

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министра здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО
НОЗОЛОГИИ «ИНДОЛЕНТНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ
ЛИМФОМЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Республиканского
специализированного научно-
практического медицинского центра
онкологии и радиологии
М.Н. Тилляшайхов



_____ 2025 год

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО
НОЗОЛОГИИ «ИНДОЛЕНТНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ
ЛИМФОМЫ»

ТАШКЕНТ – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНДОЛЕНТНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ПРИ ИНДОЛЕНТНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ	76
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ИНДОЛЕНТНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ	87
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ИНДОЛЕНТНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ	100

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«ИНДОЛЕНТНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ
ЛИМФОМЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С83 – индолентные В-клеточные лимфомы, разработана с целью формирование единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики индолентных В-клеточных лимфом в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии индолентные В-клеточные лимфомы, предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

- Коды МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C82.0	– Фолликулярная неходжкинская лимфома мелкоклеточная с расщепленными ядрами
C82.1	– Фолликулярная неходжкинская лимфома смешанная мелкоклеточная с расщепленными ядрами и крупноклеточная
C83.0	– Диффузная неходжкинская лимфома мелкоклеточная
C91.4	– Волосатоклеточный лейкоз
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	
МКБ-11	
Код	Название
2A82.0	— Хронический лимфолейкоз или малая лимфоцитарная лимфома Этот код охватывает как хронический лимфолейкоз (при поражении костного мозга и периферической крови), так и малую лимфоцитарную лимфому (при отсутствии лейкомической картины).
2A85.0	— Узловая маргинальная зона лимфома Редкая форма индолентной В-клеточной неходжкинской лимфомы, характеризующаяся поражением лимфатических узлов без признаков внеузлового или селезеночного заболевания.
2A85.2	— Первичная кожная маргинальная зона В-клеточная лимфома Редкая, индолентная лимфома, проявляющаяся кожными поражениями, преимущественно на туловище и конечностях.
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

- Дата разработки и пересмотра протокола:

2025-2028 год.

- Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.

ЛИЦА, КОТОРЫЕ ВНЕСЛИ СВОЙ ВКЛАД В РАЗРАБОТКУ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СТАНДАРТОВ:

- Члены междисциплинарной рабочей группы

1. Юсупбеков Абдорбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
2. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., заместитель директора по лечебным работам РСНПМЦОиР;
3. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
4. Гофур-Охунов Мирзаали Алёрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников;
5. Рахимов Нодир Махаматович – д.м.н., директор межрегионального хосписа города Самарканда;
6. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии ташкентской Медицинской Академии.

- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:

1. Ходжаев Абдувохид Валиевич – д.м.н., профессор, Председатель Ассоциации онкологов Узбекистана;
2. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
3. Туйджанова Хожиниса Хашимовна – заведующий отделением 1-химиотерапии РСНПМЦОиР;
4. Имамов Олим Абдилходжаевич – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНПМЦОиР;
5. Исраилова Феруза Абдухамидовна – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНПМЦОиР;
6. Хушвакова Сабина Уткировна – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНПМЦОиР;
7. Равшанова Насиба Бердиёровна – заведующий отделением 2-химиотерапии РСНПМЦОиР;

8. Израилбекова Камила Шавкатовна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
9. Норбекова Мунира Хамрокуловна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
10. Ниёзова Шахноза Хамойдиновна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
11. Мансурова Гуля Баходировна – заведующий отделения радиологии РСНМПЦОиР;

- Рецензенты:

Из республики:

Исхаков Элдор Жасурович – д.м.н. заведующий кафедры онкологии и гематологии Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников;

Из зарубежа:

Дениш Пендхаркар – профессор, Президент ассоциации онкологов Индии, директор института Сарвадоя, Фаридабод, Индия;

- Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы: заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 22 мая 2025 года.

- Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №5 Ученый Совет был проведен 23 мая 2025 года.

Экспертное заключение и редактирование по технической оценке национального клинического протокола и стандартов:

Из республики:

Исламов Хуршид Джамшидович – к.м.н., руководитель отдела колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Из зарубежа:

Ким Сергей – профессор департамента внешних связей Бундангского госпиталя Сеульского Национального Университета.

Экспертное заключение по оценке национального клинического протокола и стандартов специалистами экспертной группы Министерства здравоохранения:

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Выписка из протокола заседания координационного совета при Министерстве здравоохранения (дата, номер#).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ВГС	Вирусный гепатит С
ВКЛ	Волосатоклеточный лейкоз
ГСК	Гемопозитические стволовые клетки
ГЦ	Герменативный центр
ДВККЛ	Диффузная В-крупноклеточная лимфома
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЗНО	Злокачественное новообразование
ИГХ	Иммуногистохимия
ИФа	Интерферон-альфа
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФТ	Иммунофенотипирование
КП	Клинический протокол
КТ	Компьютерная томография
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛКМЗС	Лимфома маргинальной зоны селезенки
ЛМЗ	Лимфома зоны мантии
ЛПЗ	Лимфопролиферативное заболевание
ЛХ	Лимфома Ходжкина
МКБ	Международная классификация болезней
МОБ	Минимальная остаточная болезнь
НХЛ	Неходжкинская лимфома
ОАК	Общий анализ крови
ОБП	Органы брюшной полости
ПХТ	Полихимиотерапия
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ	Позитронно-эмиссионная томография/ компьютерная томография
РКИ	Рандомизированное клиническое исследование
СОД	Суммарная доза облучения

ТКМ	Трансплантация костного мозга
УД	Уровень доказательности
УЗДГ	Ультразвуковая доплерография
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФЛ	Фолликулярная лимфома
ЦНС	Центральная нервная система
ЭКГ	Электрокардиограмма
ФГДС	Фиброгастродуоденоскопия
ЭХОКГ	Эхокардиография
ЯМРТ	Ядерная магнитно-резонансная томография
CD	Cluster of differentiation
FISH	Fluorescence in situ hybridization
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
H.pylori	Helicobacter pylori
MALT	Mucous-associated lymphoid tissue

- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:

- Врачи- онкологи;
- Врачи-гематологи;
- Врачи- взрослые хирурги;
- Врачи общей практики;
- Организаторы здравоохранения;
- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии: взрослые (старше 18 лет).

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинич. исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от

	исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств

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

2. Основная часть

- Введение

Лимфому можно классифицировать как индолентную или агрессивную. Индолентные лимфомы растут медленнее и могут проходить периоды, когда они «спят» и не причиняют никакого вреда. Эти лимфомы часто не требуют немедленного лечения. Агрессивные неходжкинские лимфомы - это наиболее распространенный подтип НХЛ, который характеризуется быстрым темпом роста опухоли в лимфатических узлах, селезенки, печени, с поражением костного мозга и других органов.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место в мире по частоте и составляет в среднем 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах, а также зависит от этнической и расовой принадлежности больных. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5-7 на 100 000 населения. В США ежегодно этот диагноз устанавливается у 14000 человек. В Азиатских странах частота ФЛ существенно ниже (9-10%). Среди жителей Северо-Западного региона России доля заболевших не превышает 11%. Медиана возраста больных составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин приблизительно 1/1,7.

- Общая характеристика нозологии

Неходжкинские лимфомы по течению заболевания, прогнозу и 5-ти летней выживаемости условно делятся на индолентные и агрессивные. К индолентным В-клеточным лимфомам относятся: хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов, волосатоклеточный лейкоз, фолликулярная лимфома (grade I–II) и лимфома из клеток маргинальной зоны (селезенки, нодальные, экстранодальные). Опухоли характеризуются благоприятным прогнозом, однако, различаются клинически и требуют различных терапевтических подходов.

Фолликулярная лимфома (С.82.0, С.82.1) -представляет собой группу лимфоидных опухолей, субстратом которых являются В-лимфоидные клетки центра фолликула (герментативного центра)- центроциты и центробласты, имеющие тенденцию к фолликулярному росту. Наиболее характерным признаком ФЛ является реанжировка t(14;18)(q32;q21) IGH/BCL2[2].

К ФЛ с индолентным течением относятся цитологические типы grade I и II (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа ув. 400x)[3]. Фолликулярная лимфома, grade III – является очень редким типом НХЛ и относится к лимфомам с агрессивным течением, имеющей больше общих признаков с ДВККЛ, чем с другими фолликулярными лимфомами (см. клинический протокол диагностики и лечения агрессивных лимфом).

Лимфомы маргинальной зоны (С83.0) – группа индолентных В-клеточных лимфом, включающая нодальную ЛМЗ, экстранодальные ЛМЗ (в т.ч. МАЛТлимфомы), селезеночную ЛМЗ, имеющие общий неопухолевый аналог – Влимфоциты из маргинальной зоны вторичных лимфоидных фолликулов[4].

Волосатоклеточный лейкоз(С.91.4) – индолентная В-клеточная лимфома, которая характеризуется циркулирующими В-клеткам с виллезными выростами цитоплазмы («волосатые» клетки), спленомегалией, как правило отсутствием лимфоаденопатии, панцитопенией, моноцитопенией (при классической форме), Взрелоклеточным иммунофенотипом с экспрессией CD11c, CD103 и наличием мутации BRAF V600E (при классической форме)[5].

- Клиническая классификация

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. цитологические типы grade I и II (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа ув. 400x) необходимо объединять. Реже (20%) встречается III цитологический тип, который в свою очередь подразделяется на IIIA (с присутствием centrocytes) и IIIB (массивные поля из центробластов с наличием фолликулоподобных/нодулярных структур, сформированных среднего размера и крупными клетками с округлоовальными и многодольчатыми ядрами с морфологией центробластов).

