

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «18» августа 2023 года
Протокол №187

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
C91.1	Хронический лимфоцитарный лейкоз

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2022 год).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АГ	-	артериальная гипертензия
АД	-	артериальное давление
АИГА	-	аутоиммунная гемолитическая анемия
АЛаТ	-	Аланинаминотрансфераза
АСаТ	-	Аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	-	вирус иммунодефицита человека
БТК	-	ингибиторы киназы Брутона
ВКЛ	-	волосатоклеточный лейкоз
ГСК	-	гемопоэтические стволовые клетки
ИФА	-	иммуноферментный анализ
КТ	-	компьютерная томография
ЛДГ	-	Лактатдегидрогеназа
ЛМЗ	-	лимфома маргинальной зоны
ЛМЛ	-	лимфома из малых лимфоцитов
МВЛ	-	моноклональный В-лимфоцитоз
МКЛ	-	мантийноклеточная лимфома
МРБ	-	минимальная резидуальная (остаточная) болезнь
МРТ	-	магнитно-резонансная томография
ОАК	-	общий анализ крови
ПККА	-	парциальная красно-клеточная аплазия

ПЛЛ	-	пролимфоцитарный лейкоз
ПХТ	-	Полихимиотерапия
ПЭТ	-	позитронно-эмиссионная томография
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
СОЭ	-	скорость оседания эритроцитов
ТКМ	-	трансплантация стволовых клеток костного мозга
ФВ	-	фракция выброса
ФГДС	-	Фиброгастродуоденоскопия
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ЭКГ	-	Электрокардиограмма
ХИТ	-	Химиоиммуноterapia
ХЛЛ	-	хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов
ЦМВ	-	Цитомегаловирус
ECOG	-	the Eastern Cooperative Oncology Group
FISH	-	флуоресцентная гибридизация in situ
IPI-CLL	-	Международный прогностический индекс для пациентов с ХЛЛ
HLA	-	система лейкоцитарных антигенов человека
IgVH	-	мутационный статус генов варибельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов
NCCN	-	National Comprehensive Cancer Network

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, гематологи, онкологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности [1]:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким

	риском систематической ошибки (++) или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или Мнение экспертов

1.7 Определение: Хронический лимфоцитарный лейкоз – опухолевое заболевание системы крови, характеризующееся пролиферацией и накоплением в крови, костном мозге и лимфоидных органах морфологически зрелых и иммунологически некомпетентных В-лимфоцитов, имеющих характерный иммунофенотип (CD19+/CD5+/ CD23+/CD20dim+/ CD79βdim+.) [1].

1.8 Классификация:

Таблица 1. Классификация стадий ХЛЛ по К. Rai. [2].

Стадия	Характеристика	Прогноз	Медиана выживаемости
0	Только лимфоцитоз более 15×10^9 /л в крови, более 40 % в костном мозге	Хороший	Такая же, как в популяции
I	Лимфоцитоз + увеличение лимфатических узлов	Промежуточный	9 лет
II	Лимфоцитоз + спленомегалия и/или гепатомегалия независимо от увеличения лимфатических узлов	Промежуточный	6 лет
III	Лимфоцитоз + гемоглобин менее 100 г/л независимо от увеличения лимфатических узлов и органов	Плохой	1,5 года
IV	Лимфоцитоз + тромбоциты менее 100×10^9 /л независимо от наличия анемии, увеличения лимфатических узлов и органов	Плохой	1,5 года

Таблица 2. Классификация стадий ХЛЛ по J. Binet [2].

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости
A	Гемоглобин более 100 г/л, тромбоцитов более $100 \cdot 10^9$ /л, увеличение лимфатических узлов в 1—2 областях*	Такая же, как в популяции
B	Гемоглобин более 100 г/л, тромбоцитов более $100 \cdot 10^9$ /л, увеличение лимфатических узлов в трех и более областях	7 лет
C	Гемоглобин менее 100 г/л, тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9$ /л при любом количестве зон с увеличенными	2 года

	лимфатическими узлами и независимо от увеличения органов	
--	--	--

*- Классификация стадий по Binet основана на количестве вовлеченных областей лимфоузлов (определяется наличием лимфатических узлов диаметром ≥ 1 см) или органомегалией, а также наличием анемии или тромбоцитопении.

Области лимфатических узлов включают:

- Голова и шея, включая кольцо Пирогова — Вальдейера (это считается 1 областью, даже если увеличены ≥ 1 групп узлов).
- Подмышечные лимфоузлы (вовлечение лимфатических узлов обеих подмышечных впадин считается как 1 область).
- Паховые лимфатические узлы (увеличение с обеих сторон считается как 1 область).
- Пальпируемая селезенка.
- Пальпируемая печень (клинически увеличена).

Таблица 3. Международный прогностический индекс для пациентов с ХЛЛ (IPI-CLL) [3].

Показатель	Количество баллов	
Возраст более 65 лет	1	
Клиническая стадия по Binet В-С или по Rai I-IV	1	
Уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке более 3,5 мг/л (мкг/мл)	2	
Немутированные IgHV	2	
Делеция 17p (FISH) и/или мутации TP53 (секвенирование)	4	
Интерпретация		
Баллы IPI-CLL	Риск	5 летняя выживаемость
0-1	Низкий риск	93,2%
2-3	Промежуточный риск	79,3%
4-6	Высокий риск	63,3%
7-10	Очень высокий риск	23,3%

Расчет IPI-CLL можно провести с использованием калькулятора (<https://www.mdcalc.com/international-prognostic-index-chronic-lymphocytic-leukemia-cll-ipi>).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ.

Диагностические критерии [1-3]:

- Абсолютный моноклональный В-лимфоцитоз (лимфоциты $\geq 5 \times 10^9$ /л) в периферической крови не менее 3х месяцев;

- Цитологическая характеристика лимфоцитов периферической крови: малые узкоцитоплазменные лимфоциты с конденсированным хроматином ядра не содержащие нуклеолы.
- Подтверждение клональности В-лимфоцитов по легким цепям (λ или κ) и выявление абберантного иммунофенотипа (CD19+/CD5+/ CD23+/CD20dim+/CD79 β dim+) методом проточной цитометрии.
- При подтверждении диагноза хронического лимфолейкоза данными проточной цитометрии лимфоцитов периферической крови в цитологическом и гистологическом/иммуногистохимическом исследованиях костного мозга и лимфоузлов нет необходимости.

Жалобы и анамнез.

Клинические симптомы и признаки:

- У 30-50% больных отсутствуют симптомы заболевания, а поводом к обращению являются изменения в анализе крови, сделанном по другому поводу.
- Слабость (наиболее частый симптом независимо от наличия или отсутствия анемии).
- В-симптомы: лихорадка выше 38 °С более двух недель подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.
- Частые инфекции.
- Аутоиммунные нарушения: наиболее часто аутоиммунная гемолитическая анемия. Значительно реже, чем АИГА, развивается анемия, обусловленная парциальной красноклеточной аплазией и иммунная тромбоцитопения;

Физикальное обследование:

- Увеличение лимфатических узлов: по локализации - чаще шейные, над- и подключичные, подмышечные лимфатические узлы, тестоватой консистенции, мягкие, подвижные, не спаянные между собой и с окружающими тканями, безболезненные. Размеры лимфатических узлов могут изменяться в очень широких пределах - от 1,5-2,0 до 10-15 см в диаметре. Резкое увеличение лимфатических узлов какой-либо одной области для ХЛЛ нехарактерно. При осмотре рекомендуется осмотреть миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя пальпацию всех доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.
- Спленомегалия, гепатомегалия: У большинства больных селезенка увеличивается позже, чем появляется увеличение лимфатических узлов. Спленомегалия без увеличения лимфатических узлов нехарактерна для ХЛЛ и требует тщательной верификации диагноза. Увеличение печени наблюдается нечасто и обычно позже, чем увеличение селезенки.

Оценка общего состояния и коморбидности:

- При осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по ECOG (the Eastern Cooperative Oncology Group) (Приложение 1). Для оценки коморбидности - индекс коморбидности Charlson, хотя другие шкалы, которые также позволяют

идентифицировать пациентов как «fit / unfit» по состоянию здоровья, могут быть использованы (кумулятивный индекс коморбидности) [4].

