



мост милосердия

межрегиональная общественная организация

mm-blood.ru

Пискунова И.С.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

ЛИМФОМА ИЗ МАЛЫХ ЛИМФОЦИТОВ



Межрегиональная Общественная Организация
помощи пациентам с гематологическими



mm-blood.ru
mmpatient.ru

Пискунова И.С.

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ
ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ)
ЛИМФОМА ИЗ МАЛЫХ ЛИМФОЦИТОВ (ЛМЛ)**

*Данная брошюра не претендует на полноту информации
и не преследует цель заменить консультацию
или лечение у медицинских специалистов.*

Москва
2025



ОБ АВТОРЕ



ПISКУНОВА Инга Самвеловна

Автор –
Пискунова Инга Самвеловна,
кандидат медицинских наук,
врач-гематолог
консультативного
гематологического
отделения по проведению
высокодозной химиотерапии
со стационаром дневного
пребывания, ФГУБ "НМИЦ
Гематологии" Минздрава
России.



ДОРОГОЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Данная брошюра является кратким руководством для пациентов с диагнозом ХЛЛ/ЛМЛ. В ней представлены современные данные о течении заболевания и его лечении. Подробно излагаются методы обследования, в том числе лабораторно-инструментальные, а также современные схемы терапии. Нашей целью является повышение уровня информированности пациентов и их родственников о ХЛЛ/ЛМЛ.



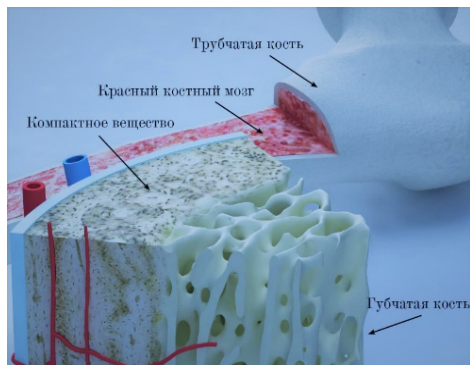
ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ДИАГНОСТИКА	9
МАРШРУТИЗАЦИЯ (КОГДА? К КОМУ? КУДА?)	12
РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ	13
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ	15
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	16
РОЛЬ ПЭТ/КТ	20
ПОКАЗАНИЯ К ТЕРАПИИ	22
ВИДЫ ТЕРАПИИ ПРИ ХЛЛ/ЛМЛ	25
ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ВИДОВ ТЕРАПИИ	30
ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	32
ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И ВАКЦИНАЦИЯ	33
РЕАБИЛИТАЦИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ОБРАЗ ЖИЗНИ	35
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
ХЛЛ/ЛМЛ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ	39



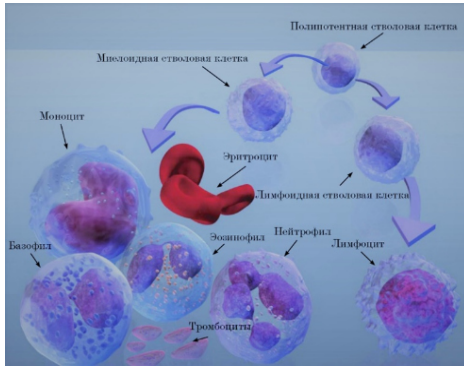
ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) - наиболее часто встречающееся онкогематологическое заболевание во всем мире. Средний возраст на момент установления диагноза в Российской Федерации составляет 68 лет, в США - 72 года. Мужчины болеют чаще, чем женщины. Благодаря широкой доступности лабораторной диагностики диагностика заболевания с каждым годом увеличивается, повышается доля впервые выявленных случаев на ранних стадиях, а также у лиц молодого возраста.



Все клетки крови образуются из стволовых клеток-предшественников в костном мозге и после созревания выходят в кровь. Лимфоциты являются разновидностью лейкоцитов и отвечают за иммунитет. Часть лимфоцитов заканчивает своё созревание в селезёнке

и лимфатических узлах. При ХЛЛ лимфоциты являются патологическими (моноклональными), т.е. происходят от одной клетки-предшественницы, которая мутировала (приобрела генетические повреждения). В норме лимфоциты являются поликлональными, т.е. имеют различные антигены.



ХЛЛ и ЛМЛ представляют собой одно и то же заболевание, при котором происходит накопление опухолевых В-лимфоцитов, отличие заключается в клинических проявлениях. Патологические лимфоциты при ХЛЛ накапливаются в крови, вследствие чего наблюдается значительное повышение их количества (лимфоцитоз) в процентном и в абсолютном значениях. При ЛМЛ патологические лимфоциты накапливаются в лимфатических узлах, селезенке и других органах, таким образом происходит увеличение их размеров и нарушение функций.

ХЛЛ и ЛМЛ представляют собой одно и то же заболевание, при котором происходит накопление опухолевых В-лимфоцитов, отличие заключается в клинических проявлениях. Патологические лимфоциты при ХЛЛ накапливаются в крови, вследствие чего наблюдается значительное повышение их количества (лимфоцитоз) в процентном и в абсолютном значениях. При ЛМЛ патологические лимфоциты накапливаются в лимфатических узлах, селезенке и других органах, таким образом происходит увеличение их размеров и нарушение функций.

Показатель	Референсные значения	Единицы измерения
Гемоглобин (HGB)	130,0-160,0	г/л
Эритроциты (RBC)	4,0-5,0	$10^{12}/л$
Гематокрит (HCT)	0,40-0,48	
Средний объем эритроцита (MCV)	80,0-100,0	fl
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	27,0-34,0	Pg
Средняя конц. гемоглобина в эритроците (MCHC)	300,0-380,0	г/л
Степень анизоцитоза эритроцитов	11,5-14,5	%
Тромбоциты (PLT)	180,0-320,0	$\times 10^9/л$
Фракция крупных тромбоцитов (P-LCR)	13,0-43,0	%
Средний объем тромбоцитов (MPV)	7,4-10,4	fl
Тромбокрит (PCT)	0,15-0,40	%
Лейкоциты (WBC)	4,0-10,0	$\times 10^9/л$
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	0-20	мм/ч