Стадирование ФЛ проводится согласно рекомендациям Ann Arbor (смотреть Приложение 4, настоящего КП). Индивидуальный риск долгосрочной выживаемости больных определяется при помощи одного из двух вариантов Международного прогностического индекса фолликулярной лимфомы (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2) [6]. Совместно с определением патоморфологического варианта ДВККЛ, у каждого пациента с ДВККЛ должна быть определена стадия заболевания согласно классификации Ann Arbor [10], а также группа риска согласно одной из прогностических моделей для ДВККЛ [11-13]

Гистологические характеристики подтипов фолликулярной лимфомы	
Grade	Характеристика
Grade 1	0-5 центробластов в поле зрения при большом увеличении
Grade 2	6-15 центробластов в поле зрения при большом увеличении
Grade 3	> 15 центробластов в поле зрения при большом увеличении
• 3a	Имеются резидуальные centrocytes
• 3b	Без centrocytes

Международные прогностические индексы фолликулярной лимфомы FLIPI и FLIPI-2.		
Параметры	Факторы риска FLIPI	Факторы риска FLIPI-2
Зоны поражения*	> 4 зон**	Максимальный размер > 6 см
Возраст	> 60 лет	> 60 лет
Биохимические маркеры	Повышение ЛДГ	Повышение β-2 микроглобулина
Стадия	III-IV	Поражение костного мозга
Гемоглобин	< 12 г\дл	< 12 г\дл
*учитываются лимфатические и экстралимфатические зоны вовлечения		
**зоны определяются согласно шаблону FLIPI		
К группе низкого риска относятся пациенты с 0-1 фактором, промежуточного риска – 2 факторами, высокого риска – 3-5 факторами.		

FLPI и общая выживаемость			
Группы риска	Факторы риска, количество	5-летняя общая выживаемость, %	10-летняя общая выживаемость, %
Low (низкий)	0-1	91	71
Intermediate (промежуточный)	2	78	51
High (высокий)	≥		

Лимфома из клеток маргинальной зоны

Лимфома из клеток маргинальной зоны представляет собой индолентную В-клеточную неходжкинскую лимфому, которая включает в себя три отдельных заболевания, происходящих из клеток пост-ГЦ маргинальной зоны и обладающих общим иммунофенотипом (CD20+, CD19+, CD22+, CD 27+, FMC7+, CD5-, CD10-, когλ+):

1. Экстранодальная MALT (мукозоассоциированная):
 - MALT-лимфома с поражением желудка (+/- *H. pylori*);
 - MALT-лимфома без поражения желудка.
2. Нодальная ЛМЗ:
 - С циркуляцией В-клеток;
 - Без циркуляции В-клеток.
3. ЛМЗ с поражением селезенки:
 - с циркуляцией виллезных («волосатых») лимфоцитов;
 - без циркуляции виллезных («волосатых») лимфоцитов.

Использование системы стадирования Ann Arbor (смотреть Приложение 3, настоящего КП) при лимфомах ЖКТ имеет известные сложности. В этих случаях рекомендуется применять классификацию, принятую на рабочем совещании в Lugano в модификации Blackledge et al (2016).

Модифицированная классификация неходжкинских лимфом с поражением желудка (критерии Blackledge в модификации Lugano), 2016 год [7]:

Stage I: опухоль в пределах желудочно-кишечного тракта (одиночный первичный очаг или множественные первичные очаги в пределах одного органа)	Stage I1: инфильтрация ограничена слизистой оболочкой, с или без вовлечения подслизистого слоя.
	Stage I2: инфильтрация в мышечный слой, субсерозную и/или серозную оболочку
Stage II: опухоль, выходящая за пределы желудочно-кишечного тракта	Stage III: локальные лимфатические узлы (парагастральные в случае поражения желудка, параинтестинальные при лимфомах любого отдела кишечника).

	Stage II2: вовлечение дистальных лимфатических узлов ((мезентериальные при лимфомах кишечника, парааортальные, паракаваальные тазовые, подвздошные и др. в пределах брюшной полости изабрюшинного пространства)
Stage III: пенетрация серозного покрова с прорастанием прилежащих органов и тканей	
Stage IV: диссеминированное экстранодальное поражение или вовлечение супрадиафрагмальных лимфоузлов	

Гистологическая оценка MALT-лимфом желудка

Категория А	соответствует классической MALT-лимфоме, при гистологии определяется не более 5% трансформированных клеток, при этом отсутствуют кластеры содержащие более 10 клеток.
Категория В	трансформированные клетки не превышают 10-20% от всех клеток, которые могут накапливаться в очагах лимфомы.
Категория С	характерно высококачественное перерождение с большими полосами трансформированных клеток, которые могут накапливаться в очагах лимфомы.
Категория D	нет признаков присущих MALT-лимфоме, эта категория инициируется как ДВККЛ

Ниже представлена сравнительная таблица классификаций, основанная на стадировании лимфом ЖКТ [8].

Стадирование лимфом желудка (Lugano-1993, Ann Arbor, TNM)

Стадирование лимфом желудка: сравнение классификаций			
Схема стадирования лимфом ЖКТ (Lugano, 1993 г.)	Стадия по Ann Arbor	Стадия по TNM	Распространение опухоли
IE	Поражение ограничено ЖКТ		
IE1 слизистая, подслизистая	IE	T1N0M0	слизистая, подслизистая
E2 мышечный слой, сероза	IE	T2N0M0	мышечный слой
	IE	T3N0M0	серозная оболочка
IIIE	Распространение на брюшную полость		
IE1 вовлечение ближайших локальных л/у	IIIE	T1-3N1M0	перигастральные л/у
IIIE2 вовлечение отдаленных регионарных узлов	IIIE	T1-3N2M0	отдаленные л/у

IIIЕ	пенетрация серозы и переход на соседние органы и ткани	IIIЕ	T4N0M0	инвазия прилежащих структур
IV*	диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных л/у	IIIЕ	T1-4N3M0	поражение л/у по обе стороны диафрагмы, отдаленные метастазы (КМ, дополнительные экстранодальные очаги)
		IV	T1-4N0-3M1	

*экстра-диафрагмальное вовлечение лимфоузлов при лимфомах ЖКТ (соответствующее III стадии по Ann Arbor) отнесено к IV стадии заболевания

Волосатоклеточный лейкоз[9]

Клинические варианты ВКЛ: классический ВКЛ и вариантный ВКЛ		
Характеристики	Классический ВКЛ	Вариантный ВКЛ
Частота	90-95	5-10
Распределение по полу	4:1 (М:Ж)	1-2:1 (М:Ж)
Возраст (медиана, годы)	50-55	>70
Лимфоцитоз в периферической крови (%)	≤10	≥90
Моноциты в периферической крови	Снижение	Нормальный уровень
Гемоглобин	Анемия в 85% случаев	Часто нормальный уровень
Тромбоцитопения	Тромбоцитопения в 80% случаев	Часто нормальный уровень
Иммунофенотип	Зрелые В-клетки, CD11c +, CD103 +, CD25 +	Зрелые В-клетки, CD11c +, CD103 +, CD25 -
Иммуногистохимия	DBA.44 + Cyclin D1 + Annexin A1 +	DBA.44 + Cyclin D1 + Annexin A1 -
Генотип	Мутация BRAF V600E	Дикий тип BRAF-гена

- Диагностические критерии:

Жалобы, анамнез, данные физического исследования играют важную роль в диагностике и в дифференциальной диагностике индолентных лимфом, но неспецифичны в связи с чем не относятся к диагностическими критериям.

3. Методы, подходы диагностики, подходы медицинских вмешательств и диагностические процессы.

- Жалобы и анамнез:

- увеличение лимфоузлов (чаще безболезненны).
- кашель без выделения мокроты – возникает за счет сдавления дыхательных путей увеличенными лимфоузлами средостения (пространства внутри грудной клетки между сердцем и легкими).
- отеки лица, шеи, рук – возникают за счет сдавления верхней полой вены.
- тяжесть в левом подреберье — за счет увеличения селезенки.
- кожный зуд, преимущественно в области увеличившихся лимфоузлов, реже – по всему телу.
- повышение температуры тела.
- снижение массы тела.
- общая слабость, повышенная утомляемость.
- усиленное потоотделение, особенно в ночное время.

- Физикальное обследование:

- определяется цвет кожных покровов (возможна бледность).
- при кожном зуде на коже могут быть следы расчесов.
- при пальпации определяется увеличение лимфоузлов.
- при перкуссии: возможно увеличение селезенки
- пульс может быть учащенным, а артериальное давление — сниженным.

Учитывая специфичность заболевания, диагностические критерии, диагностические алгоритмы представлены в пункте 12, подпункт 1;5.

- Лабораторные исследования:

- **общий анализ крови** – подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке: может определяться снижение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина Цветной показатель обычно остается в пределах нормы. Количество лейкоцитов и тромбоцитов при ИЛ чаще остается в пределах нормы.
- **биохимический анализ крови** --лактатдегидрогеназа, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты, мочевая кислота - для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов.

- Инструментальные исследования:

- **УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов** – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;
- **цитологическое исследование биопсийного материала** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;

- **гистологическое исследование** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- **иммуногистохимическое исследование** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- **ЭФГДС с исследованием на *H.pylori***–для верификации MALT-лимфомы с поражением желудка

- Показания для консультации специалистов:

- **гепатолог** – для диагностики и лечения заболеваний печени;
- **гинеколог** – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов; для диагностики и лечения заболеваний репродуктивной системы;
- **дерматовенеролог** – диагностика и лечение кожновенерологических заболеваний;
- **инфекционист** – по показаниям;
- **кардиолог** – для коррекции/подбора базисной терапии при АГ, хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности; для диагностики и лечения заболеваний ССС;
- **невропатолог** – по показаниям;
- **нейрохирург** – определение показаний для нейрохирургических вмешательств;
- **нефролог (эфферентолог)** – для диагностики и лечения заболеваний почек;
- **онколог** – диагностика солидных опухолей;
- **оториноларинголог** – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- **офтальмолог** – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаз и придатков;
- **психиатр** – диагностика и лечение психических расстройств;
- **психолог** – для диагностики и коррекции психологических расстройств (депрессия, анорексия и т.п.);
- **проктолог** – анальная трещина, парапроктит;
- **торакальный хирург** – для определения показаний и проведения плевральной пункции, биопсии легкого;
- **реаниматолог** – нарушение витальных функций;
- **ревматолог** – подозрение на диффузное заболевание соединительной ткани;
- **трансфузиолог** – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- **уролог** – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;

- **фтизиатр** – диагностика туберкулеза;
- **хирург** – определение показаний для хирургических вмешательств;
- **челюстно-лицевой хирург** - инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы;
- **врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению** – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);

- Диагностический алгоритм:

Диагностический алгоритм включает в себя выявление образования с помощью методов лучевой диагностики, проведение биопсии и/или удаление выявленного образования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. По индивидуальным показаниям перечень диагностических мероприятий может быть расширен.



- Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [10]:

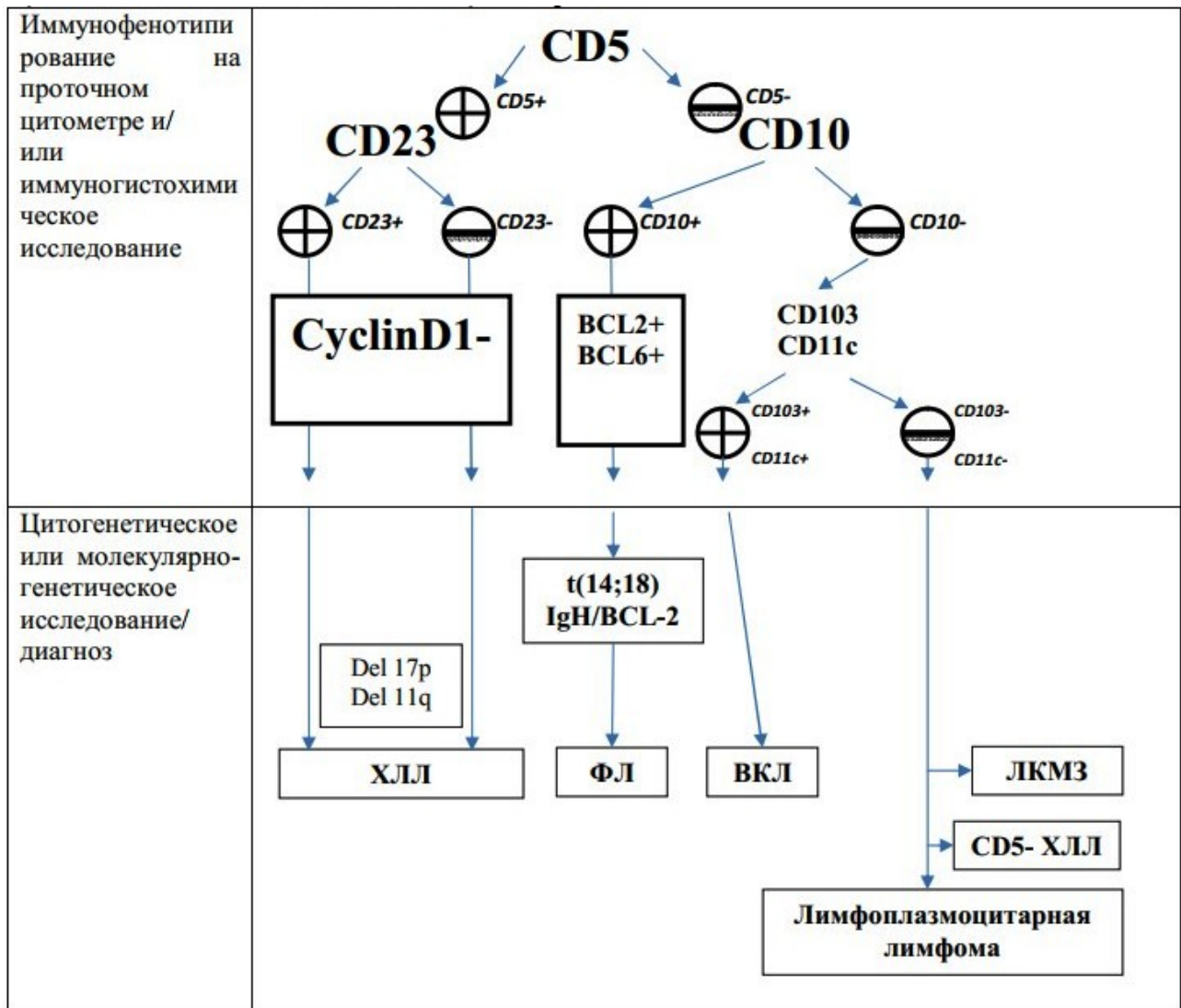
Дифференциальная диагностика различных вариантов индолентных лимфом и других синдромосходных заболеваний проводится исключительно на основании данных специальных лабораторных исследований: цитологических,

гистологических, иммуногистохимических, цитогенетических, молекулярно-генетических.

Спектр дифференциально-диагностического поиска при подозрении на индолентную лимфому:

Признаки	Синдромосходные заболевания
Увеличение лимфоузлов	Агрессивные В- и Т-клеточные лимфомы, болезнь Кавасаки, бруцеллез, ВИЧ инфекция, волосатоклеточный лейкоз (вариантная форма), инфекционный мононуклеоз, лимфома Ходжкина, нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, периферические Т-клеточные лимфомы, системная красная волчанка, Туберкулез, токсоплазмоз, фолликулярная лимфома, хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов, цитомегаловирусная инфекция
Цитопения в периферической крови	Дефицит витамина В12, дефицит фолиевой кислоты, миелодиспластический синдром, острые лейкозы (в т.ч. острый промиелоцитарный лейкоз), волосатоклеточный лейкоз (классическая форма), апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Увеличение селезенки	Идиопатическая портальная гипертензия, цирроз печени с портальной гипертензией, синдром Бадда-Киари, лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, волосатоклеточный лейкоз (вариантная форма).
Увеличение селезенки + цитопения	Первичный миелофиброз, острые лейкозы, волосатоклеточный лейкоз (классическая форма), лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов, лимфоплазмочитарная лимфома, синдром Фелти, хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов, фолликулярная лимфома, гемофагоцитарный синдром, болезнь Гоше, В-пролимфоцитарный лейкоз

Дифференциальная диагностика индолентных В-клеточных (CD19+/CD20+/CD79a+/PAX5+) лимфом:



4. Тактика лечения на амбулаторном уровне.

Тактика лечения на амбулаторном уровне для первичных пациентов сводится к выявлению лимфопролиферативного заболевания и верификации диагноза (если позволяет соматический статус пациента). Для пациентов с установленным диагнозом амбулаторное лечение сводится к низкотоксичным курсам химиотерапии и лучевой терапии.

1) Немедикаментозное лечение (режим, диета и пр. лучевое);

Режим: общеохранительный

Диета: нейтропеническим пациентам не рекомендуется соблюдать определенную диету (УД В),[11]:

2) Медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в

рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

На этапе дообследования, по индивидуальным показаниям возможно проведение симптоматической терапии. После верификации: применение низкотоксичных курсов ХТ и лучевой терапии.

Таблица-1

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	Внутрь	-
Антибактериальные средства	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А

	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиронолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	-
	Хлоргексидин	Наружное	-
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly		

3) Хирургическое вмешательство:

проводится по индивидуальным показаниям

4) Мониторинг состояния пациента:

- оказание консультативной и диагностической помощи больным со ЗНО и с подозрением на них и, при необходимости, направление больного в онкологические учреждения;
- лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным со ЗНО;
- диспансерное наблюдение за больными со ЗНО и некоторыми формами предопухолевых заболеваний;
- консультации и патронаж на дому больных со ЗНО (по показаниям);
- контроль за своевременной госпитализацией больных для специального, паллиативного и симптоматического лечения, анализ причин отказов от госпитализации;
- анализ и разбор диагностических ошибок с врачами амбулаторно поликлинических учреждений;
- методическая помощь врачам общей сети по организации профилактических осмотров, диспансеризации больных с предопухолевыми и хроническими заболеваниями, санитарно-просветительной работы среди населения;

- заполняется учетная форма “Извещение о больном впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования”. “Извещение” должно быть заполнено в день установления диагноза, выслано в онкологическое учреждение регионального уровня (областное, республиканское, краевое) по месту постоянного жительства больного в 3-дневный срок с момента заполнения.

5) Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе.

- при впервые выявленном ЛПЗ – это своевременное направление пациента в специализированное учреждение.
- для лимфом, получающих химиотерапевтическое лечение амбулаторно, индикаторы эффективности смотрите пункт 12, подпункт 8.

5. Показания для госпитализации с учетом видов оказания медицинской помощи.

1) Показания для плановой госпитализации:

- Проведение курсов химиотерапии, таргетной терапии и иных видов лечения
- Проведение биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии
- Спленэктомия
- Проведения мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
- Проведение аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- Контрольное обследование перед/после Ауто/Алло-ТКМ.

2) Показания для экстренной госпитализации:

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

6. Тактика диагностики и лечения на этапе скорой неотложной помощи:

- 1) **Диагностические мероприятия:** сбор жалоб и анамнеза.

2) Медикаментозное лечение: симптоматическая терапия.

7. Тактика диагностики и лечения на стационарном уровне.

1) Диагностические критерии на стационарном уровне [12]:

Решающее значение для верификации диагноза лимфомы являются гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Дополнительные методы необходимы для определения распространенности опухолевого процесса и стратификации пациентов по группам риска. Жалобы, анамнез, данные физического исследования играют важную роль в диагностике и дифференциальной диагностике индолентных лимфом, но неспецифичны в связи с чем не относятся к диагностическим критериям.

Фолликулярная лимфома:

Диагноз ФЛ главным образом устанавливается на основании гистологического исследования, в том числе иммуногистохимического и морфологического. При необходимости проводятся проточная цитометрия и цитогенетическое исследование.

Диагностические критерии ФЛ grade I-II:

	Методы	Характерно
Основные	Гистология	Псевдофолликулярная, нодулярная либо нодулярнодиффузная пролиферация лимфоидных клеток, экспрессирующих маркеры центра фолликулов
	ИГХ	В редких случаях фолликулярная лимфома может быть BCL-2-негативная. При этом необходимо использование клонов антител к BCL-2 (например, E17) и цитогенетическое исследование для выявления или реаранжировки BCL-2. При преобладании диффузного роста фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа, а также при фолликулярной лимфоме 3 цитологического типа экспрессия CD10 часто отсутствует. В этих случаях можно дополнять диагностическую панель антител новыми маркерами герминальной (фолликулярной) дифференцировки HGAL (GCET2). Пролиферативный индекс обычно не превышает 20%, Ki-67 > 30% ассоциируется с неблагоприятным прогнозом
Дополнительно	Цитогенетика	t(14;18), реже – t(2;18), t(18;22).
	ИФТ	Иммунофенотип CD20+, CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+, CD3-, CD5-, CD23+/-, CD43-, cyclin D1-.