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови – лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом ($\geq 5 \times 10^9$ /л лимфоцитов), в мазке крови - малые, зрелые лимфоциты с узким ободком цитоплазмы и плотным ядром с плохо различимыми ядрышками и частично агрегированным хроматином. Дополнительными чертами, ассоциированными с ХЛЛ, являются наличие клеток лейколиза или Боткина-Гумпрехта: глыбчатые, лишь чуть разрушенные ядра лимфоцитов с остатками нуклеол, которые образуются в процессе приготовления мазка. При гемолизе – повышение ретикулоцитов, уровень тромбоцитов и гемоглобина определяет стадии ХЛЛ.
- Иммунофенотипирование периферической крови: Подтверждение клональности В-лимфоцитов по легким цепям (λ или κ) и выявление абберантного иммунофенотипа (CD19+/CD5+/ CD23+/CD20dim+/ CD79 β dim+).
- FISH с лимфоцитами периферической крови для определения делеции в коротком плече хромосомы 17 [del(17p)], при отсутствии del(17p) проводится определение мутации гена TP53 [III, A] [3]- перед началом терапии для оценки прогноза и выбора терапии:
- мутационный статус генов варибельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgVH) – однократно, для оценки группы риска, прогноза лечения и выбора терапии (если не выполнялось ранее);
- бета2-микроглобулин- для определения группы риска
- ретикулоциты крови – с целью оценки иммунных осложнений, исключения гемолиза
- прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) – для уточнения аутоиммунного характера гемолиза.
- биохимическое исследование крови: АЛТ, АСАТ, билирубин с фракциями, креатинин, ЛДГ, мочевая кислота- для оценки состояния печени, почек, диагностики гиперурикемии
- определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА
- исследование на ВИЧ
- ПЦР на вирусные гепатиты В (качественно) – перед началом терапии ритуксимабом
- Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза используют – для оценки органомегалии у всех пациентов перед началом терапии, при оценке ремиссии через 2 месяца после завершения терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания.
- ПЭТ- для пациентов с доказанной или возможной трансформацией в синдром Рихтера

- Ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости- для оценки размеров лимфатических узлов, оценки состояния органов брюшной полости.
- FISH с лимфоцитами периферической крови для определения делеции в длинном плече хромосомы 13 (del (13q), трисомию хромосомы 12 и делеции в длинном плече хромосом 11 (del (11q) – для определения прогноза.
- Биопсия лимфатического узла с иммуногистохимическим исследованием показаны в случае, если диагноз ХЛЛ не подтвержден результатами иммунофенотипирования крови. В иммуногистохимическую панель рекомендуется включить CD3, CD5, CD10, CD0, CD23 и cyclin D1.

Объем дополнительных лабораторных и инструментальных исследований определяется гематологом в зависимости от этапа обследования и клинической картины.

2.1 Диагностический алгоритм:

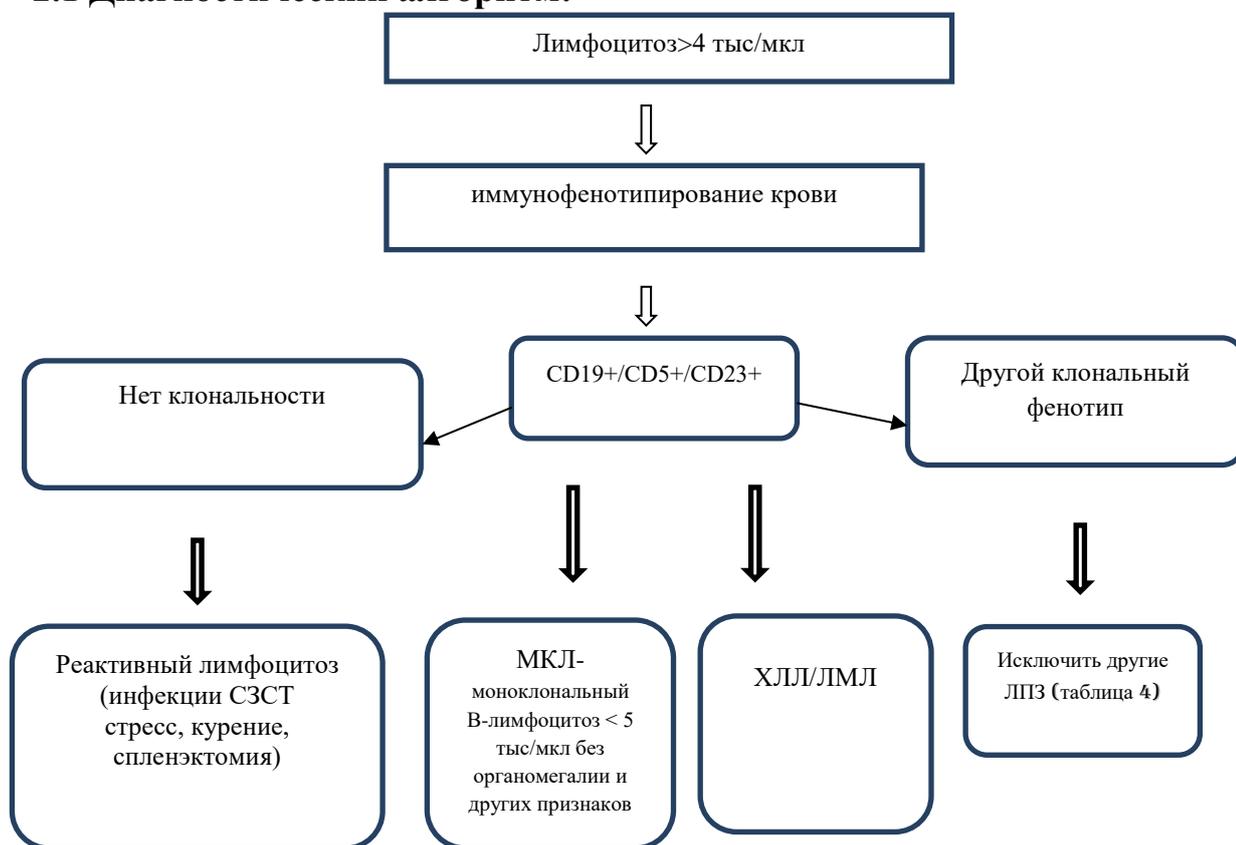


Рисунок 1. Алгоритм диагностики ХЛЛ

Показания для консультации специалистов:

- Хирург – определение показаний для хирургических вмешательств;
- Консультации узких специалистов - по показаниям

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований (таблица 4) [5]

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз	Лимфоцитоз в крови, характерный иммунофенотип (коэкспрессия CD5 и CD23)	ОАК, иммунофенотипирование	Клональный лимфоцитоз менее $5 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие симптомов
Лимфома из малых лимфоцитов	Лимфоцитоз в крови, характерный иммунофенотип (коэкспрессия CD5 и CD23)	ОАК, иммунофенотипирование крови, цитологическое исследование костного мозга, морфологическое исследование лимфоузла или биопсия других тканей с иммуногистохимическим исследованием	Клональный лимфоцитоз в крови менее $5 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лимфоцитоза в костном мозге, морфологически-малые узкоцитоплазматные лимфоциты с комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. с характерным иммунофенотипом
Волосатоклеточный лейкоз [6]	Лимфоцитоз в крови, панцитопения, спленомегалия	Общий анализ крови, цитологическое, гистологическое исследование костного мозга, определение иммунофенотипа лимфоцитов крови или костного мозга методом проточной	Панцитопения, моноцитопения, наличие клеток с ворсинчатой цитоплазмой. При проточной цитометрии выявляются сильная экспрессия CD19, CD20, CD22, CD79a, отсутствие экспрессии CD5, CD10, CD23, CD43 и экспрессия типичных для ВКЛ CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD123, CD200.

