулякян Унан Левонович**, к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"
10. **Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
11. **Иванов Сергей Анатольевич**, профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
12. **Хайлова Жанна Владимировна**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
13. **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
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или

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

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 при волосатоклеточном лейкозе

Инфекционные осложнения у пациентов с ВКЛ характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса. Высокая частота развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с ВКЛ (от 10 до 30%; выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте заболевания, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии), 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. Так пациентам с ВКЛ с наличием нейтропении и/или эпизодов пневмоцистной пневмонии (в том числе, в анамнезе) проводится профилактика пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** по 480 мг 2 р/сут (препарат может применяться в период цитостатической терапии и в течение всего периода нейтропении; одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* [50, 70]. Также пациентам с ВКЛ с наличием нейтропении и/или эпизодов грибковой инфекции (в том числе, в анамнезе - острый или хронический диссеминированный кандидоз, мукомикоз или инвазивный аспергиллез) проводится противогрибковая профилактика и терапия - назначение препарата, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза, обычно один препарат из следующих – флуконазол** (по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь); пациентам с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию - каспофунгин** (по 50 мг в сутки внутривенно); микафунгин** (50 мг в сутки в сутки внутривенно, с возможным увеличением дозы до 100 мг в сутки); при наличии в анамнезе инвазивного аспергиллеза обычно применяют один препарат из следующих – вориконазол** (по 200 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно); позаконазол** (суспензия, по 200 мг 3 раза в сутки внутрь); итраконазол (суспензия, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь); при наличии в анамнезе мукомикоза – позаконазол** (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь [51, 52, 70].

Пациентам с ВКЛ с наличием нейтропении и/или эпизодов вирусной инфекции (в том числе, в анамнезе) проводится профилактика вирусных инфекций - например, ацикловир** (внутривенно 250 мг/м² или 5 мг/кг каждые 12 часов); ацикловир** (таблетки по 400 мг х 2 раза); валацикловир (таблетки по 500 мг х 2 раза); фамцикловир (таблетки по 500 мг 2 раза). Обычно противовирусную профилактику применяют в течение специфической терапии и после нее до восстановления нейтрофилов более 1,0 – 1,5 х10⁹/л; перевод с пероральной на внутривенную форму проводят у пациентов с мукозитом [53,54, 70].

Таблица А3.1.1 Алгоритм диагностических исследований у больных с волосатоклеточным лейкозом и инфекциями.

Показания	Исследование	
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, впервые возникшая	Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена)	
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 5 дней и лейкопения	Повторное микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность 1 раз в неделю Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на возбудитель диффициального клостридиоза (<i>Clostridium difficile</i>) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам; Исследование кала на наличие токсина клостридии диффициле (<i>Clostridium difficile</i>) КТ органов грудной полости (с исследованием легочной ткани в режиме высокого разрешения)	
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении	УЗИ органов брюшной полости (комплексное) Микробиологическое (культуральное) исследование крови на дрожжевые грибы (определение антигена <i>Candida</i> (маннан) и антител <i>Candida</i> (антиманнан)) КТ или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ	
Катетер-ассоциированная инфекция	Взятие одновременно крови из вены и из ЦВК для микробиологического исследования Положительная гемокультура из ЦВК получена раньше на 2 часа и более чем из вены – удаление ЦВК ввиду высокой вероятности его инфицирования	
Ожидаемая нейтропения (лейкопения) >10 дней	Определение антител к грибам рода аспергиллы (<i>Aspergillus</i> spp.) в крови (исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i>) 2 раза в неделю	

Стоматит	Получение мазков со слизистой оболочки ротоглотки (с последующим микроскопическим и молекулярно-биологическим исследованием на бактерии, вирусы, грибы, а также для выявления генов приобретенных карбапенемаз бактерий)	
Эзофагит	Эзофагогастродуоденоскопия (тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$) Исследование - соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия	
Некроз слизистой оболочки носового хода	Мазок со слизистой оболочки носа	
Гайморит	Микробиологическое (культуральное) исследование гнояного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (исследование содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции)	
Симптомы инфекции мочевыводящих путей Лейкоцитурия	Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева (микробиологическое исследование мочи)	
Пневмония	КТ органов грудной полости (с исследованием легочной ткани в режиме высокого разрешения) Бронхо-альвеолярный лаваж Полное исследование жидкости БАЛ Цитологическое исследование лаважной жидкости Микроскопическое исследование лаважной жидкости Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы Микроскопическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на вирус гриппа (Influenza virus) Определение РНК коронавирусов 229Е, OC43, NL63, HKU1 (Human Coronavirus) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР Молекулярно-биологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Определение ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в	