Подсчет лейкоцитарной формулы анализатором

Показатель	Референсные значения	Единицы измерения
Нейтрофилы	2,0-5,5	$\times 10^9/л$
Лимфоциты	1,2-3,0	$\times 10^9/л$
Моноциты	0,09-0,60	$\times 10^9/л$
Эозинофилы	0,02-0,30	$\times 10^9/л$
Базофилы	0,000-0,065	$\times 10^9/л$

Подсчет лейкоцитарной формулы морфологом

Показатель	Референсные значения	Единицы измерения
Нейтрофилы	47,0-72,0	%
Лимфоциты	19,0-37,0	%
Моноциты	3,0-11,0	%
Эозинофилы	0,5-5,0	%
Базофилы	0,0-1,0	%
Палочкоядерные, (п)	1,0-6,0	%
Сегментоядерные, (з)	0,5-5,0	%
Сегментоядерные, (н)	47,0-72,0	%
Пролимфоциты		%
Лимфоциты	19,0-37,0	%
Моноциты	3,0-11,0	%
Нормобласты на:100 WBC		%
Анизоцитоз	-	%



Справка: состояние кроветворной системы оценивается с помощью общего (клинического) анализа крови. Анализ включает в себя оценку таких параметров, как концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарную формулу. В лейкоцитарной формуле оценивается состав лейкоцитов в процентном и абсолютном значении. Среди лейкоцитов выделяют нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, моноциты и лимфоциты. Таким образом, повышение лимфоцитов (в лейкоцитарной формуле) приводит к повышению и общего числа лейкоцитов.

Лимфоциты отвечают за борьбу с инфекцией (формирование иммунитета). В норме повышение лимфоцитов (и как следствие, лейкоцитов) встречается при вирусных и воспалительных заболеваниях, и такое повышение носит временный характер. После выздоровления данные показатели возвращаются к нормальным значениям. При ХЛЛ лимфоцитоз и лейкоцитоз носят стойкий характер.

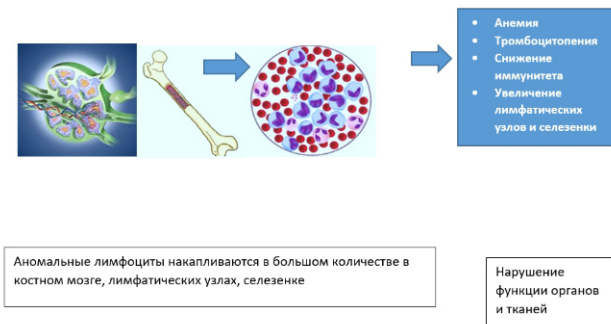
Причина возникновения заболевания не установлена. Существует комплекс факторов, которые могут привести к развитию заболевания, например: радиация, прием лекарственных препаратов, аутоиммунные болезни, частые вирусные инфекции, наследственность. Встречаются случаи заболевания ХЛЛ у родственников (например, заболевание было у родителя и впоследствии развилось у детей), таким образом, предрасположенность к заболеванию может передаваться по наследству.

Под воздействием факторов риска происходят мутации в клетках, которые приводят к сбою в процессе выработки и созревании лимфоцитов. Клетки начинают быстро делиться и не умирают. Лимфоциты в таком случае являются неполноценными и не могут выполнять защитную функцию. В первую очередь при ХЛЛ страдает иммунная си-



стема организма, поэтому пациенты находятся в группе высокого риска по развитию инфекционных заболеваний.

Еще одной негативной стороной развития заболевания является то, что, размножаясь в большом количестве в костном мозге, лимфоциты вытесняют другие ростки кроветворения. Это приводит к снижению выработки эритроцитов, тромбоцитов. Снижение эритроцитов, в свою очередь, сопровождается снижением гемоглобина (анемия), развитием анемического синдрома (общая слабость, утомляемость, головокружение, сердцебиение). Снижение тромбоцитов (тромбоцитопения) может осложниться геморрагическим синдромом (кровоточивостью десен, носовым кровотечением, появлением синяков на коже). ■





ДИАГНОСТИКА

Подозрение на ХЛЛ (предварительный диагноз) устанавливается при выявлении в крови повышения лейкоцитов и лимфоцитов, при условии, что данные изменения сохраняются в нескольких анализах крови, взятых с интервалом. Подтвердить патологический характер повышения лимфоцитов возможно с помощью иммунофенотипического анализа клеток крови (ИФТ).



ИФТ – лабораторный метод исследования, который позволяет отличить и выявить опухолевые В-лимфоциты на основе сопоставления морфологических и функциональных характеристик нормальных и патологических лимфоцитов. Исследование проводится методом проточной цитометрии с применением моноклональных антител к различным CD антигенам на поверхности клеток. Для исследования в лабораторию направляется пробирка с биоматериалом (кровь, костный мозг).

Диагноз ХЛЛ подтверждается при соблюдении двух критериев:

- *Повышение абсолютного количества лимфоцитов в крови $ци > 5 \times 10^9/л$*
- *Результат ИФТ, подтверждающий наличие опухолевых лимфоцитов (лимфоциты при ХЛЛ ярко экспрессируют на своей поверхности маркеры CD5+, CD23+, что не встречается на здоровых клетках).*



Справка: диагноз ХЛЛ должен быть установлен и подтвержден на основании ИФТ. Само по себе повышение лейкоцитов и лимфоцитов в крови не является диагнозом, так как такое повышение может быть в норме при инфекционно-воспалительных заболеваниях, а также при ряде других онкогематологических заболеваниях (например, лимфома из клеток мантии).

Лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) диагностируется на основании биопсии (хирургическое удаление, частичное или полное) увеличенного лимфатического узла, биопсии костного мозга или иного пораженного очага. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях полученного материала выявляется инфильтрация патологическими В-лимфоцитами, ярко экспрессирующими CD5, CD23.

Критерии диагноза ЛМЛ:

- абсолютное число лимфоцитов в крови менее $5 \times 10^9/\text{л}$
- наличие в биоптате опухоли патологических лимфоцитов, экспрессирующих CD5, CD23.