Лимфома из клеток маргинальной зоны:

Основными диагностическими критериями постановки диагноза являются данные гистологического, иммуногистохимического исследования и иммунофенотипирования. Лимфома из клеток маргинальной зоны представляет собой В-клеточную лимфому с нодулярным, интрафолликулярным, маргинальным, диффузным, внутрисинусным типами роста. Клеточный состав полиморфный: клетки типа малых лимфоцитов, центроцитоподобные, моноцитоподобные В-клетки, клетки с признаками плазмочитарной дифференцировки.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, в частности CD20 (интенсивная мембранная экспрессия). В целом, иммунофенотип нодальных и экстранодальных В-клеточных лимфом из клеток маргинальной зоны идентичен: CD20+, CD5-, CD10-, CD23-, BCL-2+/-, BCL-6-, MUM 1 (слабая ядерная экспрессия в клетках опухолевого инфильтрата). В сложных случаях при преобладании диффузного роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD38(-) и CD44(+). При В-клеточной лимфоме селезенки из клеток маргинальной зоны коэкспрессия CD5 может присутствовать до 20% наблюдений.

При большом количестве крупных клеток без формирования кластеров, с учетом соответствующей морфологической и иммуногистохимической картины, характеризующей лимфому маргинальной зоны, диагностируется «В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с большим количеством бластов» (blastrich).

Экстарнодальная лимфома из клеток маргинальной зоны MALT-типа: диагностические критерии экстарнодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны MALT-типа

	MALT-лимфомы с поражением желудка	MALT-лимфомы нежелудочной локализации
Гистология:	Диагноз верифицируется на основании гистологического исследования биопсии пораженного участка слизистой. Клеточные инфильтраты при лимфоме MALT-типа располагаются вокруг реактивных фолликулов, снаружи от мантийной зоны. При MALT лимфомах описан своеобразный феномен колонизации реактивных фолликулов — внедрение опухолевых клеток в светлые центры размножения. На поздних стадиях заболевания происходит слияние инфильтратов с образованием больших фокусов поражения и исчезновением фолликулов. Лимфомы маргинальной зоны MALT типа часто бывают мультифокальными. Субстрат опухоли представлен В-	

	<p>клетками с довольно обширной цитоплазмой, которые имеют ядро слегка неправильной формы с дисперсным хроматином и неопределяемыми ядрышками. Клетки по морфологическому строению напоминают центроциты. Для MALT-лимфом характерно формирование так называемых лимфоэпителиальных поражений, которые возникают за счет инвазии опухолевыми клетками эпителиальных структур с последующим их разрушением. Моноцитоподобные клетки также отмечают вокруг синусов. Выявление диффузного лимфоидного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки и множественных лимфоэпителиальных поражений позволяет диагностировать MALT-лимфому.</p>	
Связь с инфекцией:	<p>Если гистологически не подтверждается присутствие <i>H.pylori</i> (чувствительность метода > 80%), то она должна быть исключена с помощью дыхательного теста (аэротест, при котором в выдыхаемом воздухе определяется содержание ¹³C или ¹⁴C после принятия пациентом внутрь мочевины, предварительно меченой указанными изотопами).</p>	<p>Для неспецифического поражения верхних отделов ЖКТ, у которых <i>H.pylori</i> при гистологии и не обнаружена, рекомендуется выполнение дыхательного теста. <i>Campylobacter Jejuni</i> в тонкой кишке может быть обнаружена с помощью метода ПЦР. Вирусные и бактериальные серологические тесты необходимы, чтобы исключить активную хроническую бактериальную инфекцию (<i>Borrelia</i>, <i>Chlamydia</i>, <i>Campylobacter</i> и HCV). Тем не менее, даже при отрицательной серологии необходимо проведение молекулярных методов для исключения этих патогенов.</p>
Иммуно-фенотипические особенности	<p>sIgM+ (реже sIgG+ и sIgA+); CD5-; CD10-; CD19+; CD20+; CD21+; CD22+; CD23-; CD35+; CD79a+; CD43+/-; циклин D1-.</p>	
Генетика:	<p>В дополнение к обычной гистологии и иммуногистохимии, возможно проведение FISH-исследования и ПЦР t(11; 18), для идентификации пациентов с плохим ответом на антибактериальную терапию и предрасположенностью к гистологической трансформации. Другие возможные хромосомные нарушения: t(14;18), t(1;14) или t(3;14).</p>	
Другие исследования		<p>У 5% пациентов выявляют вовлечение костного мозга. 30% - выявляется моноклональная гаммапатия</p>

Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны: диагностические критерии нодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны

Гистология:	<p>Диагноз основывается на гистологическом исследовании биопсии лимфатических узлов или на цитоморфологическом исследовании периферической крови или костного мозга. Вовлечены маргинальная зона и интерфолликулярные области лимфатического узла, которые инфильтрируются В-клетками маргинальной зоны (центроцитоподобными), моноцитоподобными В-клетками или малыми В-лимфоцитами, среди которых располагаются центробласты или иммунобластоподобные клетки. Опухоль представлена клетками среднего размера с овальными или неправильной формы ядрами, имеющими нежную структуру хроматина и неопределяемые ядрышки. В некоторых случаях отмечают присутствие плазматических клеток</p>
Имунофенотипические особенности	<p>SIg+; CD5–; CD10–; CD11c+/-; CD19+; CD20+; CD21+; CD22+; CD23–; CD35+; CD43+/-; bcl-2+</p>
Другие исследования:	<p>Вовлечении костного мозга встречается до 70%. Конкретных цитогенетические аномалии характерных для этого вида лимфомы не выявлено. Отмечают трисомию 3, трисомию 18, структурные аномалии хромосомы 1 и хромосомы 17. Если в периферической крови определяется повышение моноклональных В-лимфоцитов, то необходимо поведение дифференциальной диагностики с другими индолентными лимфомами с помощью фенотипического и генетического исследований. Возможна моноклональная гаммапатия.</p>

Лимфома маргинальной зоны селезенки:

Наиболее частыми симптомами лимфомы маргинальной зоны селезенки является появление неспецифических абдоминальных жалоб, которые зачастую приводят к рутинному назначению УЗИ брюшной полости и КТ брюшного сегмента, при которых выявляется увеличение селезенки, либо выявлению циркулирующих моноклональных В-лимфоцитов.

Диагностические критерии лимфомы маргинальной зоны селезенки:

Гистология	<p>Характеризуется наличием нодулярных инфильтратов в белой пульпе селезенки, которые окружают реактивно измененные фолликулы, а также сглаживают или замещают мантийную зону. Перифолликулярные инфильтраты представлены лимфоцитами малых или</p>
------------	---

	средних размеров, имеющими широкую светлую цитоплазму и ядра, содержащие диффузный хроматин, что по морфологическим признакам соответствует клеткам маргинальной зоны. В небольшом количестве выявляют большие трансформированные бластные клетки. В красной пульпе селезенки также отмечают диффузные пролифераты из малых и средних клеток и выявляют скопления из малых лимфоцитов, заполняющих синусы селезенки. В лимфоидных скоплениях могут присутствовать эпителиоидные гистиоциты. В редких случаях может наблюдаться плазмоцитоидная дифференцировка, плазматические клетки могут также определяться в центре фолликулов белой пульпы.
Иммунофенотипические особенности	SIgM+; cyt IgM+; CD5-; CD10-; CD19+; CD20+; CD22+; CD23-; CD79b+/-.
ИФА, ПЦР	Примерно в 30% случаев ЛКМЗС ассоциируются с вирусом гепатита С, причем противовирусная терапия оказывает стойкое противоопухолевое действие, в связи с чем в настоящее время больным рекомендуется проведение исследований по выявлению маркеров гепатита С.
УЗИ	Увеличение размеров селезенки
Генетика	Часто выявляют различные нарушения длинного плеча хромосомы 7, примерно у 50% больных. В локусе 7q22 располагается ген циклинзависимой киназы 6 (CDK6); предполагают, что именно данный ген имеет значение в патогенезе ЛКМЗС. Также у больных определяется трисомия хромосомы 3, хромосомы 12 и хромосомы 18. Кроме того, хромосомные абберации 17q могут приводить к утрате p53, что обычно ассоциируется с агрессивным течением заболевания. У 20% больных выявляют транслокацию t(11;14)(q13;q32), значение которой пока не установлено.
Другие исследования	Возможна моноклональная гаммапатия.

Волосатоклеточный лейкоз: Диагностические критерии ВКЛ

	Материалы/ Методы	Исследование	Типичные признаки
Основные	Периферическая кровь	ОАК, включая лейкоформулу и подсчет ретикулоцитов	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкопения (70%); • Нейтропения (75%); • Моноцитопения (90%); • «Волосатые» лимфоциты в мазках периферической крови (95%);

			Тромбоцитопения (80%); • Анемия (70%).
	УЗИ	Брюшная полость	Увеличение селезенки (80%); абдоминальная лимфоаденопатия (15-25%)
Дополнительные	Периферическая кровь	ИФТ	Клон В-лимфоцитов (κ или λ), экспрессирующих маркеры CD19, CD20(ярко), CD22(ярко), sIg, CD25, CD11c; CD103, FMC7, CD123, CD85; отсутствие экспрессии маркеров CD5, CD10, CD23, CD43.
	Аспирация костного мозга	Паноптическая окраска; Мультипараметрическая проточная цитометрия	«Сухая пункция»; Ворсинчатые («волосатые») лимфоидные клетки
	Биопсия костного мозга	Гистология; Иммуногистохимия; Окраска на ретикулин	«Рыхлая» лимфоидная инфильтрация костного мозга в трепанобиоптате (с экспрессией при ИГХ CD20, Annexin A1, TRAP, CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1, отсутствием экспрессии CD5, CD10, CD23).
	Периферическая кровь или костный мозг	• ПЦР	• Мутация BRAF V600E

2) Диагностический алгоритм:

Диагностический алгоритм включает в себя выявление образования с помощью методов лучевой диагностики, проведение биопсии и/или удаление выявленного образования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. По индивидуальным показаниям перечень диагностических мероприятий может быть расширен, смотреть пункт 1, подпункт 2.

3) Перечень основных диагностических мероприятий:

Лабораторные исследования:

- **общий анализ крови**- подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке, при подозрении на заболевание крови;

- **биохимический анализ крови**- общий белок, альбумин, креатинин, мочеви́на, электролиты, мочева́я кислота, при подозрении на заболевание крови.