		цитометрии, иммуногистохимическое исследование костного мозга или биоптата селезенки; Цитогенетика/FISH	Наличие мутации BRAFV600E
Лимфоплазмочитарная лимфома [7]	лимфоаденопатия, спленомегалия анемия, тромбоцитопения	Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи; миелограмма, иммунофенотипирование Цитологическое, гистологическое исследование биопсийного материала; иммуногистохимическое исследование,	Наличие моноклонального белка IgM в сыворотке по данным иммунофиксации (вне зависимости от уровня концентрации) Инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмочитоидными и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная) Экспрессия CD19+, CD20+, sIgM+. Отсутствие CD5 и CD23, высокое содержание slg и CD20, присутствие цитоплазматических иммуноглобулинов используются для дифференциальной диагностики с ХЛЛ.
Лимфома из клеток зоны мантии [8]	Лимофицитоз в крови, лимфоаденопатия, спленомегалия	Цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование биопсийного материала; Цитогенетика/FISH миелограмма, иммунофенотип	Гистология: малый лимфоцит, с ядром неправильной формы (расщепленные, зазубренные ядра) и средних размеров ободком бледной или слабобазофильной цитоплазмы. Хроматин ядра мелкоглыбчатый, в цитологических препаратах препаратах-отпечатках обычно встречаются

		ирование костного мозга	единичные клетки с ровным, «шагреным», мелкозернистым рисунком. В то же время в значительном числе случаев клетки опухоли могут соответствовать малым лимфоцитам. Характерный иммунофенотип: CD20+, CD5+/CD43+, Cyclin D1+, BCL-2+, CD3-, CD23- (редкие случаи могут экспрессировать CD10, CD23, BCL-6). Цитогенетические изменения характеризуются наличием транслокации t(11;14)(q13;q32)
Фолликулярная лимфома [9]	Лимофицитоз в крови, лимфоаденопатия, спленомегалия	Цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование биопсийного материала; Цитогенетика/FISH миелограмма, иммунофенотипирование костного мозга	Гистологическая картина лимфоузла характеризуется нодулярным или фолликулярным типом роста опухолевых клеток. Иммунофенотип: CD20+, CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+, CD3-, CD5-, CD23-/+ , cyclin D1-. В редких случаях может быть BCL-2-негативна. Наличие транслокации t(14;18)
Лимфома из клеток маргинальной зоны [10]	Лимофицитоз в крови, лимфоаденопатия, спленомегалия	Цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование биопсийного материала миелограмма, иммунофенотип	Гистологически ЛМЗ представляет собой В-клеточную лимфому с нодулярным, интрафолликулярным, маргинальным, диффузным, внутрисинусным типами роста. Клеточный состав полиморфный: встречаются клетки типа малых

		ирование костного мозга	лимфоцитов, центроцитоподобные, лимфоидные клетки с признаками плазмоцитарной дифференцировки, зрелые плазматические клетки, разрозненно расположенные крупные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов; при экстранодальной локализации нередко присутствуют скопления опухолевых клеток с морфологией моноцитоподобных В-клеток. Клетки несут В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a) и являются CD5 и CD10-негативными. Иммунофенотипические исследования обычно проводятся для подтверждения опухоли и исключения В-ХЛЛ (CD5+).
--	--	-------------------------	--

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

- На амбулаторном этапе около 30% пациентов с ХЛЛ и асимптоматичной стадией (Rai 0, Binet A) следует мониторировать без терапии до появления прогрессии или симптомов заболевания.
- Пациенты с промежуточным риском (стадии I и II) и высоким риском (стадии III и IV) в соответствии с измененной классификацией Rai или на стадии B или C по Binet обычно получают пользу от начала лечения, некоторые из этих пациентов (в частности, промежуточный риск Rai или стадия Binet B) могут контролироваться без терапии до тех пор, пока у них не появятся доказательства прогрессирующего или симптоматического заболевания (суммируемого как «активное заболевание»).
- Активное заболевание должно быть четко задокументировано для начала терапии. –должно быть одно из перечисленных показаний.

Показания к началу лечения [1,2].

В-симптомы определяются как наличие любого из перечисленных симптомов:

- немотивированная потеря веса $\geq 10\%$ в течение последних 6 месяцев;

- выраженная слабость (ECOG 2 балла и больше; не может работать или вести повседневную активность);
- повышение температуры 38.0°C в течение 2 и более недель без признаков инфекции;
- ночные поты ≥ 1 месяца без признаков инфекции;
- анемия и/или тромбоцитопения, обусловленные инфильтрацией костного мозга лейкемическими клетками (продвинутая стадия болезни: С по Binet, III—IV по Rai); однако у некоторых пациентов, уровень тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ остается стабильным в течение длительного времени; эта ситуация не требует автоматической интервенции;
- массивная лимфаденопатия (т.е. ≥ 10 см) или прогрессирующая или симптоматическая;
- массивная спленомегалия (т.е. ≥ 6 см ниже края ребера) или прогрессирующая или симптоматическая или спленомегалия;
- прогрессирующий лимфоцитоз с увеличением $\geq 50\%$ больше чем за 2 месяца или время удвоения абсолютного числа лимфоцитов в крови менее чем за 6 мес (только у пациентов с лимфоцитозом более $30 \times 10^9/\text{л}$); Факторы, способствующие лимфоцитозу (инфекции, стероиды) следует исключить;
- аутоиммунная гемолитическая анемия или тромбоцитопения, резистентные к стандартной терапии;
- экстранодальное вовлечение других органов, сопровождающееся наличием клиники или нарушением функции;

Показания к началу терапии необходимо оценивать критически. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секреции сами по себе не являются показаниями к лечению. Выявление маркеров отрицательного прогноза, в том числе делеции 17p и немутированного мутационного статуса IgVH генов HE является показанием к началу терапии. При аутоиммунных осложнениях (гемолитическая анемия, тромбоцитопения) если нет дополнительных показаний к началу терапии ХЛЛ, проводится лечение по протоколам лечения аутоиммунной гемолитической анемии и аутоиммунной тромбоцитопении.

Решение о второй и последующих линиях терапии:

- Само наличие рецидива не является критерием для возобновления терапии, пока заболевание не станет симптоматичным. Асимптоматичное увеличение количества лимфоцитов без других признаков прогрессии не являются показанием к терапии.
- Показания к терапии во второй и последующих линиях терапии такие же как и при назначении первой линии терапии. Но в тех случаях, когда не было достигнуто ответа после терапии первой линии со стороны первоначальных показаний к лечению, при условии, что показатели токсичности, связанные с лечением восстановились, целесообразно начать лечение второй линии, не дожидаясь явного прогрессирования заболевания.

- На амбулаторном уровне возможно наблюдение за пациентами, продолжающими программы химиотерапии, после аллогенной трансплантации костного мозга, пациент может продолжать прием иммуносупрессивных, таргетных и других препаратов под наблюдением гематолога, сопроводительная терапия, профилактика осложнений (вакцинация и др.).

3.1 Немедикаментозное лечение:

- Режим: общеохранительный;
- Диета: стол №15 (общая).

3.2 Медикаментозное лечение: На амбулаторном этапе возможно проведение следующих схем химиотерапии [30]:

- Монаотерапия ибрутинибом:

Ибрутиниб 420 мг/сут (3 x 140-мг в капсулах) 1 раз в сутки до прогрессирования или токсичности.

- Монаотерапия акалабрутинибом :

Акалабрутиниб 100 мг (1 капсула) 2 раза в день ежедневно.

- Монаотерапия венетоклаксом (амбулаторный прием начинается преимущественно с 5 недели терапии):

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

- Монаотерапия хлорамбуцилом:

Хлорамбуцил: 10 мг/м²/сут внутрь x 7 дней.

Либо : Хлорамбуцил 2 мг/сут ежедневно до курсовой дозы 300-350 мг, далее поддерживающая терапия 10-15 мг 1-2 раза в месяц.

Либо : Хлорамбуцил : 0,5 мг/кг в дни 1 и 15 каждые 28 дней в течение 6 циклов (Goede 2014).

Лечение осложнений проводится с учетом действующих протоколов диагностики и лечения

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [11]

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства	флударабин	внутри	A [11]
	хлорамбуцил	перорально	A[11]

Таргетные препараты	ибрутиниб	перорально	A[11]
	акалабрутиниб	перорально	A[11]
	венотоклакс	перорально	A[11]

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).*

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	Внутрь	B[11]

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

3.3 Хирургическое вмешательство: по показаниям – биопсия лимфоузла

3.4 Дальнейшее ведение:

- После окончания курсовой химиотерапии, а также в процессе непрерывной терапии пациенты находятся на динамическом учёте и наблюдаются у гематолога по месту жительства в течение всей жизни.
- Контрольное обследование проводится каждые 3-12 месяцев в зависимости от динамики заболевания, но не реже 1 раза в год. Контрольное исследование включает объективный осмотр пациента, включая осмотр и пальпацию лимфатических узлов, печени и селезенки, исследование общего анализа крови с тромбоцитами, УЗИ периферических лимфатических узлов, печени и селезенки 1 раз в год, по показаниям - чаще.

3.5 Индикаторы эффективности лечения.

Оценку ответа следует проводить как минимум через 2 месяца после достижения пациентом максимального ответа или согласно протоколу (в этом случае нет необходимости прерывать терапию для оценки ответа). Максимальный ответ может быть определен как фаза лечения, в которой никакого дополнительного улучшения не наблюдается в течение по крайней мере 2 месяцев терапии.