Лимфатические узлы – это скопления лимфоидной ткани по всему организму, которые отвечают за его защиту. Выделяют периферические лимфатические узлы (шейные, подмышечные, паховые) и висцеральные лимфатические узлы, расположенные вокруг внутренних органов. На биопсию чаще всего берут увеличенные периферические лимфатические узлы. Как правило, операцию можно выполнить амбулаторно, под местной анестезией. Если увеличены только висцеральные лимфатические узлы, в таком



случае диагностика более сложная, необходима госпитализация и операция под общим наркозом.

Селезенка – это непарный орган в организме, расположенный в левой подреберной области. Она отвечает за фильтрацию клеток крови и участвует в работе иммунной системы.



Справка: различие между ХЛЛ и ЛМЛ заключается в локализации патологических лимфоцитов на момент диагностики. При ХЛЛ основной резервуар – кровь, при ЛМЛ – лимфоузлы, селезенка и другие органы удалит рисунок. Важно подчеркнуть, ЛМЛ со временем может перейти в ХЛЛ, как только абсолютное число лимфоцитов в периферической крови составит более $5 \times 10^9/\text{л}$. Однако, терапевтическая стратегия при этом не меняется. ■





МАРШРУТИЗАЦИЯ (КОГДА? К КОМУ? КУДА?)



Первичным звеном в диагностике ХЛЛ/ЛМЛ чаще всего являются врачи-терапевты.

В редких случаях пациент попадает сразу к гематологу или онкологу. Если терапевт обнаружит у пациента изменения в анализах крови, увеличение лимфатических узлов, наличие специфических жалоб, пациент должен быть направлен на консультацию к гематологу/онкологу.



Справка: диагностировать ХЛЛ/ЛМЛ окончательно имеет право только врач-гематолог (онколог). Другими специалистами может быть установлен только предварительный диагноз. Обычно терапевты (врачи общей практики) сами направляют пациентов на консультацию к гематологу/онкологу по месту жительства. Если таких специалистов нет или у них отсутствует возможность лабораторной диагностики, пациент направляется в региональные и федеральные профильные медицинские учреждения. Пациенты могут обратиться на консультацию в профильные клиники самостоятельно. ■



РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХЛЛ/ЛМЛ

- Развернутый общий (клинический) анализ крови с определением концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы.
- Биохимический анализ крови, коагулограмма.
- Вирусологическое исследование крови (гепатит В, С).
- УЗИ лимфатических узлов (периферических, висцеральных).
- УЗИ органов брюшной полости с оценкой размеров печени, селезенки.
- КТ органов грудной клетки (или рентгенография).
- ИФТ
- Гистологическое и ИГХ исследование лимфатического узла, трепанобиопсия костного мозга при подозрении на ЛМЛ.

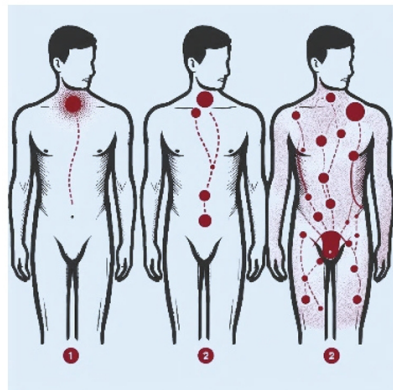
После обследования и установления диагноза врач определяет стадию заболевания. Стадирование служит ориентиром для определения показаний к терапии.

При ХЛЛ выделяют три стадии заболевания по классификации Binet:

Стадия А.	Лечение
гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 ⁹ /л, поражено <3 лимфатических областей	не требуется
Стадия В.	
гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 ⁹ /л, поражено >3 лимфатических областей.	?
Стадия С.	
гемоглобин <100 г/л или кол-во тромбоцитов <100 × 10 ⁹ /л	да

Стадия А не требует лечения. При стадии В решении о начале терапии принимается в зависимости от состояния пациента. При стадии С лечение требуется всегда.

Стадирование при ЛМЛ проводится по результатам обследования в зависимости от объема поражения/количества вовлеченных в болезнь лимфатических узлов и органов (по классификации для стадирования лимфом Ann -Arbor). ■





КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

При начальной стадии заболевание может протекать бессимптомно и выявиться случайно при скрининговом анализе крови, обследовании по поводу предстоящего оперативного вмешательства или другого заболевания. Подозрение на ХЛЛ/ЛМЛ возникает при повышении лейкоцитов и лимфоцитов в крови и/или увеличении лимфатических узлов. Важно отметить, что при ХЛЛ лимфоцитарный лейкоцитоз (повышение лейкоцитов за счет лимфоцитов) носит стойкий характер. Стойкость подтверждается в серии анализов, взятых с временным интервалом (через неделю, месяц).

Когда болезнь прогрессирует, у пациентов могут появиться такие симптомы, как общая слабость, утомляемость, недомогание, повышение температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$ в течении более 2 недель без признаков инфекции, повышенное потоотделение в ночное время, похудание. Наряду с этим могут появиться такие симптомы, как увеличение лимфатических узлов, тяжесть и боль в левой подреберной области (при увеличении селезенки).

Для лучшего понимания течения ХЛЛ/ЛМЛ можно разделить на два периода. Первый период – когда есть заболевание, но нет его симптомов, изменения минимальные (стабилизация). Второй период прогрессии заболевания, когда появляются симптомы, и их изменения носят выраженный характер. Время периода стабилизации или прогрессии зависит от молекулярно-генетических особенностей заболевания, которые легли в основу прогностических факторов. У каждого пациента они могут различаться. При благоприятных прогностических факторах пациенты могут находиться в стабильном состоянии на протяжении многих лет (десятилетий). При неблагоприятных – быстрее может наступить пиковый период, прогрессирование заболевания. ■



ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

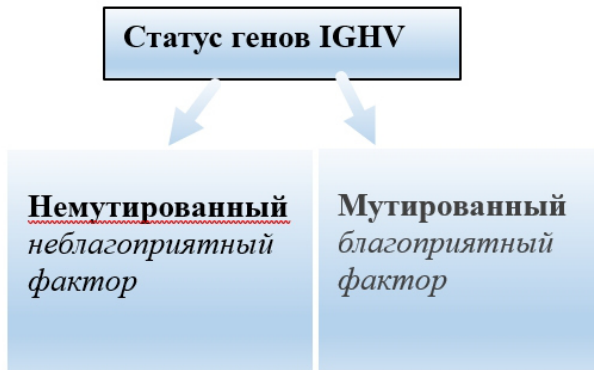
Прогностические факторы помогают предсказать вероятный исход заболевания, в том числе и подсказать ответ на терапию. При ряде молекулярно-генетических нарушений стандартные подходы к лечению могут быть неэффективны. Поэтому важно проведение диагностики таких факторов.