	<p>бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР</p> <p>Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости, мокроты, эндотрахеального аспирата на <i>Pneumocystis jirovecii</i></p> <p>Определение ДНК <i>Pneumocystis jirovecii</i> в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование</p> <p>Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на иные возбудители</p> <p>Определение антител к грибам рода аспергиллы (<i>Aspergillus</i> spp.) в крови (исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i>)</p>	
<p>Симптомы менингита</p> <p>«Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении</p> <p>Обнаружение очага (очагов) в головном мозге</p>	<p>Спинномозговая пункция</p> <p>Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)</p> <p>Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы (и другие бактерии)</p> <p>Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус простого герпеса 1 и 2 типов (<i>Herpes simplex virus</i> types 1, 2)</p> <p>Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i>)</p> <p>Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус Эпштейна-Барра (<i>virus Epstein - Barr</i>)</p> <p>Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (<i>Varicella-Zoster virus</i>)</p> <p>Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на криптококк (<i>Cryptococcus neoformans</i>)</p> <p>Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на дрожжевые грибы</p> <p>Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на мицелиальные грибы</p> <p>Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на другие патогены (грибы, вирусы) по показаниям</p>	
Диарея	Исследование кала на наличие токсина клостридии диффициле (<i>Clostridium difficile</i>)	
Парапроктит Трещина в области прямой	Микроскопическое исследование отделяемого из прямой кишки (с молекулярно-биологическим	

кишки	исследованием на необходимые патогены)	
Образования (инфильтраты) на коже	Биопсия кожи Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи с применением иммуногистохимических методов Микробиологическое (культуральное) исследование биоптата кожи на дрожжевые грибы (а также бактерии, вирусы – по показаниям)	

Приложение А3.2. Сопроводительная терапия при введении ингибиторов CD20 (кластеров дифференцировки 20) при волосатоклеточном лейкозе.

Известно, что даже в полной клинико-гематологической ремиссии после лечения аналогами пуринов у больных ВКЛ сохраняется минимальный клон опухолевых клеток в костном мозге. В дальнейшем примерно у 25% больных ВКЛ при 5-летнем и у 40% больных ВКЛ при 10-летнем наблюдении регистрируется рецидив заболевания. Для лечения рефрактерного или рецидивирующего ВКЛ с середины 2000-х гг. используется сочетание аналогов пуринов с CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторами. В последнее десятилетие методы таргетного воздействия на опухолевые клетки при злокачественных новообразованиях крови показали свою высокую эффективность и были включены в многочисленные национальные рекомендации по лечению гемобластозов, как при рецидиве, так и в первой линии терапии.

Учитывая, что моноклональные антитела представлены белковой молекулой, способной вызывать нежелательные реакции, главным образом инфузионные, разработан алгоритм, позволяющий упразднить побочные явления, связанные с введением терапевтических моноклональных антител и конъюгатов антитело-лекарственное средство. Моноклональные антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство вызывают развитие широкого спектра побочных эффектов: от головной боли и сыпи до анафилаксии и токсидермии. Инфузионные реакции на введение моноклональных антител и конъюгатов антитело-лекарственное средство предположительно имеют в своей основе иммунные механизмы: массивное высвобождение цитокинов и IgE-опосредованные механизмы.

Для предупреждения развития инфузионных реакций непосредственно перед введением моноклональных антител и конъюгатов антитело-лекарственное средство рекомендовано проведение премедикации.