Инструментальные исследования:

- **УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов** – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;
- **цитологическое исследование биопсийного материала** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- **гистологическое исследование** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- **иммуногистохимическое исследование** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- **ФГДС с исследованием на Н.pylori**–для верификации MALT-лимфомы с поражением желудка

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- миелограмма;
- цитологическое исследование биопсийного материала;
- цитогенетическое исследование костного мозга;
- иммунофенотипирование на проточном цитофлюориметре;
- гистологическое исследование костного мозга;
- исследование костного мозга методом FISH;
- односторонняя трепанобиопсия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием костного мозга;
- гистологическое исследование;
- FISH-исследование отпечатков биопсийного материала;
- КТ грудного сегмента, брюшного сегмента, головы, малого таза;
- ПЭТ/КТ всего тела;
- ультразвуковое исследование ОБП (печень, селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки, щитовидная железа), у мужчин - предстательная железа, у женщин - малый таз;
- ЭКГ;
- ЭХОКГ;
- УЗДГ сосудов;
- бронхоскопия;
- колоноскопия;
- спирография.

5) Тактика лечения:

Лечебная тактика сформирована определяется распространенностью (стадией) заболевания, морфологическим вариантом/пролиферативной фракцией опухоли, возрастом и соматическим статусом пациента.

Немедикаментозное лечение

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая). Нейтропеническим пациентам не рекомендуется соблюдать определенную диету (УДВ).

При почечной недостаточности используется диета №7[13], [14], [15], [16], [17].

Медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Таблица-1

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственных средств	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические препараты	Бендамустин	Внутривенное	A
	Винкристин*	Внутривенное	A
	Азитромицин	Внутрь	A
	Доксорубицин	Внутривенное	A
	Доксициклин	Внутрь	A
	Интерферон альфа	В/мышечно	A
	Кладрибин	Внутрь	A
	Митоксантрон	В/мышечно	A
	Пентостатин*	Внутривенное	A
	Циклофосфамид	Внутривенное	A
	Флударабин	Внутривенное	A
	Эритромицин	Внутрь	A
Хлорамбуцил*	Внутрь	A	
Таргетные препараты	Ритуксимаб	Внутривенное	A
	Леналидомид	Внутрь	B
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное	C
	Метилпреднизолон	Внутривенное	C

	Дексаметазон	Внутривенное	С
Лекарственные средства для эрадикации <i>H.pylori</i>	Амоксициллин	Внутрь	С
	Кларитромицин	Внутрь	С
	Омепразол	Внутрь	С
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly		

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

Таблица-2

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антибактериальные средства	Пиперациллин тазобактам	Внутривенное	А
	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Амикацин	Внутривенное	В
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Ванкомицин	Внутривенное	А
	Гентамицин	Внутривенное	-
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Имипенем	Внутривенное	А
	Колистиметат натрия	Внутривенное	А
	Меропенем	Внутривенное	А
	Линезолид	Внутривенное	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Цефтазидим	Внутривенное	А
	Цефепим	Внутривенное	С
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
Противогрибковые лекарственные средства	Эртапенем	Внутривенное	В
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
	Амфотерицин В	Внутривенное	С
	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Каспофунгин	Внутривенное	В
Микофунгин	Внутривенное	В	
Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С	

	Анидулафунгин	Внутривенное	В
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
	Ганцикловир	Внутривенное	С
	Валганцикловир	Внутрь	
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин	Внутривенное Подкожное	С
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное	С
	Губка гемостатическая	Местно	С
	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Внутривенное	В
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	Внутривенное	А
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиронолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	А
	Хлоргексидин	Наружное	-
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly		

Фолликулярная лимфома[11], [18]:

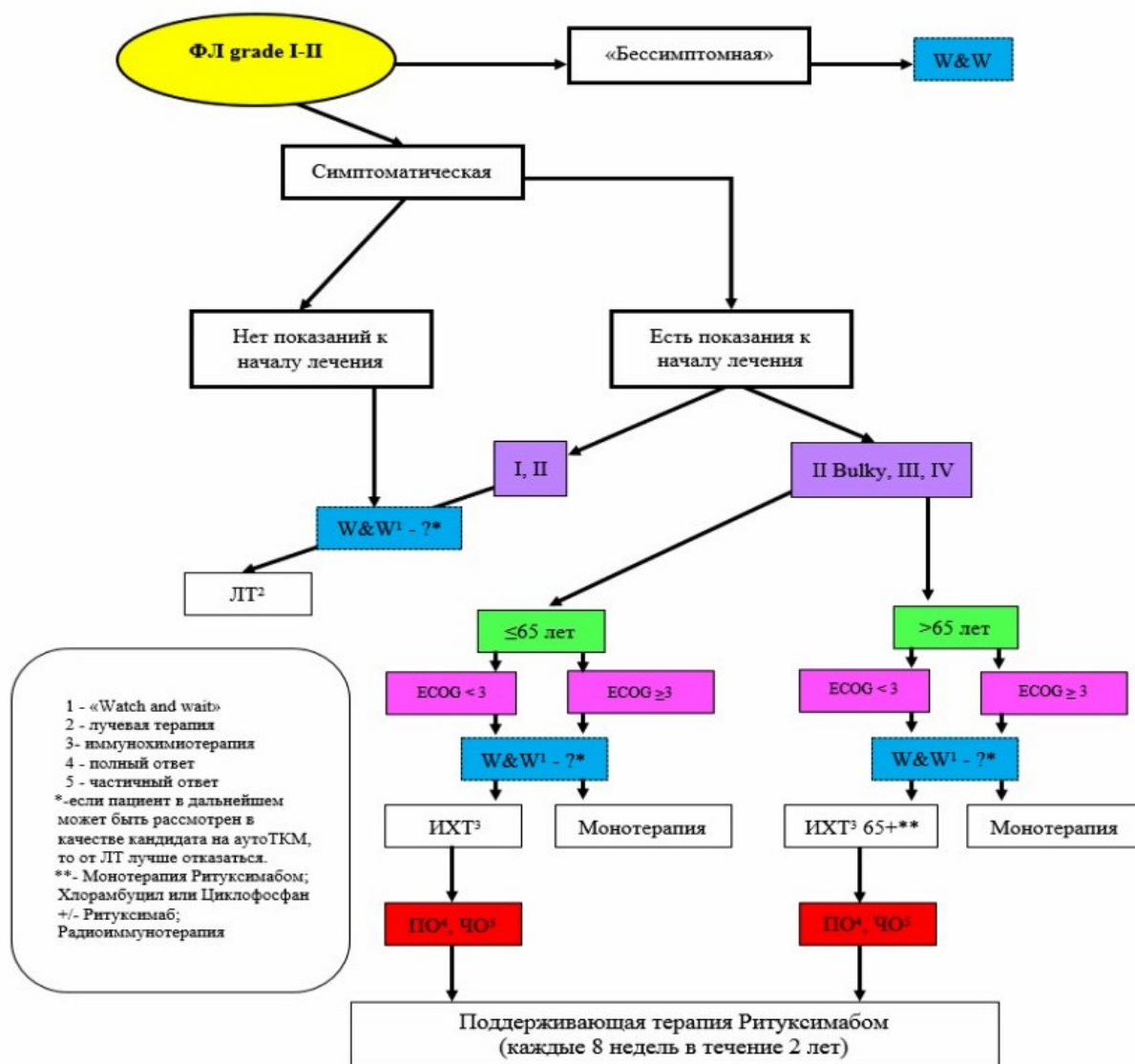
Сам по себе диагноз ФЛ не является прямым показанием к началу лечения. Учитывая данные рандомизированных исследований, где «бессимптомные»

пациенты получавшие ХТ и не имели преимуществ по сравнению с «симптомными» пациентами. При принятии решения о проведении ХТ рекомендуется использовать критерии (показания) начала лечения французской группы по изучению ФЛ(GELF)[19].

Критерии (показания) начала лечения французской группы по изучению ФЛ– GELF:

В-симптомы	Лихорадка > 38 ° С неясного генеза, ночные проливные поты, беспричинная потеря веса > 10% в течение 6 месяцев
Патологические признаки	Увеличение печени и селезенки, плеврит и/или асцит
Нарушение витальных функций	Заболевания, вызывающие нарушение витальных функций
Индекс периферической крови	цитопения (лейкоциты <1,0 x 10 ⁹ /л и/или тромбоциты < 100 x 10 ⁹ /л)
	лейкемический состав крови (> 5,0 x 10 ⁹ / л опухолевых клеток)
	ЛДГ выше нормы (Гемоглобин <120 г/л)β2-микроглобулин ≥3 mg/L
	ЛДГ выше нормы (Гемоглобин <120 г/л)β2-микроглобулин ≥3 mg/L
Опухолевая масса	Диаметр трех и более пораженных зон >5 см или диаметр одной опухоли ≥7 см
Непрерывное прогрессирующее опухоль	Увеличение опухолевой массы от 20% до 30% в течение 2- 3-х месяцев, а также увеличение примерно на 50% в течение 6 месяцев

Схема 1. Алгоритм первой линии терапии ФЛ grade I-II



Базовые терапевтические режимы для ФЛ[11].	
Первая линия терапии	Вторая линия терапии
<ul style="list-style-type: none"> бендамустин+ритуксимаб(УД В) [28], [29]; РСНОР (УД В) [30], [31]; RCVP(УД В) [32]; ритуксимаб(УД В) [33], [34], [35], [36]; леналидомид+ритуксимаб(УД D) *[37][38]. 	<ul style="list-style-type: none"> Режимы иммунохимиотерапии перечисленные в разделе «первая линия терапии» оитуксимаб(УДВ)[33], [34], [35], [36]; леналидомид+/-ритуксимаб(УДС) [37],[38]; радиоиммунотерапия(УДС) [39],[40]; иделалисиб(УДС) [41]; флударабин+/-ритуксимаб(УД В) [42];
<p>Первая линия терапии для пациентов из группы 65+ и ECOG ≥ 3</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • ритуксимаб (наиболее предпочтителен) (УД В)[33], [34], [35], [36]; • хлорамбуцил или циклофосфамид +/-Ритуксимаб (УДД) [44]. 	<ul style="list-style-type: none"> • R-FND (УДВ) [43]; • режимы второй линии терапии ДВККЛ (без учета трансплантации)(УДС) [58][59]
Первая линия консолидирующей и поддерживающей терапии	Вторая линия консолидирующей и поддерживающей терапии
<ul style="list-style-type: none"> • ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в 8 недель (до 12введений суммарно) (УДВ) [33], [34], [35], [36]. 	<ul style="list-style-type: none"> • ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в 12 недель, в течение 2 лет (УДВ) [33], [34], [35], [36]; • ВДХТ с аутоТКМ(УД С)[60]; • АллоТКМ («терапия спасения»)(УДД)[61] • обинотузумаб (поддерживающая терапия для пациентов рефрактерных к терапии ритуксимабом)(УДД) [45].