Мутационный статус генов IGHV. Анализ проводится в молекулярной лаборатории. Для исследования чаще всего забирают периферическую кровь пациента (при условии, что в крови повышены лейкоциты и лимфоциты), реже материалом для исследования может быть костный мозг (например, при ЛМЛ).

Выделяют два типа мутации:

- *Немутированный тип* – клетки ХЛЛ развиваются из молодых предшественников В-лимфоцитов, которые являются неактивированными, то есть не имели контакт с антигеном (вирусы, бактерии и пр.)
- *Мутированный тип* – клетки ХЛЛ развиваются из зрелых, активированных В-лимфоцитов (которые имели контакт с антигеном).

Многочисленные международные и российские исследования показали важную прогностическую роль мутационного статуса. При немутированном типе течение заболевания менее благоприятное, прогрессия заболевания происходит быстрее. Мутированный вариант ХЛЛ характеризуется более благоприятным течением.



Цитогенетическое исследование. Один из современных методов исследования, который позволяет выявить генетические перестройки в клетках. Для проведения исследования в лабораторию направляется периферическая кровь пациента (при условии, что в анализе крови есть повышение лейкоцитов и лимфоцитов), костный мозг, отпечатки лимфатического узла или другого очага опухоли.




При ХЛЛ выявляются следующие наиболее характерные генетические нарушения:

- *Делеция del (17p13) (делеция 17 хромосомы).* Делеция - потеря участка хромосомы. У пациентов с del (17p13) отмечается быстрое прогрессирование заболевания, неудовлетворительный и непродолжительный ответ на иммунохимиотерапевтическое лечение. При выявлении данной патологии пациентам предпочтительно проводить лечение с применением новых молекулярных препаратов.

- *Делеция del (11q23) (делеция 11 хромосомы)*. У пациентов, являющихся носителями данной патологии, чаще выявляется множественное и выраженное увеличение всех лимфатических узлов, быстрое прогрессирование заболевания.
- *Трисомия 12 хромосомы* (наличие дополнительной хромосомы 12). Прогностическая значимость трисомии 12 остается предметом дискуссий. Доказано более частые аутоиммунные осложнения у пациентов.
- *Делеция del (13q14) (делеция 13 хромосомы)*. Наиболее часто встречающаяся перестройка у пациентов с ХЛЛ, примерно в 55% всех случаев. Характеризуется доброкачественным течением заболевания.

Мутация гена TP53. В норме ген выполняет функцию блокатора образования злокачественных клеток в организме. При мутации гена происходит быстрый, неконтролируемый рост опухоли. Исследова-

Прогностические факторы при ХЛЛ/ЛМЛ

Мутационный статус генов IGHV	Цитогенетическое исследование	Молекулярное исследование
<ul style="list-style-type: none"> • Немутированный статус  • Мутированный статус  	<ul style="list-style-type: none"> • Делеция 17p13  • Делеция 11q  • Делеция del (13q14)  • Трисомия 12 хромосомы  	<ul style="list-style-type: none"> • мутация  • гена TP53
 Неблагоприятный фактор  Благоприятный фактор		

ние проводится в молекулярной лаборатории, материалом служит периферическая кровь, костный мозг, биоптат лимфатического узла или другого очага опухоли. При выявлении данной патологии стандартные курсы иммунохимиотерапии не эффективны, поэтому необходимо лечение с применением новых молекулярных препаратов.

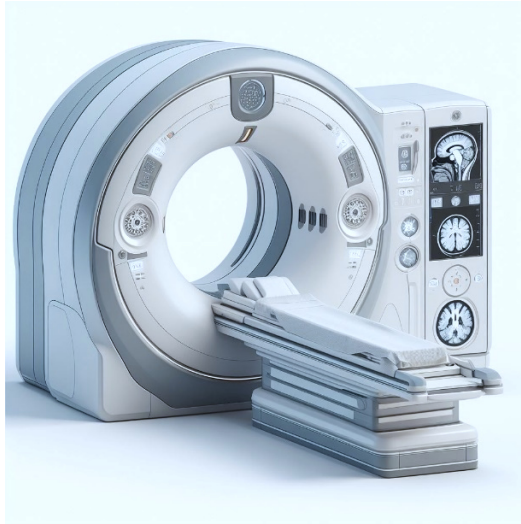


Справка: мутационный статус генов *IGHV* может быть исследован на любом этапе заболевания, поскольку статус не меняется. Цитогенетическое и молекулярное исследование необходимо проводить каждый раз перед необходимостью лечения, так как хромосомные нарушения могут появляться по мере прогрессирования заболевания. ■





РОЛЬ ПЭТ/КТ ПРИ ХЛЛ/ЛМЛ



ПЭТ/КТ – это современный метод диагностики, позволяющий выявить наличие злокачественной опухоли в организме. В основе исследования лежит применение специального радиофармпрепарата (чаще всего используют ^{18}F -фтордезоксиглюкозу), который вводят через вену. Препарат поглощается всеми клетками организма, но более активное накопление препарата происходит в опухолевых клетках, поэтому их будет хорошо видно при сканировании.

Данный метод исследования применяется при ХЛЛ/ЛМЛ, если есть подозрение на синдром Рихтера. Синдром Рихтера – это переход ХЛЛ/ЛМЛ в другой тип лимфомы (как правило, в диффузную крупноклеточную лимфому). Заподозрить синдром Рихтера можно тогда,

когда у пациента выявляется быстрый рост лимфатических узлов (чаще не симметричный), стремительная потеря веса, постоянная лихорадка без признаков инфекции.