При возникновении инфузионных реакций: заложенность носа, кашель, аллергический ринит, озноб, першение в горле, одышка, тошнота, отек, изменение

артериального давления – любой степени тяжести, следует немедленно прекратить введение препарата и устранить возникшие симптомы путем введения глюкокортикоидов, кислорода, препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, антигистаминных средств системного действия, затем решить вопрос о возможности продолжения введения. При развитии тяжелых или трудно купируемых инфузионных реакций проводится осмотр врачом-анестезиологом-реаниматологом. При развитии анафилактического шока первым вводится эпинефрин** и инфузионная нагрузка с последующим введением дексаметазона** или преднизолона**.

A3.2.1. #Ритуксимаб [30, 31, 34, 75, 76, 82, 88]**

Применение #ритуксимаба** при ВКЛ позволяет усилить противоопухолевый эффект лечения, в том числе, в части случаев – с достижением МОБ-негативности.

Введение #ритуксимаба** может сопровождаться инфузионными реакциями, в основном это озноб, слабость, одышка, диспепсия, тошнота, сыпь, артериальная гипотензия или гипертензия, лихорадка, зуд, крапивница, тахикардия, что требует назначения стандартной премедикации (за 30 – 60 мин до инфузии вводят нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, антигистаминные средства системного действия, глюкокортикоиды), соблюдения тайминга введения препарата (раствор стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С); правил введения (внутривенно медленно с начальной скоростью первой инфузии 50 мг/ч, с последующей эскалацией на 50 мг/ч каждые 30 мин, до максимальной скорости 400 мг/ч) и назначения противоаллергической и противошоковой терапии при необходимости. Легкие или умеренные реакции могут быть устранены уменьшением скорости введения, которую можно вновь увеличить после исчезновения симптоматики. При подкожном введении последующих доз препарата у пациентов с затрудненным венозным доступом также проводится стандартная премедикация (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, антигистаминные средства системного действия, глюкокортикоиды). В связи с опасностью развития гипотензии рекомендуется отмена антигипертензивных средств за 12 ч до начала и на протяжении всего времени инфузии #ритуксимаба**.

A3.2.2. #Обинутузумаб [47-49]**

Применение #обинутузумаба** в связи с повышенным сродством к рецепторам CD20-клеток, может приводить к более глубокому противоопухолевому ответу, что обосновывает его применение при ВКЛ в случае резистентного течения заболевания или рецидивирующего течения с непродолжительными ремиссиями.

При введении #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 препаратами из группы анальгетиков (N02 по АТХ), антигистаминных средств системного действия (R06A по АТХ) и глюкокортикоидов (H02AB по АТХ); отменять прием антигипертензивных средств (C02 по АТХ) утром в день первой инфузии, а также поэтапно вводить дозу в 1 цикле.

При развитии инфузионной реакции следует временно приостановить инфузию, провести медикаментозную терапию осложнений, затем скорректировать скорость инфузии в зависимости от степени тяжести наблюдаемой реакции в соответствии.

При инфузии #обинутузумаба** возможно понижение артериального давления, в связи с чем лечение антигипертензивными средствами приостанавливают в течение 12 ч перед каждой инфузией, на протяжении каждой инфузии и в продолжение 1 ч после введения #обинутузумаба**.

Приложение А3.3. Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией (переливанием) компонентов донорской крови

Основным медицинским показанием к гемотрансфузиям у пациентов ВКЛ являются неадекватная оксигенация органов и тканей, геморрагические осложнения. Выбор конкретного вида компонента крови для гемотрансфузии (тип эритроцитосодержащего компонента крови, тип концентрата тромбоцитов, тип препарата плазмы) осуществляется лечащим врачом или врачом-трансфузиологом в соответствии с клинической ситуацией и на основании нормативных документов.

Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе АВ0, резус-принадлежности и К (по возможности – по антигенам эритроцитов С, с, Е, е, С^W). Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим: посттрансфузионные

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

Показания к переливанию ЭСК

- При ВКЛ с хронической анемией: при уровне гемоглобина $<60 - 80$ г/л.
- При ВКЛ с сепсисом, ишемической болезнью сердца (в том числе, инфарктом миокарда, стенокардией напряжения), миокардитом и другими кардиомиопатиями: при уровне гемоглобина – $<80 - 100$ г/л.
- При ВКЛ у пациента старше 60 лет: при уровне гемоглобина $<80 - 100$ г/л.
- При ВКЛ и беременности: рекомендованный уровень гемоглобина не менее 80 г/л.
- При ВКЛ с кровопотерей 15–30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях; гемоглобин ниже 70 – 90 г/л при активном кровотечении; гемоглобин <100 г/л при черепно-мозговой травме, субарахноидальном кровоизлиянии, хронической дыхательной недостаточности.

Трансфузии концентрата тромбоцитов

Пороговый уровень тромбоцитов для профилактической трансфузии концентрата тромбоцитов у пациентов с ВКЛ составляет $20-30 \times 10^9/\text{л}$ при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Профилактическая трансфузия концентрата тромбоцитов проводится у пациентов с ВКЛ при инвазивных медицинских манипуляциях (установка ЦВК, пункция, биопсия и др.) и количестве тромбоцитов менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$. У беременных пациенток с ВКЛ пороговый уровень тромбоцитов составляет $30-50 \times 10^9/\text{л}$. Кровотечение, выраженный или нарастающий геморрагический синдром при ВКЛ – прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с профилактической целью приведены в табл. А3.3.1.

Таблица А3.3.1. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
-----------	---	------------

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

* Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с лечебной целью.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. А3.3.2).

Таблица А3.3.2. Шкала кровотечений по ВОЗ

1 степень (не требует трансфузии)
Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта Петехии менее 2 мм

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

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 через 1 час и 18—24 ч после окончания трансфузии, а также показатели максимальной амплитуды на тромбоэластограмме. При возникновении рефрактерности к трансфузиям или наличия в анамнезе посттрансфузионных реакций и осложнений показан индивидуальный подбор тромбоцитов донора, применение плазмафереза.

Качество компонентов крови, применяемых при сопроводительной терапии гематологических пациентов

При показаниях 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 1×10^6 клеток.
- Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25—50 Гр).
- Ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов.
- После исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.

С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:

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

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация в соответствии с общими рекомендациями. Степень тяжести посттрансфузионных реакции и осложнений можно определить по соответствующей шкале (см. Приложение Г2.1).

Приложение А.3.4. Спленэктомия при ВКЛ

Показания к спленэктомии при ВКЛ определяются врачом-гематологом. Возможность и сроки выполнения оперативного вмешательства, мероприятия по подготовке к операции, тактика ведения больного до и после оперативного вмешательства определяются совместно врачом-гематологом, врачом-хирургом, врачом-анестезиологом-реаниматологом и врачом-трансфузиологом.

Выбор доступа для спленэктомии (лапароскопический или лапаротомный) в условиях комбинированного эндотрахеального наркоза определяется размерами селезенки, топографо-анатомическими соотношениями с другими органами, наличием выраженных сращений с окружающими органами и тканями. [58–65]. Во время спленэктомии выполняется краевая биопсия печени открытая, при наличии абдоминальной лимфаденопатии – биопсия лимфатического узла, возможно, другого доступного очага. Полученный материал направляется для выполнения цитологического, гистологического (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, в т. ч. с применением иммуногистохимических методов), микроскопического, при необходимости - микробиологического (культурального, бактериологического) исследований.

Глубокая тромбоцитопения менее $20 \times 10^9/\text{л}$ не является противопоказанием для выполнения спленэктомии. Количество переливаемых доз тромбоцитов зависит от показателей общего (клинического) анализа крови, наличия геморрагического синдрома и инфекционного процесса. Для обеспечения гемостаза достаточным является количество тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ [57, 58–60, 64]. Необходимо иметь запас гемотрансфузионных средств для применения в случае необходимости (эритроцитсодержащие среды, концентрат тромбоцитов, свежемороженая плазма); проводится предоперационная подготовка, в т. ч. назначение низкомолекулярного гепарина (В01АВ Группа гепарина) в профилактических дозах у пациентов с повышенным риском развития периоперационных тромботических осложнений; премедикация накануне операции по назначению врача-анестезиолога-реаниматолога.