Оценка ответа на лечение* (Международная рабочая группа по ХЛЛ [1,11])

Параметр	Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессия заболевания	Стабилизация заболевания
Группа А				
Лимфоаденопатия	Не $\geq 1,5$ см**	Уменьшение $\geq 50\%$ (от исходного)	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного или от достигнутого ответа	Изменения размеров от -49% до +49%
Размеры печени и/или селезенки	Нормальные размеры печени; размеры селезенки < 13 см†	Уменьшение $\geq 50\%$ от исходного	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного или от достигнутого ответа	Изменения размеров от -49% до +49%
Конституциональные симптомы	Нет	Любые	Любые	Любые
Циркулирующие В-лимфоциты	Нормальные	Снижение $\geq 50\%$ от исходного	Повышение более $\geq 50\%$ от исходного	Изменения от -49% до +49%
Группа В				
Тромбоциты	$\geq 100 \times 10^9$ /л	$\geq 100 \times 10^9$ /л или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 50\%$ от исходного вторичного ХЛЛ?	Изменения от -49% до +49%
Гемоглобин	≥ 110 г/л (без трансфузий и без введения эритропоэтина)	≥ 110 г/л или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Уменьшение ≥ 20 г/л от исходного вторичного ХЛЛ?	Повышение < 110 г/л, или $< 50\%$ от исходного, или снижение < 20 г/л
Костный мозг	Нормоклеточный, нет В-клеток, нет В-лимф.узлов	Представлена В-клетками, или В-лимф.узлами, или не представлено	Повышение В-клеток $\geq 50\%$ при нескольких исследованиях	Нет изменений в КМ

Нейтрофилы без факторов роста	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или $>50\%$ выше исходного	-	-
--------------------------------------	---------------------------------	---	---	---

* Продолжительность ответа <6 месяцев не считается клинически значимой.

**Конгломерат л/у из 6 и более лимфатических узлов.

†Размер селезенки считается нормальным, если <13 см. Не существует твердо установленного международного консенсуса по размеру печени в норме; следовательно, размер печени следует оценивать путем визуализации и пальпации.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ.

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- Верификация диагноза и подбор терапии;
- Проведение курсов химиотерапии, таргетной терапии и иных видов лечения;
- Проведение биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии;
- Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- Контрольное обследование перед/после Алло-ТКМ.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- Соматически тяжелый пациент (ECOG ≥ 3 баллов):
 - Опухолевая интоксикация, синдром сдавление;
 - Тяжелой анемический/геморрагический синдром, требующий заместительной терапии;
 - Полиорганная недостаточность в следствии основного заболевания.
- Фебрильная нейтропения.

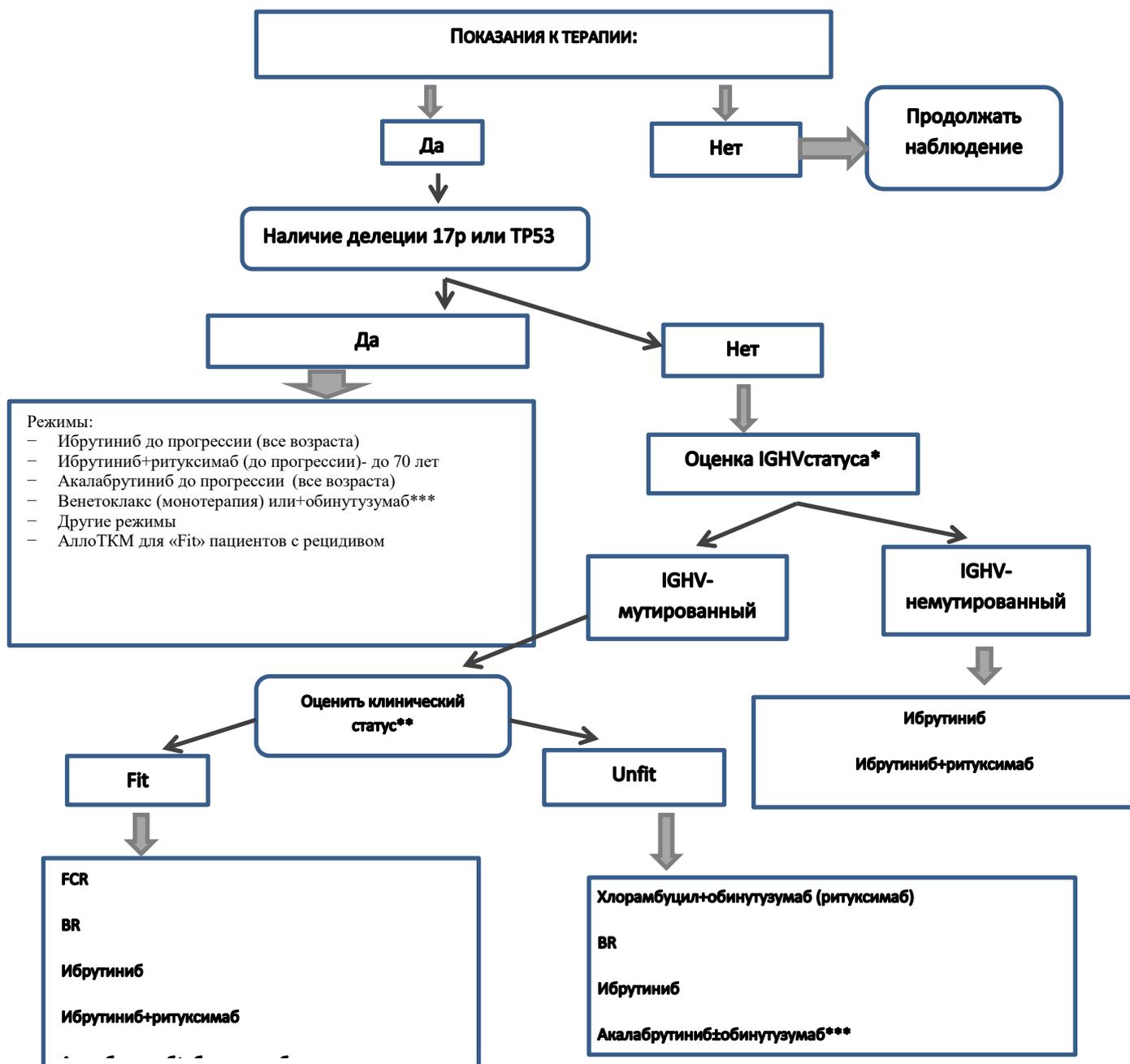
5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ.

Тактика лечения пациента определяется с учетом совокупного анализа следующих данных:

- наличия показаний к началу терапии.
- генетической стратификации риска.
- возраста и клинического статуса пациента (fit /unfit).
- ресурсов и доступности лекарственного препарата.
- согласия пациента на терапию.

По итогам полученных данных определяется выбор терапии в отношении конкретного пациента.

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента.
 Алгоритм терапии 1 линии у пациентов с ХЛЛ [12].



Примечания: *-при отсутствии исследования на IGHV в группе без делеции 17p/мутации TP53 алгоритм продолжить с определения клинического статуса;
 ** - клинический статус: Fit- пациенты моложе 65-70 лет, с хорошим соматическим статусом (по шкале ECOG<2), с с клиренсом креатинина 70 мл /мин или выше и индексом коморбидности по шкале оценки 6 или меньше Unfit- ослабленные пациенты со значительной коморбидностью или пациенты старше 65 и моложе со значительной коморбидностью;
 ***- при его отсутствии может быть рассмотрена замена ритуксимабом;
 ****- другие режимы приведены в таблице 1, 2.

5.2 Немедикаментозное лечение:

- Режим: общеохранительный;
- Диета: стол №15 (общий).

5.3 Медикаментозное лечение:

Первая линия терапии. Согласно алгоритму перед началом терапии необходимо провести исследование FISH на делецию 17p и мутацию TP53. В зависимости от результатов исследования пациентов можно разделить на 2 группы:

- группа с делецией 17p/TP53 мутацией
- группа без делеции 17p/TP53 мутации.

I). Группа с делецией 17p/TP53 мутацией (группа очень высокого риска) Перед 1 линией терапии мутация TP53 обнаружена у 5–10% пациентов, в 4% случаев делеция хромосомы 17p (FISH). Пациенты этой группы характеризуются значительно худшим ответом на стандартную терапию, меньшей продолжительностью ответа и меньшей общей выживаемостью пациентов [13]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (НСТ) может рассматриваться как вариант для более молодых / здоровых пациентов с рецидивом заболевания.