При подозрении на развитие синдрома Рихтера результат ПЭТ/КТ дает ценную информацию. У пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ при проведении ПЭТ/КТ почти всегда можно увидеть накопление радиофармпрепарата в лимфатических узлах, при этом оно будет минимальным. При синдроме Рихтера эта степень накопления будет более интенсивна. Таким образом, данные проведенного исследования служат ориентиром для врача в возможности развития синдрома Рихтера. Окончательно установить диагноз позволит только биопсия наиболее активно накапливающего радиофармпрепарат лимфатического узла.



***Справка:** ПЭТ/КТ является лишь ориентиром при подозрении на трансформацию. Синдром Рихтера необходимо доказать гистологическим исследованием. При подтверждении трансформации в синдром Рихтера лечение приводится по другим протоколам. ■*





ПОКАЗАНИЯ К ТЕРАПИИ

Важно отметить, что назначение специальных диагностических исследований для установления диагноза и стадирования заболевания, определение показаний и выбор терапии осуществляется только врачом-гематологом/онкологом.



Лечение ХЛЛ/ЛМЛ необходимо начинать при появлении признаков прогрессирования заболевания, к которым относят:

- Анемия (гемоглобин <100 г/л) и/или тромбоцитопения (тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л), обусловленные инфильтрацией костного мозга (при большом повышении лимфоцитов в костном мозге подавляются другие ростки кроветворения, что приводит к сниженной выработке тромбоцитов и эритроцитов).

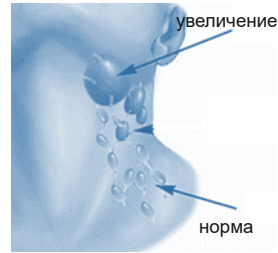


Справка: снижение гемоглобина характеризует анемический синдром – общая слабость, головокружение, шум в ушах. Снижение гемоглобина ниже 70 г/л потенциально

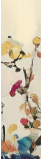


опасно для жизни, в особенности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Снижение тромбоцитов может вызвать геморрагический синдром – носовое и десневое кровотечение, спонтанные синяки, мелкую геморрагическую сыпь на коже. Крайне опасно снижение тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$: при таких показателях может развиться кровоизлияние во внутренние органы.

- Увеличение селезенки (≥ 6 см ниже реберной дуги), прогрессирующее или вызывающее клинические симптомы (болевой синдром, сдавление органов). Увеличение селезенки может определить врач при осмотре и пальпации, а также УЗИ диагностика.
- Существенное увеличение лимфатических узлов (≥ 10 см в наибольшем диаметре), прогрессирующее увеличение лимфатических узлов или такое их увеличение, которое может сдавливать органы и ткани, вызывать болевой синдром.
- Прогрессирующий лимфоцитоз (время удвоения лимфоцитов (абсолютное значение) в течение < 6 месяцев).
- Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения (вырабатываются антитела к собственным эритроцитам и тромбоцитам), которые не поддаются терапии гормонами.
- В-симптомы или симптомы опухолевой интоксикации (≥ 1 из следующих симптомов или признаков):
 - Непреднамеренное снижение массы тела на $\geq 10\%$ в течение 6 месяцев
 - Значительная утомляемость



- Повышение температуры тела более 38 С в течение ≥ 2 недель без признаков инфекции
- Ночная потливость в течение ≥ 1 месяца без признаков инфекции



Справка: если есть один или более из вышеописанных признаков активности заболевания, необходимо начать лечение. При ХЛЛ/ЛМЛ обычно не требуется немедленного начала лечения. Как правило, есть время пройти дообследование и подготовку к терапии.

При выявлении показаний для проведения терапии лечащим врачом могут быть назначены дополнительные обследования, которые позволят подобрать оптимальный вариант терапии для каждого пациента. Универсальных подходов к выбору терапии не существует. Он зависит от молекулярно-генетических особенностей (поэтому рекомендуется перед лечением выполнить цитогенетическое исследование), от наличия сопутствующих заболеваний, состояния пациента. ■





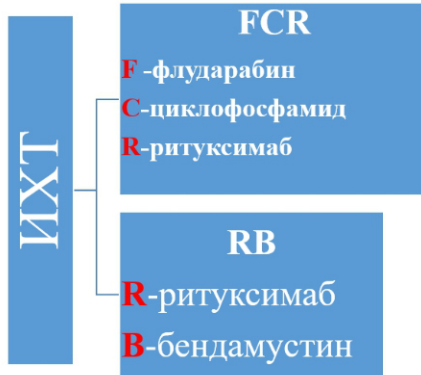
ВИДЫ ТЕРАПИИ ПРИ ХЛЛ/ЛМЛ

Химиотерапия. Метод лечения, при котором вводятся специальные химические вещества, обладающие токсическим эффектом на опухолевые клетки. В зависимости от ситуации можно проводить лечение одним препаратом или использовать комбинацию из нескольких лекарственных средств. В настоящее время данный метод лечения при ХЛЛ/ЛМЛ применяется редко, чаще используют комбинированную терапию (химиопрепараты + иммунный препарат). Для некоторых пациентов, например, пожилых, с множественными сопутствующими заболеваниями, применимо лечение химиопрепаратом хлорамбуцил.

Иммунотерапия. При данном виде лечения используют синтетические (генно-инженерные) моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену (мишень на поверхности нормальных и опухолевых В-лимфоцитов). Чаще всего используют такие препараты как ритуксимаб, обинутузумаб. Лекарства вводятся внутривенно, длительно, на протяжении 4-6 часов. Такой режим введения обусловлен тем, что при быстром введении может возникнуть аллергическая реакция, так как препараты содержат чужеродный белок. Аллергическая реакция может быть выражена в виде повышения температуры тела, появления сыпи, озноба, потери сознания, поэтому до введения проводится профилактика осложнений противоаллергическими и гормональными препаратами.

Иммунохимиотерапия (ИХТ) Наиболее доступный и часто встречающийся вид лечения при ХЛЛ/ЛМЛ. Метод основан на применении комбинации химиопрепаратов и иммунных препаратов. Самыми распространенными схемами лечения являются два основных протокола:

- FCR (флударабин+циклофосфамид+ритуксимаб)
- RB (ритуксимаб + бендамустин).



Режим введения препаратов трехдневный или двухдневный (1,2,3 дни введения, следующий курс через 21 день при восстановлении показателей крови). Обычно проводится от 4 до 6 курсов лечения.