Для обеспечения интраоперационного гемостаза проводится мониторинг основных параметров коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза), по возможности с одновременным использованием интегральных методов исследования системы гемостаза (тромбоэластография, тромбоэластометрия).

За час до начала оперативного вмешательства вводится антибактериальный препарат широкого спектра действия (например, цефазолин** 2 г ± метронидазол** 0,5 г, цефуросим** 1,5 г ± метронидазол** 0,5 г, Амоксициллин+[Клавулановая кислота]**

1,2 г, Амоксициллин+[Сульбактам] 3 г, #эртапенем** 1 г при колонизации резистентными микроорганизмами. При аллергии к бета-лактамам антибактериальным препаратам: пенициллинам: #клиндамицин** 0,9 г [67]. При операционной кровопотере более 1500 мл рекомендовано повторное введение антибактериального препарата системного действия. Далее антибактериальная терапия проводится только при выявлении инфекционных осложнений.

В после операционном периоде проводится ежедневное наблюдение совместно врачом-хирургом и врачом-гематологом. Обязательно наблюдение в условиях реанимационного отделения (палаты интенсивной терапии) в течение 2 часов после операции. Дальнейшее пребывание в реанимационном отделении зависит от возраста и соматического статуса пациента, объема кровопотери и наличия инфекционных осложнений. Рутинно проводится ранняя активизация пациента - через 2–4 часа разрешается сидеть и стоять у постели, при отсутствии диспепсических явлений разрешен прием жидкостей внутрь, возобновление питания через 12–24 часа после операции. В раннем послеоперационном периоде проводится контроль общего (клинического) анализа крови, коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) и, при необходимости, проведение профилактической антикоагулянтной/антиагрегантной терапии при наличии рисков тромботических осложнений (ожирение, гемобластозы, аутоиммунный гемолиз) – с учетом количества и темпа прироста показателей общего (клинического) анализа крови, выраженности геморрагического синдрома. Доза НМГ (B01AB Группа гепарина) рассчитывается в зависимости от массы тела. [57, 58, 60, 61, 64].

В случае гипертермии в послеоперационном периоде проводится обследование для исключения наиболее вероятных осложнений: послеоперационная пневмония, тромбоз вен портальной системы, поддиафрагмальный абсцесс и начало эмпирической противомикробной терапии с последующей коррекцией с учетом выявленных возбудителей и активностью против пневмококковой инфекции (см. Приложение А3.1) [59, 60, 67]. При послеоперационном тромбозе воротной вены проводится антикоагулянтная терапия для реканализации тромба [57, 58, 64]. При формировании кист поджелудочной железы или абсцессов брюшной полости проводится дренирование кист, абсцессов под контролем УЗИ [58, 60, 63].

Показания к началу специфической терапии гематологического заболевания определяется врачом-гематологом и начинается в сроки, установленные в соответствии с клиническими рекомендациями в зависимости от клинических показаний.

Приложение А3.5. Оценка эффективности лечения волосатоклеточного лейкоза

Эффект от лечения ВКЛ 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.

Оценка эффективности применения интерферонов или #вемурафениба** проводится не ранее чем через 8 нед. после начала лечения; 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 $1,0 - 1,5 \times 10^9/\text{л}$, лечение интерферонами альфа 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.

В настоящее время 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 $>120 \text{ г/л}$, нейтрофилов $>1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$;
- 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 $>1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $>100 \times 10^9$ /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 интерферонам 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).