*Исследование комбинаций леналидомида с ритуксимабом в первой линии терапии индолентных лимфом RELEVANCE ожидается в 2025 году. Учитывая предварительные данные данная комбинация может назначаться при отсутствии других альтернатив[21].

Лимфома маргинальной зоны:

Тактика лечения экстранодальных лимфом(УДД)[11]:	
MALT-лимфома зависимая от микробных патогенов	MALT-лимфома НЕзависимая от микробных патогенов
Helicobacter Pylori: Трехкомпонентная эрадикационная терапия: <ul style="list-style-type: none"> • омепразол 20 мг+; • кларитромицин 500 х2р/день; • амоксициллин 1000мгх2р/день в течение 14дней. 	Локализация болезни: <ul style="list-style-type: none"> • Лечение хирургическое, если локализуется не в желудке; • Локальная лучевая терапия (по показаниям). • Монохимиотерапия: <ul style="list-style-type: none"> - ритуксимаб 375 мг/м²/4р х нед.; - хлорамбуцил 16 мг/м²/день, 5д/в месяц в течение 6 месяцев или 6 мг/м²/день в течение 6- 12 месяцев
Chlamydia Psittaci: <ul style="list-style-type: none"> • доксициклин 100 мг/сут, в течение 3 недель 	Диссеминированные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> • Монохимиотерапия: <ul style="list-style-type: none"> - ритуксимаб 375 мг/м²/4р х нед +/-; - циклофосфамид 10мг/м²/день х 6-12 месяцев; - Флударабин 30мг/м²/в месяц в течение 6 месяцев.
Воррелиа Burgdorferi: <ul style="list-style-type: none"> • доксициклин 100 мг/сут или амоксициллин, в течение 3 недель 	
Campylobacter Jejuni:	Полихимиотерапия (2 линия терапии):

<ul style="list-style-type: none"> • эритромицин или фторхинолоны 	<ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP каждые 3 недели до 6-8 циклов; • R-FC каждые 4 недели, до 6 циклов.
--	---

Лечение MALT-лимфомы желудка(УД В-С)[6]:

Выбор тактики лечения MALT-лимфомы зависит от стадии заболевания и наличия *H.pylori*.

Stage I-II

Ограниченные стадии экстранодальных MALT-лимфом включает в себя пациентов, с вовлечением одного экстралимфатического участка (IE) или лимфатического узла с распространением процесса на прилежащие органы и ткани (IIE).

При выявлении инфицированности *H. pylori* пациентам *IEI* стадии рекомендуется эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия (в соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт-IV/Флоренция 2010 г.) с эндоскопическим подтверждением эрадикации *H. pylori* через 3 месяца или раньше, если симптомы лимфомы сохраняются на фоне антибиотикотерапии. При выявлении транслокации t(11;18) после антихеликобактерной терапии (внезависимости от ее эффективности) необходимо назначение монотерапии ритуксимабом или лучевой терапии.

При доказанной морфологически регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 месяца рекомендуется динамическое наблюдение. При сохранении *H. pylori* показана антихеликобактерная терапия второй линии до полной эрадикации инфекции. При отсутствии регрессии лимфомы, наряду с антихеликобактерной антибиотикотерапией, показана лучевая терапия. При эрадикации возбудителя, но наличии лимфомы без клинических симптомов рекомендуется выжидательная тактика с регулярным эндоскопическим мониторингом (каждые 3 месяца); возможно дополнительное наблюдение для решения вопроса о лучевой терапии или химиотерапии с ритуксимабом через 3 месяца.

Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3-6 месяцев после лучевой терапии является основанием для химиотерапии по схемам для фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа (R- лейкеран, R-CVP, RB, кладрибин, и т.д.) (УДВ).

Аналогичная тактика показана пациентам с *IE2, 2E* стадиями при наличии *H. pylori*. Однако, в связи с меньшей эффективностью антибиотиков в данной группе пациентов рекомендуется более раннее начало лучевой терапии.

Если *H. pylori* не обнаружен и антитела к нему негативны, пациентам с ранними стадиями MALT-лимфомы желудка показана лучевая терапия (программа такая же, как при неэффективности антибиотикотерапии) [III, B]. Больным с транслокацией t(11;18) показано увеличение дозы лучевой терапии. В таких

ситуациях после подведения СОД 30Грцелесообразно сделать 2-3 недельный перерыв с повторной оценкой степени регрессии опухоли, при наличии остаточной опухоли – дополнительное локальное облучение (10-14 Гр).

При наличии противопоказаний к лучевой терапии рекомендуется монотерапия ритуксимабом (УДС).

Через 3-6 месяцев после завершения лучевой терапии необходимо проведение рестадирирования с эндоскопическим исследованием и биопсией зон поражения. При ПР рекомендуется обследование каждые 3-6 мес. и затем ежегодно. Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3-6 месяцев после лучевой терапии является основанием для химиотерапии по схемам для фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа.

Хирургическое вмешательство как правило необходимо в диагностических целях, но может быть использовано на областях не поддающихся лучевой терапии. Назначение адьювантной химиотерапии и лечения антибиотиками не продемонстрировало улучшение безпрогрессивной и общей выживаемости для пациентов из этой группы.

Stage III-IV

Показаниями к началу лечения больных распространенными стадиями МАЛТлимфомы желудка являются болевой синдром, нарушение функции органа, кровотечение, массивное поражение. При отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение. При наличии показаний рекомендовано проведение иммунохимиотерапии (режимы, рекомендованные для ФЛ 1-2 цитологического типа) или локальная лучевая терапия только на пораженную опухолью часть органа, РОД 2 Гр., СОД 20-40 Гр., в зависимости от переносимости лечения пациентом.

В случае рецидива лечение может включать применение ритуксимаба в монотерапии или в комбинации с цитостатиками (схемы для ФЛ 1-2 цитологического типа) и лучевую терапию, если она не проводилась в первой линии.

Схема 2. Алгоритм инициальной терапии MALT-лимфомы с поражением ЖКТ[11]:

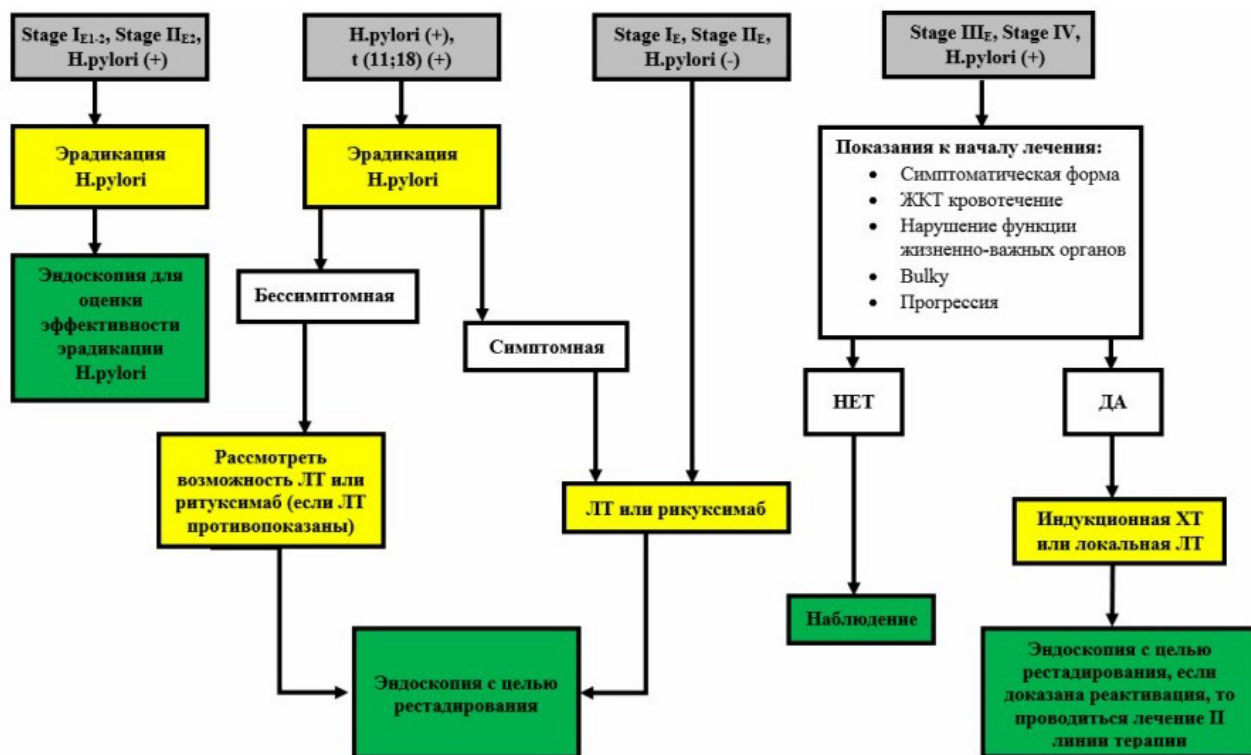


Схема 3. Алгоритм проведения рестадирования MALT-лимфомы с поражением ЖКТ спустя 3 месяца после окончания терапии[11]:



Схема 4. Алгоритм проведения рестадирирования MALT-лимфомы с поражением ЖКТ через 3-6 месяцев после окончания терапии [11]:



Лечение больных MALT лимфомой других локализаций[6]:

Установление диагноза MALT-лимфомы других локализаций не является показанием к немедленному началу лечения. Показаниями к лечению являются нарушение функции органа, болевой синдром, массивное опухолевое поражение.

При отсутствии показаний рассматривается вопрос о динамическом наблюдении при возможности его полноценного осуществления.

Терапией выбора при *ранних стадиях* MALT-лимфом других локализаций является лучевая терапия на вовлеченные области. В большинстве случаев достаточной лечебной дозой считается 30-36 Гр (УДС).

При наличии противопоказаний к лучевой терапии рекомендуется монотерапия ритуксимабом (УДС).