Таргетная терапия. Метод лечения, при котором применяют препараты, блокирующие специфические молекулы и рецепторы, которые участвуют в росте и распространении опухолевых клеток. Данная терапия действует избирательно, уничтожает только опухолевые клетки. В настоящее время разработаны лекарственные средства, которые блокируют опухоль с разными точками приложения.

Выделяют следующие группы:

- Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (акалабрутиниб, ибрутиниб);
- Ингибитор белка BCL2 (венетоклакс).

Данные препараты выпускаются в виде капсул, принимаются внутрь и могут быть использованы в виде монотерапии или в комбинации с ритуксимабом, обинутузумабом или химиопрепаратами. Одним из ограничивающих фактором повсеместного назначения данных препаратов является их высокая стоимость.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона блокируют тирозинкиназный путь передачи сигнала в клетке, таким образом приостанавливая деление опухолевых клеток. Исследования показали увеличение продолжительности и качества жизни пациентов. Терапия данными препаратами не ограничена по времени, назначается на постоянной основе до прогрессии заболевания или появления нежелательных явлений. Следует отметить, что препараты не приводят к излечению от заболевания, речь идет об контроле над заболеванием и регрессе симптомов заболевания. Длительные перерывы в приеме препаратов не допустимы в связи с быстрым возвратом симптомов заболевания. Наиболее изученным является препарат I поколения ибрутиниб (срок наблюдения более 8 лет). Наряду с высокой эффективностью препарата, были накоплены данные об осложнениях. Наиболее значимые из них - эпизоды повышения давления, случаи нарушения ритма сердца, а также частая головная боль и появление синяков на коже. Поэтому важно находиться под наблюдением не только врача гематолога, но и кардиолога. Препарат II поколения акалабрутиниб является более модернизированной молекулой и вызывает меньше побочных явлений. Оба препарата обладают схожей противоопухолевой эффективностью при ХЛЛ. Особенностью терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона является повышение лейкоцитов и лимфоцитов от исходного значения, что часто пугает пациентов и вводит их в заблуждение по поводу эффективности. Данный эффект является ожидаемым и достигает своего пика к 4-й неделе терапии. У большинства пациентов лейкоциты и лимфоциты снижаются до нормальных значений к 8–12 месяцев терапии.

Также целесообразно во время приема препарата ведение дневника самонаблюдения, записи информации о своем состоянии и тщательное взаимодействие со своим лечащим врачом.

Ингибитор белка BCL-2 (участвует в передаче сигнала в клетке) венетоклакс назначается в комбинации с моноклональными антителами в течение 12 или 24 месяцев. Препарат показал высокую эффективность в терапии ХЛЛ и хорошую переносимость. Наиболее частые осложнения на фоне приема препарата связаны со снижением показателей крови, частыми инфекциями.

Таргетная терапия показана, прежде всего, пациентам с неблагоприятными факторами риска, в тех случаях, когда обнаружена делеция 17 хромосомы и/или мутация гена TP53.

Трансплантация костного мозга. Пересадка костного мозга – введение в человеческий организм здоровых кроветворных клеток, чтобы заменить поврежденные стволовые клетки. Чаще стволовые клетки берут не из костного мозга, а из крови. Поэтому процедуру называют трансплантацией стволовых клеток крови. При ХЛЛ/ЛМЛ применяют аллогенную трансплантацию, то есть для пересадки используют донорский костный мозг (стволовые клетки). Ввиду многочисленных осложнений, некоторые из которых являются летальными, применение данного метода лечения ограничено. В РФ трансплантация для пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ применяется у молодых пациентов с неблагоприятными факторами риска, когда потенциальная польза выше риска осложнений.

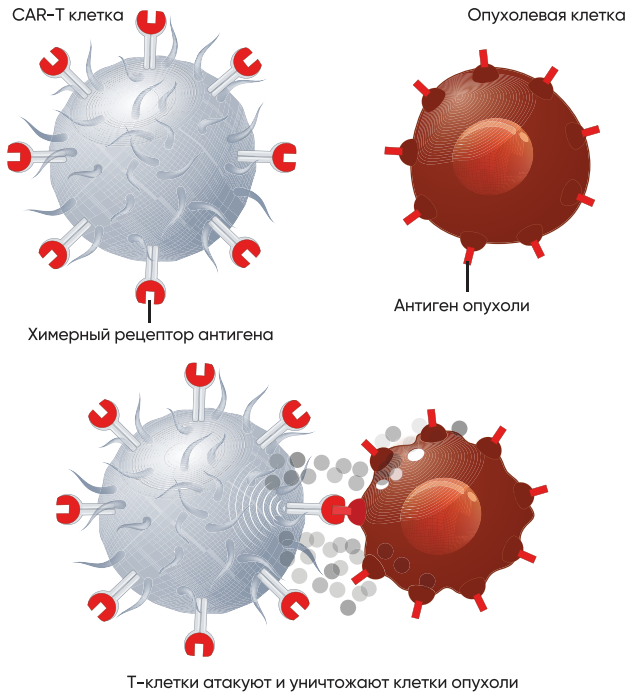
CAR-T терапия

CAR-T-клетки — это Т-клетки, которые были генетически модифицированы в лабораторных условиях для того, чтобы связываться с антигенами на раковых клетках и уничтожать их. Т-клетки берутся (извлекаются) из крови пациента, далее они направляются в лаборато-

рию, где к ним добавляется новый ген. Этот процесс называют генетической модификацией. Новый ген помогает им находить и уничтожать клетки ХЛЛ. В настоящее время CAR-T проходит клинические испытания во многих странах, результаты вполне оптимистичные. В ходе исследований у 95% пациентов с ХЛЛ был получен ответ на терапию CAR-T. У 86% удалось достигнуть ремиссию заболевания. Наиболее активно данный вид терапии при ХЛЛ применяют в Китае, США, странах Европы.



Справка: вышеописанные варианты лечения одинаково применяются при ХЛЛ и ЛМЛ. ■





ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ВИДОВ ТЕРАПИИ

Основные доступные методы лечения ХЛЛ направлены на подавление симптомов заболевания (нормализация параметров крови, уменьшение размеров лимфатических узлов и селезенки), то есть речь идет о достижении улучшения, стабилизации заболевания. В то же время аллогенная трансплантация стволовых клеток и CAR-T терапия могут привести к излечению от ХЛЛ.