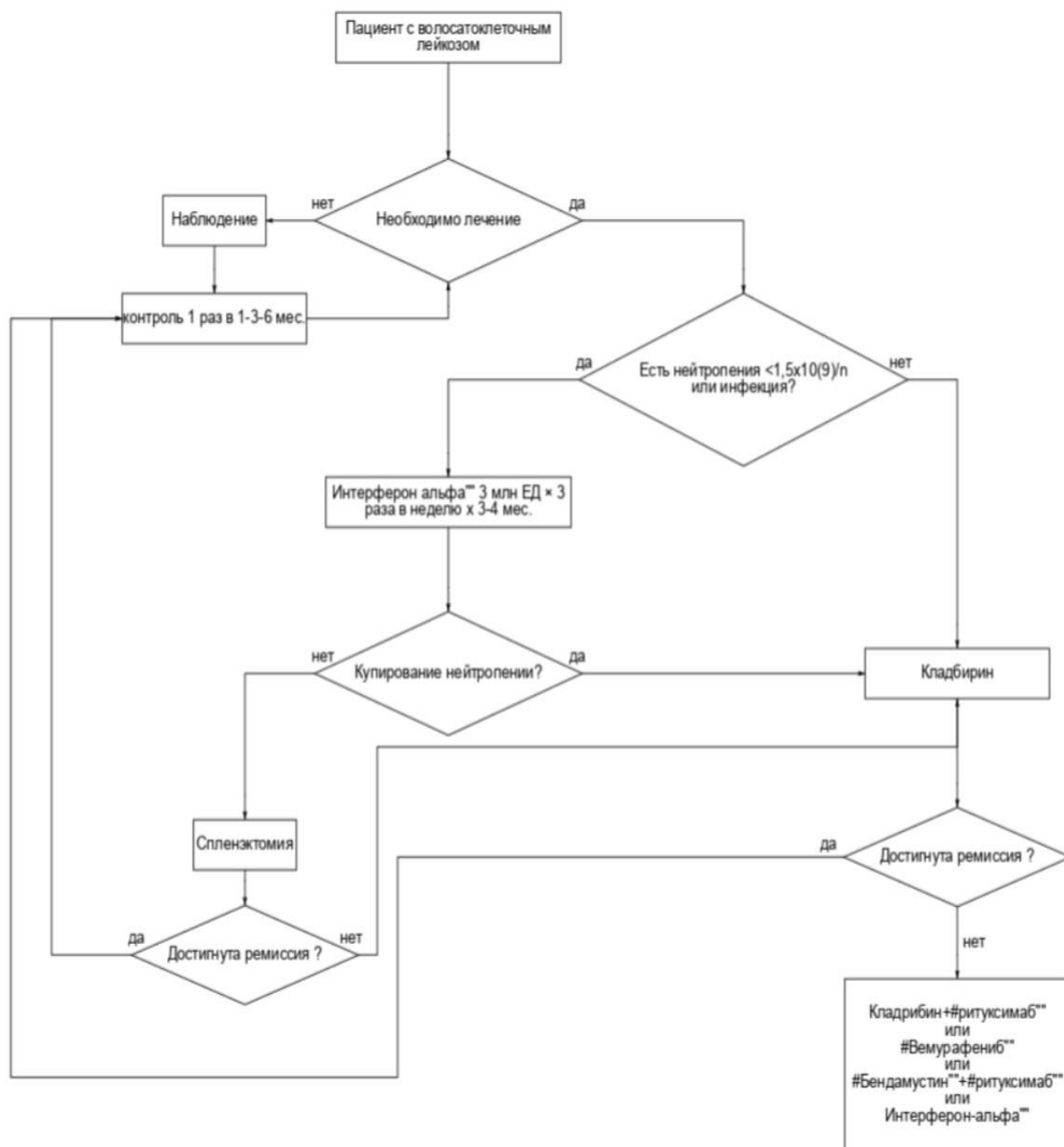
Критерии резистентности к терапии:

- уровень гемоглобина <120 г/л, количество нейтрофилов $<1,5 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов $<100 \times 10^9$ /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.

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 врача-гематолога, регулярно проводить анализ крови и оценивать размер селезенки. Это дает возможность вовремя увидеть начало рецидива болезни, еще до появления 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.

Приложения Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях **Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG**

Клиническая оценка общего состояния пациента с 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 Г2.1 Оценка степени тяжести посттрансфузионных реакций и осложнений

Оценка степени тяжести реакций и осложнений, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентов проводится в соответствии с приложением к Приказу № 1128н от 20.10.2020 «О порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентов, в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови».

Источник: сайт Минздрава России. Зарегистрирован 06.11.2020 № 60773. Номер опубликования: 0001202011060026. Дата опубликования: 06.11.2020

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Таблица Г2.1. Степень тяжести реакций и осложнений, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентов

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