В отдельных случаях при выявлении солитарного опухолевого очага в таких органах как легкие, молочная железа, щитовидная железа, толстая кишка у полностью обследованных больных может быть использован хирургический подход. Обнаружение клеток лимфомы по краю разреза диктует необходимость проведения локорегионарной лучевой терапии.

При проведении лучевой терапии MALT-лимфомы орбиты следует экранировать передние отделы глаза для снижения лучевой нагрузки на хрусталик, но без ущерба для подведения адекватной дозы к опухоли. В случае развития помутнения хрусталика (лучевая катаракта по данным разных исследований развивается в сроки 24-150 мес.) возможна замена его искусственным. Лучевые повреждения – сухость роговицы, кератит, макулярная дегенерация возникают не так часто (8-12%) и достаточно успешно лечатся с помощью препаратов,

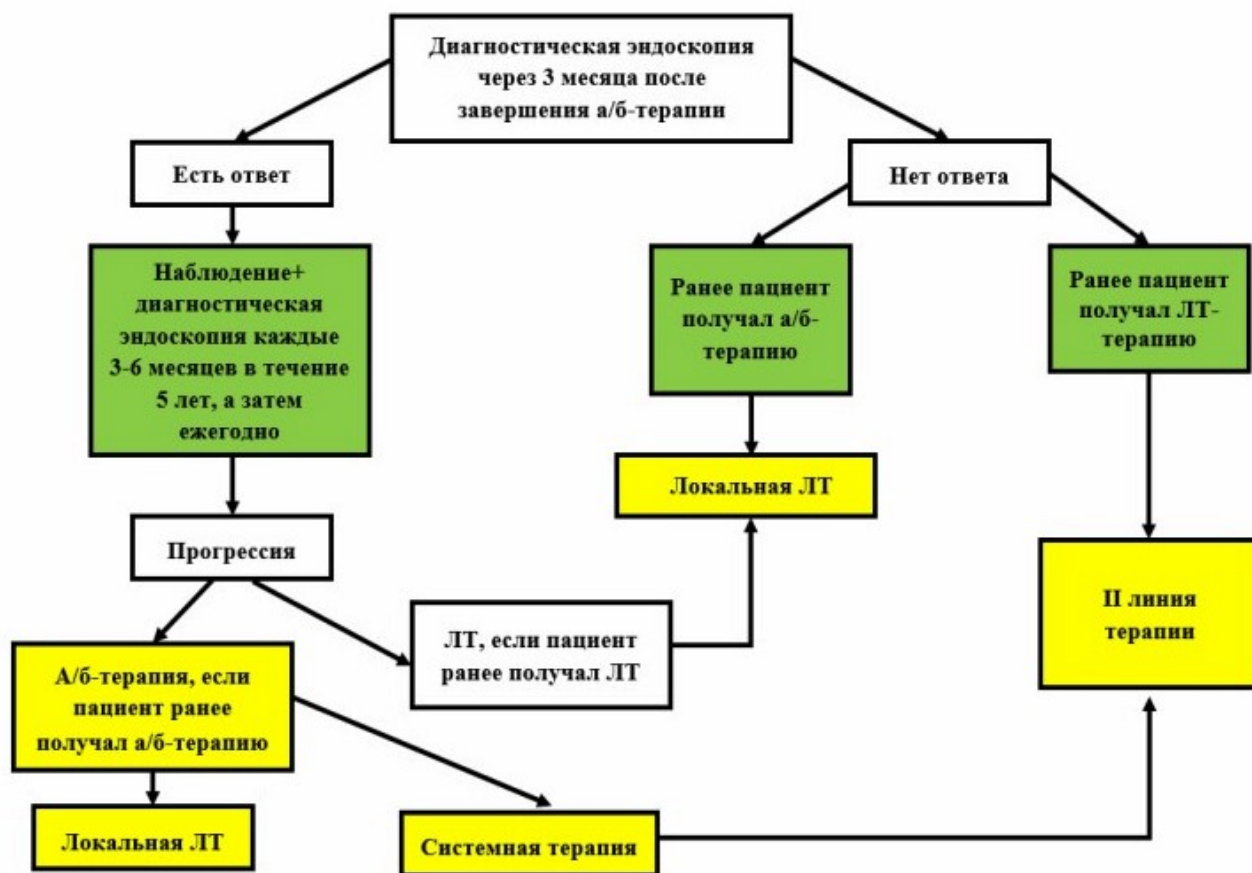
стимулирующих процессы регенерации и репарации тканей глаза, улучшающих метаболизм, укрепляющих сосуды глаза (тауфон, эмоксипин, солкосерил).

При выявлении распространенных стадий заболевания (экстранодальное поражение и множественное нодальное распространение) проводится лечение в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа (УДС).

После завершения терапии в случае ее эффективности показано динамическое наблюдение каждые 3-6 месяцев, далее ежегодно в течение 5 лет. При локальном рецидиве рекомендуется лучевая терапия или иммунохимиотерапия аналогичная таковой для распространенных форм ФЛ, при системном рецидиве проводится иммунохимиотерапия как для лечения распространенных форм ФЛ.

Если при любой стадии иммуногистохимически выделяется в лимфоме крупноклеточный компонент, то лечение проводится в соответствии с рекомендациями для диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Схема 5. Алгоритм ведения экстранодальных лимфом маргинальной зоны [11]:



Лечение нодальных лимфом маргинальной зоны (УД D).[6]:

Больные нодальными лимфомами маргинальной зоны должны получать лечение, аналогичное рекомендованному для фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа.

Лечение лимфом маргинальной зоны селезенки (УД D).[6]:

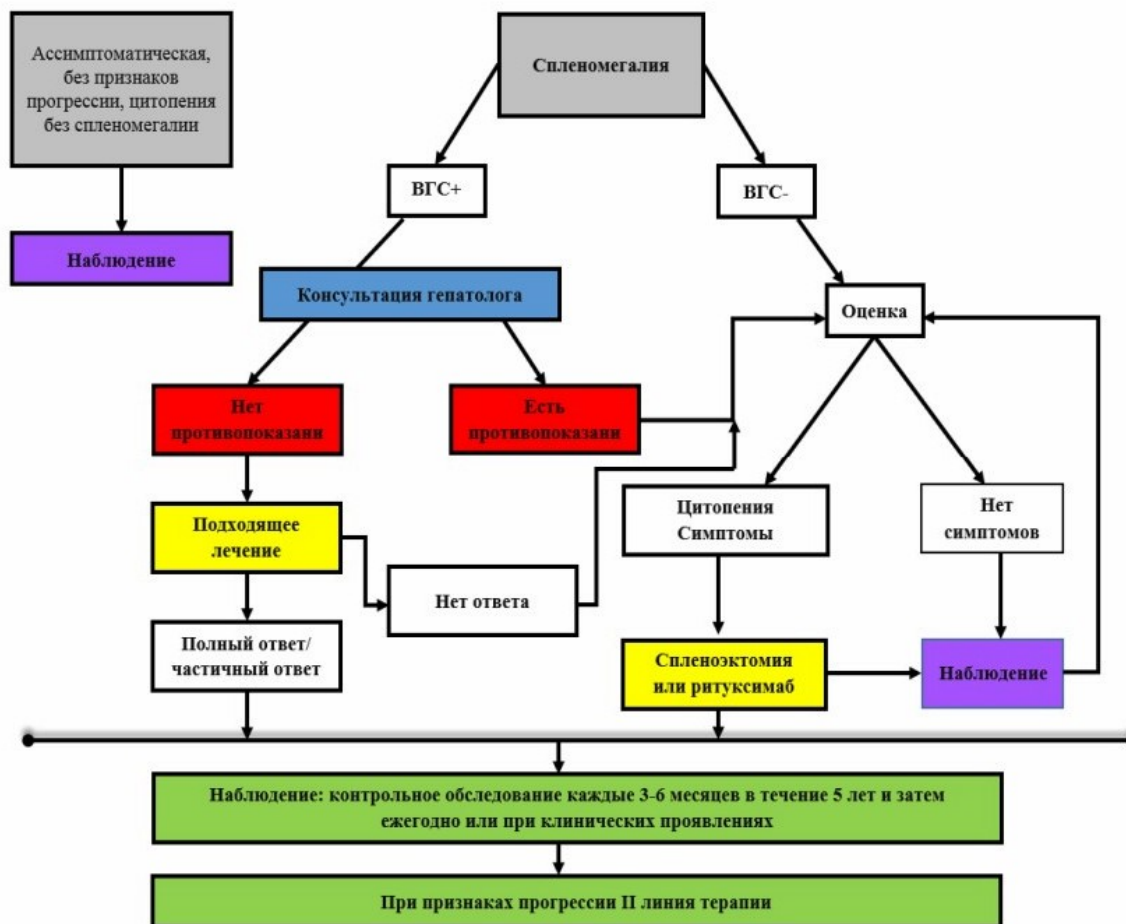
Показаниями к началу лечения больных ЛМЗ селезенки являются спленомегалия или прогрессирующая цитопения. Больным без этих симптомов может быть рекомендовано динамическое наблюдение. Выбор тактики лечения при наличии показаний осуществляется на основании диагностики вируса гепатита С.

При наличии показаний к лечению, выявлении вируса гепатита С рекомендуется проведение терапии вирусного гепатита (необходима консультация специалиста (УД С).

При негативных результатах обследования на гепатит С или противопоказаниях к противовирусному лечению больным со спленомегалией показано проведение монотерапии ритуксимабом, полихимиотерапии с ритуксимабом или выполнение спленэктомии.

При прогрессировании назначается иммунохимиотерапия в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа.