Любой метод лечения, помимо ожидаемого положительного противоопухолевого эффекта, обладает и рядом побочных (нежелательных) явлений.

Перед началом терапии каждый пациент должен пройти всестороннее обследование и консультацию у специалистов (кардиолог, гинеколог, эндокринолог) для оценки всех рисков во время лечения и профилактики осложнений.

При иммунохимиотерапии основные нежелательные последствия связаны с лекарственной токсичностью (тошнота, рвота, температурная реакция, влияние на сердечно-сосудистую систему), с развитием иммунодефицита, аллергической реакцией. Вследствие подавления иммунитета возникает высокий риск развития инфекционных осложнений (воспаление легких, бронхит, цистит и другие инфекции). Химиотерапия является фактором риска развития вторых опухолей. К преимуществам данного вида терапии можно отнести: доступность, высокую эффективность, возможность лечения в условиях дневного стационара.

Для профилактики осложнений применяют противорвотные, ряд противовирусных и антибактериальных препаратов, противоаллергические средства. Пациенты на фоне проводимой специфической

терапии могут продолжать лечение других имеющихся хронических заболеваний.

Таргетная терапия обладает рядом преимуществ: прием препаратов в виде капсул, амбулаторный режим лечения, сохранение качества и привычного образа жизни. Таргетные препараты также обладают токсическими эффектами, которые чаще всего проявляются в виде снижения показателей крови (могут привести к выраженному уменьшению уровня лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина), рядом других нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (для некоторых препаратов). Относительным недостатком является высокая стоимость лекарственных средств, ограничивающая их доступность. ■





ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Если пациенту с ХЛЛ специфическая терапия не показана или же пациент прошел курс лечения, ему рекомендуется динамическое наблюдение у гематолога/онколога, которое включает регулярные обследования:

- общий анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы 1 раз в 3 месяца или чаще по усмотрению врача;
- УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости 1 раз в 6 месяцев или чаще по усмотрению врача;
- Посещение врача 1 раз в 3-6 месяцев, но не менее 1 раза в год в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента. ■





ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И ВАКЦИНАЦИЯ ПРИ ХЛЛ

Инфекционные осложнения являются основной причиной смерти пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, которые находятся в группе риска из-за дефекта иммунной системы и подавления иммунитета (иммуносупрессии) на фоне проводимого лечения. Большинство инфекций у больных ХЛЛ/ЛМЛ, получающих лечение с включением химиопрепаратов, имеет бактериальное происхождение. Однако 2019 год ознаменовался еще более грозной инфекцией для всего человечества и для пациентов ХЛЛ. Накопленный опыт борьбы с COVID-19 показал более высокий риск летального исхода у этой категории пациентов. По данным одного из исследований, из 941 пациента с инфекцией COVID-19 – 42% заболели во время динамического наблюдения, 58% заболели во время прохождения лечения по поводу ХЛЛ. Результаты данного исследования показали, что у 236 (25%) пациентов было диагностировано тяжелое течение заболевания, смертность составила 27 %. У нелеченых пациентов с ХЛЛ риск смерти был ниже, шансы на выживание выше, чем у тех, кто заболел COVID-19 во время терапии или у недавно закончивших лечение. Таким образом, в эпоху пандемии стратегия динамического наблюдения для пациентов с ХЛЛ является более правильной и безопасной, лечение должно быть назначено строго в соответствии с показаниями.

Рекомендуется следовать всем мерам профилактики COVID-19 инфекции. Целесообразно минимизировать сроки пребывания в стационаре, рассмотреть возможность проведения противоопухолевого лечения с использованием таблетированных препаратов.

Особо важную роль приобретает вакцинация от COVID-19. Особенностью пациентов ХЛЛ, которым было проведено лечение моноклональными анти-CD20 антителами (ритуксимаб, обинутумаб),

является отсутствие выработки антител после вакцинации в большинстве случаев. Поэтому вакцинироваться целесообразно перед началом лечения, особенно если планируется введение моноклональных антител.

Допускаются вакцинации от других инфекций при ХЛЛ:

- от пневмококковой инфекции,
- от вируса гриппа.



Справка: «ЖИВЫЕ» ВАКЦИНЫ ПРОТИВОПОКАЗАНО вводить пациентам с ХЛЛ (например, от туберкулеза, полиомиелита, оспы и др.). ■





РЕАБИЛИТАЦИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ОБРАЗ ЖИЗНИ

Специальных методов реабилитации не существует.

Реабилитация и поддержка пациентов должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и психологические моменты адаптации пациента к нормальной жизни с полученным диагнозом. Кроме медицинской помощи, которая в том числе заключается в полноценном разъяснении лечащим врачом медицинских аспектов, немаловажно участие специалистов-психологов. Программа реабилитации после проведённого лечения разрабатывается индивидуально, в зависимости от появившихся осложнений лекарственной терапии.

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

Рекомендуется диспансерное наблюдение у гематолога/онколога, проведение регулярных плановых обследований, в том числе из-за повышенного риска развития вторых опухолей, и ведение здорового образа жизни.

Психологическая поддержка

ХЛЛ – это, как правило, медленно развивающаяся опухоль, которая во многих случаях даже не требует лечения. Однако диагноз вызывает сильное чувство тревоги, и не все пациенты могут принять и научиться жить с этим диагнозом. У многих остаётся недопонимание, когда диагноз установлен, но лечение не требуется. Некоторые прибегают к

поиску нетрадиционных методов лечения в надежде приостановить развитие заболевания.

В процессе помощи и адаптации к заболеванию большую роль играет информация. Необходимо задавать врачу все волнующие вопросы и не стесняться уточнять детали. Существуют группы поддержки, общественные организации и сайты для пациентов с ХЛЛ. Важную роль играет общение с друзьями, поддержка семьи, особенно у пожилых пациентов, которым трудно заботиться о себе.