Рекомендуются препараты таргетной терапии:

- Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) [УД-III,А]:
 - Ибрутиниб, который назначается либо до прогрессии, либо до непереносимой токсичности (АП) [14, 15, 16]. Ибрутиниб может применяться как в монорежиме, так и в комбинации с ритуксимабом (преимущественно у молодых).
 - Акалабрутиниб [17, 18] имеет схожую эффективность с ибрутинибом [19], меньше риск кровотечения, фибрилляции предсердий и гипертонии. Наиболее частые побочные эффекты при приеме акалабрутиниба - головные боли и диарея.
- Венетоклакс [УД-III,А] в качестве непрерывной монотерапии или также ограниченной по времени терапии в сочетании с обинутузумабом будет предпочтительным вариантом у пациентов с сопутствующей патологией [20] (фибрилляция предсердий, умеренная почечная недостаточность, геморрагический синдром в анамнезе и др.), у пациентов, имеющих противопоказания/непереносимость ибрутиниба, или у пациентов, которые предпочитают иметь перерыв в терапии. В начале лечения имеется риск развития синдрома лизиса опухоли, который увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. Другие побочные эффекты включают усталость, сыпь, диарею и инфекции.

II). Группа без делеции 17p/TP53 мутации. В этой группе рекомендовано исследование IGHV и оценка пригодности пациента (fit или unfit). Распределение пациентов на «пригодность» определяется обычно решением врача. Рекомендуемые индексы коморбидности не имеют достаточной доказательной базы. Обычно при наличии одного из следующих показателей (CIRS > 6 [21]), клиренс креатинина (CrCl) <70 мл / мин, значительный печеночная

недостаточность (класс В или С по шкале Чайлд-Пью и ECOG 2 и выше [22]) пациенты считаются «unfit» («непригодными») для интенсивных курсов химиоиммунотерапии.

• **Пациенты с немутированнымIGHV (группа высокого риска).** В качестве опций первой линии терапии рекомендуется:

- ВТК-содержащие курсы в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом до прогрессии или
- Венетоклакс в сочетании обинутузумабом (в течение 1 года) [15,17,20].
- В определенных случаях (наличие противопоказаний к препаратам таргетной терапии, непереносимости, ограниченных ресурсах и др), возможно использование схем иммунохимиотерапии (см.Таблица 1)

• **Пациенты с мутированным статусомIGHV (группа стандартного риска).** У пациентов со статусом «Fit» могут применяться программы химиотерапии с достижением стойких и длительных ремиссий, схожих с результатами терапии таргетными препаратами. Программа FCR (Флударабин + Циклофосфамид + Ритуксимаб) является более эффективной [УД-I,A] [23], но и более токсичной по сравнению с BR (Бендамустин +Ритуксимаб) в этой группе. Они являются приемлемой альтернативой для более молодых пациентов с IGHV-мутированным ХЛЛ без del 17p и без мутации TP53, которые готовы пройти более интенсивную терапию с возможностью долгосрочного контроля заболевания без терапии.

• **Пациенты с мутированным статусомIGHV «Unfit»:** Рекомендуются назначение таргетных препаратов, в случае химиотерапии - менее токсичные курсы. Для этой группы рекомендована, в первую очередь, поддерживающая помощь, направленная на сохранение качества жизни, профилактику инфекций, трансфузионная поддержка компонентами крови.

При отсутствии возможности определенияIGHV выбор терапии осуществлять в зависимости от клинического статуса пациента (алгоритм 1) [24,25].

Рецидивы и резистентные ХЛЛ.

Рецидив определяется как признак прогрессирования заболевания у пациента, ранее достигшего критериев полной или частичной ремиссии в течение ≥ 6 месяцев.

Ранний рецидив - определяется как признак прогрессирования заболевания у пациентов с длительностью выживаемости без прогрессии меньше, чем медиана безрецидивной выживаемости в зависимости от режима химиотерапии:

- Прогрессирование в течение пяти-шести лет после первоначального лечения таргетной терапией (например, ибрутинибом, акалабрутинибом, венетоклаксом).
- Прогрессирование в течение двух-трех лет лечения FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб).
- Прогресс в течение одного года после лечения другими схемами химиоиммунотерапии.

Рефрактерность определяется как неудача лечения или как прогрессия в течение 6 месяцев после последней дозы терапии.

Многие пациенты с рецидивирующим, но бессимптомным ХЛЛ могут находиться под наблюдением без терапии в течение определенного периода времени.

Алгоритм терапии рецидивов /резистентных форм ХЛЛ представлен в Приложении 2.

Выбор терапии рецидива при ХЛЛ зависит от:

- вида терапии первой линии;
- ответа на терапию 1 линии (непереносимость или рецидив/рефрактерность);
- времени наступления рецидива;
- отсутствия/наличия del 17p/TP 53, мутационного статуса IGHV
- коморбидности пациента.

Перед началом повторной терапии рекомендуется исследование del 17p/мутации TP53, мутационного статуса IGHV (в случае, если не проводилось ранее), обследование с целью исключения перехода ХЛЛ в диффузную крупноклеточную лимфому или другие лимфомы. У пациентов с выявленной del 17p/мутации TP53, рекомендуемыми вариантами терапии являются:

- терапия ингибиторами Брутона: ибрутиниб или акалабрутиниб;
- венетоклакс-содержащие курсы.

Предшествующие курсы терапии.

Химиоиммунотерапия. Повторное лечение с помощью химиоиммунотерапии может рассматриваться как вариант для пациентов с IGHV-мутированным ХЛЛ и без делеции 17p или мутации TP53, у которых была длительная начальная ремиссия, соответствующей медиане безрецидивной выживаемости (например, > 6 лет после FCR). Средние значения выживаемости без прогрессии в зависимости от курса химиотерапии [26]:

- Флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR) - 77 месяцев;
- Флударабин плюс ритуксимаб (FR) - 42 месяца;
- Бендамустин плюс ритуксимаб (BR) - 34 месяца;
- Хлорамбуцил плюс ритуксимаб - 16 месяцев.

Химиоиммунотерапия не рекомендуется пациентам, которые:

- не ответили на предшествующую химиоиммунотерапию;
- ранний рецидив после предшествующей интенсивной химиоиммунотерапии с помощью FCR или BR;
- приобрели del17p/мутацию TP53;
- пациенты с существующими сопутствующими заболеваниями, которые рецидивировали после введения схемы, содержащей хлорамбуцил и анти-CD20;
- пациенты, которые достигли длительных ремиссий с помощью химиоиммунотерапии, но приобрели значимую коморбидность.

В этих группах пациентах препаратами выбора являются ингибиторы тирозинкиназы Брутона или венетоклакс-содержащие курсы. Выбор между препаратами таргетной терапией проводится на основе сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента.

В случае, если в качестве предшествующей терапии были:

- **Ингибиторы тирозинкиназы Брутона.** Выбор последующей линии терапии зависит от причины прекращения:

- Прогрессирование при приеме ингибитора ВТК. Препаратом выбора является венетоклакс [27], так как он имеет другой механизм действия (ингибирование BCL2). При прогрессировании на монотерапии ВТК в условиях ограниченной доступности может быть назначена комбинация CD20-моноклональных антител в сочетании с ВТК.

- Непереносимость ингибитора ВТК. Вариант терапии включает альтернативный ингибитор ВТК или терапию на основе венетоклакса с учетом сопутствующих заболеваний, предпочтений пациента и доступности препаратов.

- **Венетоклакс±CD20 моноклональные антитела.** Выбор последующей линии терапии зависит от времени рецидива:

- Ранний рецидив (течение пяти-шести лет после начального лечения венетоклаксом плюс обинутузумаб) терапией выбора является ингибитор ВТК (ибрутиниб или акалабрутиниб).

- Поздний рецидив: повторное лечение венетоклаксом плюс CD20-моноклональные антитела (обинутузумаб) или моноклональная терапия с ингибитором ВТК. Выбор делается на основе сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента.

Ингибиторы фосфоинозитид-3'-киназы (PI3K) дельта (PI3K) (иделалисиб) [28]¹ рекомендованы для пациентов с рецидивирующим / рефрактерным ХЛЛ, ранее получавших ингибиторы БТК и венетоклакс. Иделалисиб - пероральный препарат, применяемый в качестве непрерывной терапии, который показал активность у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ. Применение может быть ограничено токсичностью [29]. Могут наблюдаться летальные и / или серьезные токсические эффекты, включая оппортунистические инфекции, диарею или колит, кожные реакции и пневмонит.