Альтернативная медицина

Ни одно из средств альтернативной медицины не излечивает от ХЛЛ. Крайне не рекомендуется экспериментировать с различными нетрадиционными методами, так как это может привести к прогрессии заболевания.

Общеукрепляющая терапия может воздействовать положительно – это умеренная физическая нагрузка, медитация, различные техники расслабления, йога, оздоровительное плавание.

Различные жидкости, таблетки и тому подобное, которые якобы стимулируют иммунную систему или обладают прямым противораковым действием не имеют научно доказанного положительного влияния на лечение ХЛЛ. Кроме того, не исключено их вредное воздействие на заболевание.

Из-за предрасположенности к различным инфекционным заболеваниям и ослабленного иммунитета, необходимо избегать контактов с больными людьми. ■



КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель таких исследований – оценка эффективности и безопасности нового лекарственного препарата или расширение показаний к применению уже известного лекарственного средства, а также регистрация нового лекарственного препарата на территории данной страны. Все клинические исследования строго регламентируются правилами Надлежащей клинической практики и Хельсинской декларации, получают одобрение этического комитета. Исследования проводятся только с согласия пациента, после его ознакомления со всеми аспектами исследования. В обязанности пациента входят частые визиты к врачу исследовательского центра, ведение дневников приема препарата, заполнение электронных опросников, визиты строго в регламентированные сроки. Для многих пациентов участие в исследовании является хорошей возможностью получить доступ к инновационным препаратам и высококвалифицированную медицинскую помощь.

Существуют несколько стадий (фаз) клинического исследования:

- Фаза I – первые испытания лекарственного средства на людях, обычно на здоровых добровольцах.
- Фаза II – оцениваются эффективность и безопасность препарата у пациентов с конкретным заболеванием, в том числе и с включением группы пациентов, принимающих плацебо.
- Фаза III – лекарственное средство испытывается на больших группах пациентов (от сотен до тысяч участников исследования) различного возраста; исследова-

ние проводится в многочисленных научно-исследовательских центрах одной или нескольких стран.

- Фаза IV – проводится уже после того, как лекарственный препарат получил Регистрационное удостоверение и внедрен в клиническую практику, цель – дополнительное изучение профиля безопасности, у пациентов особых категорий, расширение показаний.

В РФ клинические исследования проводятся в профильных гематологических/онкологических учреждениях и отделениях. Чаще всего врачи сами инициируют поиск подходящего пациента. Однако существуют ресурсы, где пациенты самостоятельно могут найти информацию об исследовании и могут связаться с врачами при желании участвовать.



***Справка:** в настоящее время происходит большой прогресс в сфере молекулярной терапии ХЛЛ. Постоянно появляются новые препараты, изучаются их комбинации со стандартными методами лечения. Многие препараты показали свое преимущество и высокую эффективность перед другими существующими. Клинические исследования (особенно III и IV фазы) являются хорошим шансом получить более современный, передовой вид лечения. ■*





ХЛЛ/ЛМЛ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ

Чаще всего заболевание выявляется у пациентов старше 65 лет и около 5% в возрасте от 30 до 40 лет. В моей практике самому молодому пациенту, которому был установлен диагноз ХЛЛ/ЛМЛ, было 28 лет. Подходы к терапии у молодых пациентов иные. Главная цель – излечение. Доказано, что у пациентов молодого возраста течение заболевания более агрессивное. Учитывая, что молодые пациенты сохраняют, т.е. не имеют тяжелых хронических заболеваний, именно у них чаще применяется аллогенная трансплантация стволовых клеток. Принцип лечения сводится к достижению ремиссии заболевания после курсов иммунохимиотерапии или таргетной терапии затем обсуждение возможности проведения трансплантации стволовых клеток. Трансплантация сопряжена с высокими рисками, всегда нужно тщательно оценивать степень риска. В своей практике я наблюдаю молодую пациентку, которая находится в полной ремиссии после аллогенной трансплантации стволовых клеток более 6 лет.

Одним из важных медицинских аспектов у молодых пациентов является сохранение фертильности. У многих пациентов есть желание иметь детей, а терапия может привести к бесплодию. Во время лечения рекомендуется предохранение от беременности из-за высокого риска генетических нарушений и повреждений у плода. Существуют рекомендации по криоконсервированию (заморозка) половых клеток (ткани яичника, спермы, яйцеклеток) до лечения, что может позволить многим пациентам стать родителями в будущем. В России в настоящее время существует немало медицинских центров с доступными ценами, которые занимаются забором и хранением биологического материала (центры криоконсервации). ■



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надеемся, данная брошюра была для вас полезной и содержащаяся в ней информация поможет понять многие аспекты заболевания.

*И помните, что любой успех основывается
на сотрудничестве врача и пациента!*

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ «МОСТ МИЛОСЕРДИЯ»

МОО помощи пациентам с гематологическими заболеваниями «Мост Милосердия» оказывает юридическую, информационную поддержку пациентам с онкогематологическими заболеваниями, в том числе с множественной миеломой, занимается защитой их законных интересов и прав, созданием информационных порталов, ориентированных на больных с данным видом нозологий, проведением донорских акций по сбору цельной крови и рекрутингом потенциальных доноров в поддержку развития Российского национального регистра доноров костного мозга, проведением пациентских школ и вебинаров, задача которых: информирование пациентов об их заболевании, возможном возникновении осложнений, методах их предупреждения, о правах пациентов и способах их реализации. Большое внимание уделяется волонтерской работе в пропаганде донорства цельной крови, компонентов крови и костного мозга, подготовке и проведению донорских акций, пациентских школ, благотворительных концертов для больных с тяжелыми заболеваниями крови. МОО помощи пациентам с гематологическими заболеваниями «Мост Милосердия» является членом всемирной организации пациентов с лимфомой “Lymphoma Coalition”, организации, объединяющей пациентов Европы с лимфомой “Lymphoma Coalition Europe”, членом глобальной организации пациентов с миелодиспластическим синдромом “MDS-alliance”, членом европейской организации пациентов с множественной миеломой «Myeloma Patient Europe», членом организации пациентов с хроническим лимфолейкозом «CLL Society».

Информацию о правах пациентов вы найдете здесь:

https://mmpatient.ru/pacient_v_svoem_prave/