Основные схемы терапии приведены в таблице 1,2.

Таблица 1. Основные схемы терапии ХЛЛ в различных клинических группах (УД-В) [2].

Группа пациентов	Первая линия терапии	Терапия при рецидиве/рефрактерности
Пациенты с del 17p/TP53	Предпочтительные режимы: Ибрутиниб Акалабрутиниб±обинутузумаб Венетоклакс+ обинутузумаб	Предпочтительные режимы: Ибрутиниб (категория 1); Акалабрутиниб (категория

¹ *В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.

	<p>Другие рекомендуемые режимы: Алемтузумаб± ритуксимаб; Высокие дозы Метилпреднизолона (HDMP)±Ритуксимаб</p>	<p>1); Венетоклак+ритуксимаб(категория 1); Венетоклак</p> <p>Другие рекомендуемые режимы: Алемтузумаб± ритуксимаб; Высокие дозы Метилпреднизолона (HDMP)±Ритуксимаб Иделалисиб*1 ±ритуксимаб Леналидомид ± ритуксимаб</p>
<p>Пациенты «Unfit» без del17p/TP53 (старше 65 лет или моложе со значительной коморбидностью)</p>	<p>Предпочтительные режимы: Ибрутиниб (категория 1) Акалабрутиниб±обинутузумаб (категория 1) Венетоклак+ обинутузумаб (категория 1)</p> <p>Другие рекомендуемые режимы: Бендамустин (70 мг/м² в 1 цикле с эскалацией до 90 мг/м² при переносимости) +Ритуксимаб (BR); Хлорамбуцил +Ритуксимаб; Высокие дозы Метилпреднизолона (HDMP)±Ритуксимаб (категория3); FCR lite Ибрутиниб+обинутузумаб (категория 2B) Хлорамбуцил (категория 3) Ритуксимаб (категория 3)</p>	<p>Предпочтительные режимы: Ибрутиниб (категория 1); Акалабрутиниб (категория 1); Венетоклак+ритуксимаб(категория 1);</p> <p>Другие рекомендуемые режимы: Хлорамбуцил +Ритуксимаб Иделизиб±ритуксимаб Леналидомид ± ритуксимаб; Венетоклак Бендамустин+ритуксимаб Высокие дозы Метилпреднизолона (HDMP)±Ритуксимаб Ритуксимаб</p>
<p>Пациенты «Fit» без del17p/TP53 моложе 65 лет и без значительной коморбиднос</p>	<p>Предпочтительные режимы: Ибрутиниб (категория 1) Акалабрутиниб±обинутузумаб (категория 1) Венетоклак+ обинутузумаб (категория 1)</p> <p>Другие рекомендуемые режимы: Бендамустин + антиCD20</p>	<p>Предпочтительные режимы: Акалабрутиниб Ибрутиниб; Венетоклак+ритуксимаб</p> <p>Другие рекомендуемые режимы:</p>

ти	антитела (ритуксимаб) Флударабин+Циклофосфамид+Ритуксимаб (FCR) Ибрутиниб+ритуксимаб (категория 2B) Флударабин+Ритуксимаб (FR) (категория3); Высокие дозы Метилпреднизолон (HDMP)±Ритуксимаб (категория3);	Бендамустин+Ритуксимаб (BR) Флударабин+Циклофосфамид+Ритуксимаб (FCR); Иделалисиб±ритуксимаб Леналидомид ± ритуксимаб Венетоклакс Высокие дозы Метилпреднизолон (HDMP)±Ритуксимаб Алемтузумаб± ритуксимаб; Высокие дозы Метилпреднизолон±Ритуксимаб
-----------	---	--

Таблица 2. Основные схемы терапии ХЛЛ (с указанием доз препаратов и режима терапии) [30].

Препараты	Режим введения
ВТК-ингибитор содержащие курсы	
Монотерапия ибрутинибом	420 мг/сут (3 x 140-мг в капсулах) 1 раз в сутки до прогрессирования или токсичности
Ибрутиниб + ритуксимаб Лечение возобновляется на 29 день, всего 6 циклов	- Ибрутиниб 420 мг/сут (три капсулы) внутрь, 1 раз в день, ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности - Ритуксимаб - 375 мг/м ² в 1-й день цикла 1, затем 500 мг/м ² в 1-й день (каждые 28 дней) циклов со 2 по 6 циклов
Ибрутиниб + BR	Ибрутиниб – 420 мг/сут (3 капсулы) внутрь 1 раз в день ежедневно в течение всего курса и далее (после завершения циклов BR) – до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. •#Бендамустин – 90 мг/м ² (70 мг\м ²) ¹ в/в кап., дни 2–3 цикла 1; дни 1, 2 циклов 2–6. •Ритуксимаб – 375 мг/м ² в/в кап., день 1 цикла 1; 500 мг/м ² в/в кап. или 1400 мг п/к, день 1 циклов 2–6. Лечение возобновляется на 29-й день., всего 6 циклов.
Монотерапия акалбрутинибом	Акалбрутиниб 100 мг (1 капсула) 2 раза в день ежедневно
Венетоклакс-содержащие курсы	
Монотерапия венетоклаксом	•Венетоклакс – 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), до прогрессирования или развития непереносимой

		токсичности.
Венетоклакс ритуксимаб	+	<ul style="list-style-type: none"> • Венетоклакс – 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), прием в течение 24 мес. начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом. • Ритуксимаб – 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетоклакса 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² в/в кап. или 1400 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений.
Венетоклакс обинутузумаб** [31]	+	<p>Обинутузумаб – Цикл 1: 100 мг в 1-й день, затем 900 мг во 2-й день (или 1000 мг в 1-й день), а затем 1000 мг еженедельно в 2 приема (8-й и 15-й дни); цикл лечения 28 дней (венетоклакс начат на 22-й день 1-го цикла).</p> <p>Циклы со 2 по 6: 1000 мг в 1-й день каждые 28 дней, 5 доз (продолжать прием венетоклакса до конца 12-го цикла).</p> <ul style="list-style-type: none"> • #Венетоклакс – 20 мг/сут, дни 22–28 цикла 1; 50 мг/сут дни 1–7 цикла 2; 100 мг/сут дни 8–14 цикла 2; 200 мг/сут дни 15–21 цикла 2; 400 мг/сут дни 22–28 цикла 2, далее 400 мг/сут в течение 12 мес.
Иделалисиб /Иделалисиб+Ритуксимаб[32]		<p>Хронический лимфолейкоз, рецидив: внутрь: 150 мг два раза в день перорально до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности/ <i>Пропущенные дозы:</i> Если доза пропущена менее чем на 6 часов, введите пропущенную дозу как можно скорее и введите следующую дозу в обычное время. Если > 6 часов, пропустите пропущенную дозу и возобновите терапию со следующей запланированной дозой.</p> <p>Ритуксимаб вводили внутривенно в дозе 375 мг/м² в 1-й день недели 0 и в дозе 500 мг/м² в 1-й день недель 2, 4, 6, 8, 12, 16 и 20, всего восемь инфузий.</p>
Химиоиммунотерапия		
Монотерапия хлорамбуцилом		<p>10 мг/м²/сут внутрь x 7 дней</p> <p>2 мг/сут ежедневно до курсовой дозы 300-350 мг, далее поддерживающая терапия 10-15 мг 1-2 раза в месяц</p> <p>Хлорамбуцил : 0,5 мг/кг в дни 1 и 15 каждые 28 дней в течение 6 циклов (Goede 2014).</p>
Хлорамбуцил- обинутузумаб [21] ²		<p>Хлорамбуцил : 0,5 мг/кг в дни 1 и 15 каждые 28 дней в течение 6 циклов (Goede 2014).</p> <p>Обинутузумаб: Цикл 1: 100 мг в 1-й день, затем 900 мг во 2-й день, а затем 1000 мг в неделю в 2 приема (8-й и 15-й</p>

	дни); цикл лечения 28 дней. Циклы со 2 по 6: 1000 мг в 1-й день каждые 28 дней, 5 доз.
Хлорамбуцил + Преднизолон 1 раз в 2 недели	-Хлорамбуцил 30 мг/м ² внутрь – 1 день -Преднизолон 80 мг внутрь 1-5 дни
Хлорамбуцил+ритуксимаб ² Лечение возобновляется на 29 день	-Хлорамбуцил 10 мг/м ² внутрь, дни 1 – 7 каждые 28 дней, в течение 6-12 циклов -Ритуксимаб [33] 1 цикл - 375 мг/м ² в/в кап., день 1, последующие циклы - 500 мг/м ² в/в кап., день 1 ИЛИ Хлорамбуцил (1 мг/кг на 28-дневный цикл в течение 8 циклов) плюс ритуксимаб (375 мг/м ² на первый курс и 500 мг/м ² на последующие циклы до 6-го цикла) [34]
Монотерапия бендамустином	100 мг/м ² в/в в течение 30 мин внутривенно: в дни 1 и 2 28-дневного цикла лечения (в качестве монотерапии) до 6 циклов (Knauf 2009; Knauf 2012).
Монотерапия ритуксимабом	375 мг/м ² в/в 1 раз в неделю №4, повторять каждые 6 месяцев x 4 курса
Бендамустин+Ритуксимаб (BR) [35] ² 1 раз в 4 недели X 6 курсов	-Бендамустин 90 мг/м ² (70 мг/м ²) ¹ в/в в течение 30 мин 1-2 дни 1 раз в месяц X 6 курсов -Ритуксимаб- 375 мг/м ² в/в в 1 день 1го курса, 500 мг/м ² в/в в 1 день 2-6 курсов в/в : 375 мг/м ² за день до бендамустина в цикле 1, затем 500 мг/м ² в день 1 (каждые 28 дней) циклов со 2 по 6 (в комбинации с бендамустином)
R-CD Лечение возобновляется на 29 день	- Ритуксимаб 1 цикл - 375 мг/м ² в/в кап., день 1, последующие циклы - 500 мг/м ² в/в кап., день 1 - Циклофосфамид 750 мг/м ² в/в кап., день 1 - Дексаметазон 12 мг в/в или внутрь, дни 1 - 7
Флударабин+Циклофосфамид+Ритуксимаб ² 1 раз в 4 недели X 6 курсов (FCR)	- Ритуксимаб 1 цикл - 375 мг/м ² в/в кап. день 1(за день до флударабина/циклофосфамида в цикле 1), затем 500 мг/м ² в день 1 (каждые 28 дней) циклы со 2 по 6 - Флударабин 25 мг/м ² в/в 1-3 дни или 40 мг/м ² внутрь, дни 1 – 3 (в циклах 2-6; в цикле 1: дни 2-4) - Циклофосфамид 250 мг/м ² в/в кап., дни 1 – 3 (в циклах 2-6; в цикле 1: дни 2-4)
Флударабин+Циклофосфамид+Ритуксимаб (FCR-lite) Лечение	- Ритуксимаб 1 цикл - 375 мг/м ² в/в кап., день 1, последующие циклы - 500 мг/м ² в/в кап., день 1 - Флударабин 12 мг/м ² в/в или 20 мг/м ² перорально в 1-3 дни

возобновляется на 29 день	- Циклофосфамид** 150 мг/м ² в\в или внутрь, дни 1 – 3
Циклофосфамид + Винкристин + Преднизолон (CVP) 1 раз в 3 недели до 18 месяцев	Циклофосфамид 300 мг/м ² внутрь 1-5 дни Винкристин 1,4 мг/м ² (max 2 мг) в\в 1 день Преднизолон 100 мг/м ² внутрь 1-5 дни
R-HDMP Проводят 3 курса	- Ритуксимаб 375 мг/м ² в\в кап., дни 1, 8, 15, 22 - Метилпреднизолон 1 г/м ² в\в кап., дни 1 - 3 Лечение возобновляется на 29 день

Примечания:

- у пожилых, ослабленных пациентов [36] (коррекция дозы до 70 мг\м² до сих пор обсуждается, ниже 70 мг\м² не рекомендуется, так как негативно влияет на показатели безрецидивной и общей выживаемости);
- могут рассматриваться как опция при невозможности назначения таргентных препаратов в зависимости от коморбидности [24]

Таблица 1. Сопроводительная терапия (уровень доказательности В) [2].

Проблема	Варианты решения
Рецидивирующие инфекции, требующие назначения внутривенных антибиотиков или госпитализации	Антимикробная профилактика не рекомендуется для пациентов с ХЛЛ, которые не получают активной терапии или которые получают алкилирующий агент. Пациентам с пониженным уровнем IgG (<5 г/л) и рецидивирующими серьезными инфекциями, несмотря на как минимум 3 месяца профилактической антибактериальной терапии, должна быть предложена заместительная терапия иммуноглобулином ежемесячно 0,3-0,5 г/кг (уровень IV).
Антимикробная профилактика	При терапии на основе пуриновых аналогов и/или алемтузамабом необходима профилактика инфекций, связанных с вирусом простого герпеса (Ацикловир или аналоги) и пневмоцистной пневмонии (Сульфаметоксазол/Триметоприм или аналоги); при лечении иделалисибом – профилактика пневмоцистной пневмонии. При комбинации моноклонального антитела против CD20 и метилпреднизолона в высоких дозах, рекомендуется пневмоцистная и противовирусная во время терапии и в течение двух месяцев после прекращения лечения [37].

	<p>При лечении Алемтузумабом, иделалисибом высок риск реактивации цитомегаловирусной инфекции. Лечение возможно только при условии мониторинга СМV виремии с использованием количественной ПЦР каждые 1-3 недели. Профилактика проводится Ганцикловиром (в/в или перорально).</p>
<p>Аутоиммунные цитопении</p>	<p>Аутоиммунная гемолитическая анемия является противопоказанием к использованию Флударабина. При необъяснимой изолированной тромбоцитопении для исключения её иммунного характера рекомендовано проведение цитологическое исследование костного мозга. При подозрении на парциальную красно-клеточную аплазию показано исследование костного мозга на парвовирус В19, исследование на ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр. Лечение аутоиммунных цитопений проводится по протоколам лечения аутоиммунной гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопении.</p>
<p>Вакцинация</p>	<p>Всем пациентам с ХЛЛ должна быть предложена вакцинация против сезонного гриппа (1 раз в год) и пневмококковой инфекции (1 раз в 5 лет). Ежегодная вакцинация от гриппа может проводиться пациентам не ранее чем через 6 месяцев после завершения терапии Ритуксимабом, Алемтузумабом или пуриновыми аналогами при условии В-клеточного восстановления. Вакцинация от гепатита В при наличии В-клеточной деплеции не проводится. Избегать вакцинации любыми живыми вакцинами, включая Herpes Zoster. Вакцинация COVID 19 [38] не противопоказана при ХЛЛ, если у них нет противопоказаний к какому-либо компоненту конкретной вакцины. Их следует проинформировать о возможности недостаточного иммунного ответа и необходимости продолжать следовать всем текущим рекомендациям по защите от COVID-19. Это особенно важно для людей с активным ХЛЛ, тех, кто активно получает терапию моноклональными антителами к CD20, ингибиторы</p>

Консолидация и поддерживающая терапия.

Консолидационная и поддерживающая терапия в рутинной практике не рекомендуется при ХЛЛ, поскольку неясно, в какой степени выгода без прогрессирования выживаемости компенсируется долгосрочной токсичностью (IV).

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения)

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства	Флударабин	внутрь, внутривенно	A[11]
	Циклофосфамид	внутривенно	A[11]
	Бендамустин	внутривенно	A[11]
	Хлорамбуцил	перорально	A[11]
	Винкристин	внутривенно	C[11]
	Леналидомид	внутрь	C[11]
Таргетные препараты	Ибрутиниб	перорально	A[11]
	Акалабрутиниб	перорально	A[11]
	Венетоклакс	перорально	A[11]
	Ритуксимаб	внутривенно	A[11]
	Обинутузумаб	внутривенно	A[11]
	Иделалисиб*	внутрь	A[11]
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	внутрь, внутривенно	C[11]
	Метилпреднизолон	внутрь, внутривенно	C[11]
	Дексаметазон	внутривенное	C[11]
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие химиопрепаратов	Ондасетрон	внутривенно, внутрь	B[11]
	Аллопуринол	внутрь	B[11]

*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.

Трансфузионная поддержка

- Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с

учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

- Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.
- Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная взвесь (УД-D): Риск переливания у пациентов с ХЛЛ аналогичен риску у других пациентов. Реакции переливания крови не распространены у пациентов с ХЛЛ. Обедненные лейкоцитами и, в редких случаях, промытые эритроцитарные продукты следует рассматривать для пациентов, которые имеют повторные эпизоды реакций переливания крови. Трансфузии лейкофильтрованной, желательной облученной эритроцитарной массы эритроцитарной массы обычно назначается пациентам с клинически выраженными симптомами тяжелой анемии (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, *de novo* депрессией или элевацией ST); (УД- D) [2]

При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

Возраст (лет)	Триггерный уровень Hb (г/л)
<25	35-45
25-50	40-50
50-70	55
>70	60

Концентрат тромбоцитов (УД-D):

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ проводится трансфузия аферезных тромбоцитов с целью поддержания их уровня не ниже $30-50 \times 10^9/\text{л}$ в особенности в первые 10 дней курса.
- При наличии высокого риска геморрагических осложнений (возраст старше 60 лет, повышение уровня креатинина более 140 мкмоль/л в случае наличия лихорадки или планируемые инвазивными процедурами) необходимо поддерживать уровень тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$. (уровень доказательности D) [2]

У пациентов, резистентных к трансфузиям тромбоцитов необходим скрининг на HLA-антитела и индивидуальный подбор тромбоцитов.

Свежезамороженная плазма (УД-D):

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств;

- Пациенты с МНО ≥ 2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур.

5.4 Хирургическое вмешательство:

Трансплантация костного мозга занимает ограниченное место в лечении ХЛЛ.

Показания к алло ТКМ [24]:

- молодые пациенты при отсутствии ответа или при наличии признаков прогрессирования заболевания после проведения терапии ингибиторов тирозинкиназы Брутона и венетоклаксом, независимо от статуса мутации Т353 [39, 40, 41] [УД-III, В].

- молодые пациенты с трансформацией Рихтера после достижения объективного ответа на химиотерапию на основе антрациклина (GRADE III)..

Аутологичная ТКМ полностью исключена из современных алгоритмов лечения ХЛЛ 8-12 (степень 1В).

5.5 Дальнейшее ведение: После завершения терапии на стационарном этапе , а также в случаях , когда по решению врачебной комиссии пребывание пациента в стационаре не показано в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи, пациент выписывается на амбулаторный этап и продолжает наблюдение амбулаторно у врача общей практики по месту жительства и гематолога.

Порядок динамического наблюдения описан в п 3.4

6. Индикаторы эффективности лечения:

Смотрите пункт 3.5

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, главный внештатный гематолог РК, руководитель Центра онкогематологии и трансплантации костного мозга с онкогематологической реанимацией, ТОО «Национальный научный онкологический центр» г Астана;

2) Тургунова Людмила Геннадьевна – доктор медицинских наук , профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды», гематолог

3) Пивоварова Ирина Алексеевна - MD, Руководитель РОО «Казахстанское Общество врачей-гематологов» Республики Казахстан, Генеральный директор ТОО «Центр гематологии»;

4) Клодзинский Антон Анатольевич - кандидат медицинских наук, гематолог, медицинский директор ТОО «Центр гематологии»

- 5) Зинченко Алёна Васильевна - главный внештатный гематолог Карагандинской области, заместитель директора по лечебно-профилактической работе ТОО «Центр гематологии» г. Караганды, врач- гематолог;
- 6) Юхневич Екатерина Александровна - PhD, ассоциированный профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинский университет Караганды», врач-клинический фармаколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Рамазанова Райгуль Муханбетовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», Президент ОФ «Казахстанское профессиональное общество онкогематологов», гематолог.

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Michael Hallek, Bruce D. Cheson, Daniel Catovsky et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL/Blood (2018) 131 (25): 2745-2760.
- 2) NCCN Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma V.1.2022- September, 2021
- 3) International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 779 - 790.
- 4) Städler N, Shang A, Bosch F, et al. A systematic review and network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of interventions for unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. *Adv Ther.* 2016;33(10):1814-1830.
- 5) Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Демина Е.А. и др. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 9–27
- 6) Nilima Parry-Jones et al. Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V)/B.J.of haematology.- Volume191, Issue5, December 2020.- Pages 730-737
- 7) NCCN Guidelines for Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma V.2.2022.-December 7, 2021
- 8) В.И. Воробьев, Г.С. Тумян, Н.А. Фалалеева, В.В. Птушкин и др. Лимфома из клеток мантии. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 6–23.

- 9) Бабичева Л. Г. И соавт. Фолликулярная лимфома/клинические рекомендации-2020, стр.9-14
- 10) E. Zucca et al., Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology*.- volume 31, issue 1, p17-29, january 01, 2020
- 11) NCCN Guidelines: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 3.20, 2023
- 12) Kanti R Rai, Stephan Stilgenbauer Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia/Uptodate.- Aug 02, 2021.
- 13) H Döhner 1, S Stilgenbauer, A Benner , et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia/*N Engl J Med*.- 2000 Dec 28;343(26):1910-6. doi: 10.1056/NEJM200012283432602.
- 14) Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia./*N Engl J Med*. 2019; 381: 432-443 *Engl J Med*. 2019;381(5):432.
- 15) Jennifer A. Woyach, Amy S. Ruppert, Nyla A. Heerema et al.Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL/ *N Engl J Med* 2018; 379:2517-2528
- 16) Shanafelt T, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib & rituximab improves progression free and overall survival relative to FCR in younger patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (abstract LBA 4). *Blood* 2018.
- 17) Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 32305093; PMCID: PMC8151619.
- 18) Jeff P. Sharman et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1278–91.
- 19) Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39:3441.
- 20) Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions/*N Engl J Med*. 2019; 380: 2225-2236
- 21) Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370:1101.
- 22) C. Owen., A.S. Gerrie, V. Banerji et al. Guideline Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia / *Curr Oncol*.-. 2018 Oct;25(5):e461-e474
- 23) Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial./*Lancet*. 2010; 376: 1164-1174

- 24) Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):928-942. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1. Epub 2016 May 20. PMID: 27216274.
- 25) Emelie Curovic Rotbain, Henrik Frederiksen, Henrik Hjalgrim et al. IGHV mutational status and outcome for patients with chronic lymphocytic leukemia upon treatment: a Danish nationwide population-based study/*Haematologica*.- Vol. 105 No. 6 (2020): June, 2020
- 26) Kanti R Rai, MDStephan Stilgenbauer, MD Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/Uptodate.- Apr 29, 2022.
- 27) Jones J.A.Mato A.R.Wierda W.G.et al.Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial.*Lancet Oncol.* 2018; 19: 65-75
- 28) Furman R.R.Sharman J.P.Coutre S.E.et al.Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/*N Engl J Med.* 2014; 370: 997-1007
- 29) Brown JR, Byrd JC, Coutre SE et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia.*Blood.* 2014 May;123(22):3390-7. Epub 2014 Mar 10.
- 30) Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma/NCCN-Version 2.2020-08.10.2019
- 31) Kirsten Fischer, M.D., Othman Al-Sawaf, M.D., Jasmin Bahlo et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions/ June 6, 2019/*N Engl J Med* 2019; 380:2225-2236DOI: 10.1056/NEJMoa1815281
- 32) Sharman JP, Coutre SE, Furman RR et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2019 Jun 1;37(16):1391-1402. doi: 10.1200/JCO.18.01460. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30995176.
- 33) Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1746 - 1751.
- 34) *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013 May 2;5(1):e2013031. doi: 10.4084/MJHID.2013.031. Print 2013.
- 35) Kirsten Fischer , Paula Cramer , Raymonde Busch et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group/DOI: 10.1200/JCO.2011.39.2688 *Journal of Clinical Oncology* 30, no. 26 (September 10, 2012) 3209-3216.
- 36) Dogliotti, I.; Ragaini, S.; Vassallo, F.; Boccillato, E.; De Luca, G.; Perutelli, F.; Boccomini, C.; Clerico, M.; Botto, B.; Grimaldi, D.; et al. Real Life Use of Bendamustine in Elderly Patients with Lymphoid Neoplasia. *J. Pers. Med.* 2021, 11, 249. <https://doi.org/10.3390/jpm11040249>

- 37) Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, Jain S, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ.
- 38) Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia/Leukemia. 2009 Oct;23(10):1779-89. Epub 2009 Aug 20.
- 39) Кислова М.И., Петренко А.А., Костинов М.П., Никитин Е.А. Вакцинопрофилактика у больных с хроническим лимфолейкозом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3):91-106. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-91-106>
- 40) Lew TE, Lin VS, Cliff ER et al. Outcomes of patients with CLL sequentially resistant to both BCL2 and BTK inhibition/Blood Adv. 2021;5(20):4054. Schuh, A. H., Parry-Jones, N. , Appleby, N. et al. (2018), Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol, 182: 344-359. doi:10.1111/bjh.15460
- 41) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, Volume 32, Issue1, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>

ШКАЛА ОЦЕНКИ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА ESOG

(Eastern Cooperative Oncology Group) [1]:

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