Схема 6. Алгоритм ведения лимфом маргинальной зоны селезенки[11]:



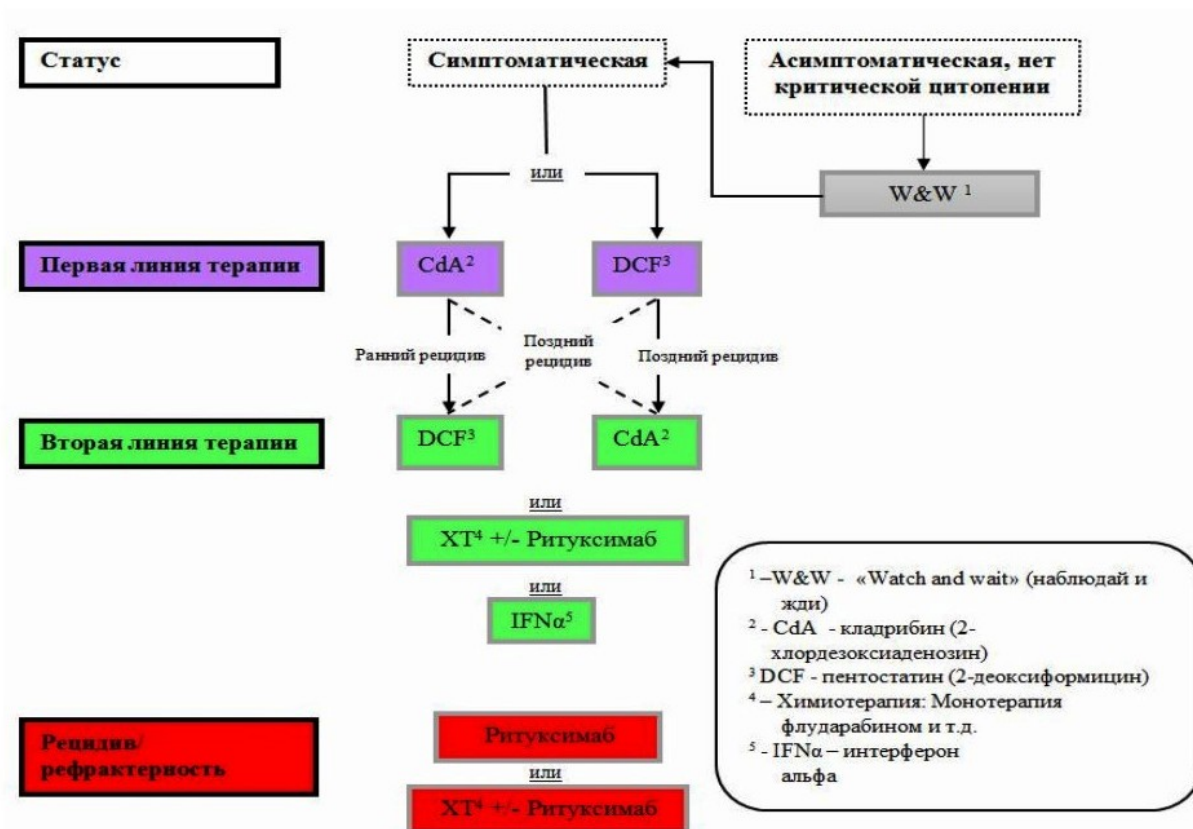
Волосатоклеточный лейкоз[9]:

Показания к началу терапии определяются индивидуально. При неглубокой цитопении и отсутствии симптомов заболевания допускается выжидательная тактика, при условии возможности регулярного контроля за пациентом.

Основными показаниями к проведению терапии является наличие хотя бы одного из следующих признаков:

- нейтрофилы $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или;
- тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$ и/или;
- гемоглобин <110 г/л.

Схема 7. Алгоритм ведения ВКЛ:



Рекомендации по введению антинеопластических препаратов[6] [10] ритуксимаб (УД С)[49][50][51][57]:

В процедурной, где проводится введение ритуксимаба, должно быть все необходимое для проведения реанимационных мероприятий на случай анафилактической реакции.

За 30—60 минут до начала введения ритуксимаба проводят премедикацию. Пациенту вводят антигистаминный препарат, гормональный препарат и парацетамол.

Введение ритуксимаба начинают со скоростью 50 мл в час. Такую скорость выдерживают в течение часа. В это время за больным необходимо внимательно следить. При первом введении ритуксимаба рекомендуется каждые 15—20 минут измерять артериальное давление и пульс, каждый час — температуру. Далее эти показатели оценивают один раз в час. Если реакций на ритуксимаб нет, скорость введения каждый час повышают на 50 мл/ч, максимальная скорость — 400 мл/ч.

Если первое введение ритуксимаба прошло без реакций, на последующих циклах можно начинать со скорости 100 мл/ч и увеличивать ее на 100 мл/ч, но не более 400 мл/ч. Если наблюдается умеренная реакция (например, повышение температуры < 38°C), введение временно приостанавливают или снижают скорость на 50 мл/ч. При появлении:

- осиплости голоса и заложенности носа;

- бронхоспазма;
- аллергическая реакция (сыпь на коже);
- лихорадка с потрясающим ознобом;
- снижение артериального давления;

необходимо остановить инфузию и повторить премедикацию.

По показаниям вводят:

- преднизолон, 100—200 мг, или дексаметазон, 4—8 мг, внутривенно в 100 мл физиологического раствора;
- бронходилататоры;
- наркотические анальгетики.

При успешном купировании перечисленных осложнений введение ритуксимаба возобновляют на следующий день.

Интерферон-альфа(УД С) [52][53]:

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

Крайне редко при применении ИФа развиваются иммунокомплексный васкулит, индуративный миозит, требующие отмены препарата и проведения терапии глюкокортикоидами и плазмаферезом.

При повышении на фоне лечения ИФа активности aminотрансфераз требуются исключение гепатитов В и С, контроль активности aminотрансфераз в динамике с временной отменой ИФа при превышении АЛТ и АСТ верхней границы нормы более чем в 5 раз и проведением гепатотропной и дезинтоксикационной терапии.

Кладрибин (УД В) [46], [47], [48], [56]:

Препарат не токсичен (в применяемых при ВКЛ дозах не обладает кардио-, гепато-, нефро- и нейротоксичностью), не вызывает тошноту и рвоту. Редкое осложнение (2%) — неинфекционная гипертермия после введения, которая чаще наблюдается при синдроме лизиса опухоли.

Талидомид (УД D)[20]:

Имеются только единичные исследования по использованию талидомида при индолентных лимфомах. Талидомид в высоких дозах (400-800 мг/сут) при

рефрактерных/рецидивирующих индолентных лимфомах при низкой эффективности имеет высокий риск развития миелотоксического агранулоцитоза и тромбоэмболических осложнений.

Пентостатин (Уровень доказательности С) [54], [55]:

Пентостатин необратимо ингибирует аденозиндезаминазу и вызывает избыточное накопление аденозина и 2'-дезоксаденозина в клетках, особенно в лимфоцитах. Препарат прежде всего угнетает клеточный иммунитет. При терапии пентостатином наблюдается достижение >90% ремиссий, и до 75% полных гематологических ремиссий.

Пентостатин вводится внутривенно в дозе 4 мг/м² 1 раз в 2-3 недели (4—8 введений). При этом необходимо контролировать функцию печени, почек, ЦНС и гемограмму в связи с большей токсичностью препарата по сравнению с кладрибином.

Повторная терапия пентостатином возможна после длительной ремиссии (более 3 лет). Также пентостатин является препаратом выбора при плохом ответе на кладрибин.

Лучевая терапия (УД С) [6], [11]:

Рекомендуемая суммарная доза облучения:

- фолликулярная лимфома: 24-30 Гр
- лимфома маргинальной зоны:
 - с поражением ЖКТ – 30Гр
 - другие экстранодальные поражения - 24-30 Гр
 - нодальная лимфома маргинальной зоны - 24-30 Гр

Клинические и технические требования к проведению ЛТ см. Приложение 6.

Трансплантация [11]:

Аутологичная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток:

При волосатоклеточном лейкозе и лимфомах маргинальной зоны высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией не рассматривается.

Длительная выживаемость при фолликулярной лимфоме, не достигается стандартными режимами химиотерапии. Этот факт привел к исследованию влияния высокодозной химиотерапии с последующей аутоТКМ у пациентов с химиочувствительными рецидивами. В качестве первой линии терапии при фолликулярной лимфоме аутоТКМ не рекомендовано. Согласно данным рандомизированных исследований и мета-анализу (Аль Khabotі др. общая выживаемость при использовании аутоГСК в качестве инициальной терапии не влияет на общую выживаемость, хотя имеет место незначительное увеличение безрецидивной выживаемости).

Аллогенная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток:

В настоящее время аллогенная трансплантация костного мозга при индолентных лимфомах рассматривается в рамках клинических исследований в качестве «терапии спасения».

Тактика ведения индолентных лимфом при беременности (УД С) [21], [22]:

Тактика ведения беременности у женщин с активным течением лимфомы зависит от трёх слагающих: агрессивности лимфомы, времени возникновения беременности (I, II, III триместр) и желания женщины сохранить ребенка. При любых формах, степени агрессивности и стадиях лимфомы возможно три варианта тактики ведения: прерывание беременности, выжидательная тактика или начало противоопухолевой терапии.

Основные принципы:

- сочетание беременности с лимфомой в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности;

- в период беременности стадирование лимфом проводится только на основании данных клинических исследований, УЗИ, КТ с использованием защитных щитков и биопсии костного мозга. Биопсия в обязательном порядке рекомендуется в случае цитопении или наличии системных проявлений. Вовлечение лимфоузлов брюшной полости также может быть оценено с помощью ЯМРТ без контрастирования. ПЭТ/КТ не является безопасным в период беременности и не рекомендуется.

- при выявлении лимфомы во II или III триместрах возможно, если это необходимо, проведение ПХТ во время беременности. Желательно, если это возможно, избегать схем ПХТ, содержащих алкилирующие препараты. При проведении ПХТ необходимо назначение низкомолекулярного гепарина с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений;

- во всех случаях возможность сохранения беременности при активном течении ЛХ и НХЛ, сроки начала лечения, а также вопросы выбора схем лечения во время беременности решает только онколог или гематолог (R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин и преднизолон) или режим R-CHOP (R-CVP + доксорубин) могут быть использованы во втором или третьем триместре беременности. Флударабин-содержащие схемы не рекомендуются.[14]). В такой ситуации всегда необходимо стремиться организовать родоразрешение в перинатальных центрах или роддомах с наличием детской реанимации;

- время родоразрешения должно быть определено совместно акушерами и онкологами. Когда это необходимо, плод должен быть извлечён в срок наибольшей безопасности для его здоровья (после 33-34 нед. беременности) и здоровья матери. В связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и плода полихимиотерапия

должна быть отменена за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения. Наиболее благоприятным и безопасным методом родоразрешения на фоне проведения ПХТ являются роды через естественные родовые пути. Оперативное родоразрешение должно проводиться по акушерским показаниям.

- при индолентных лимфомах даже при наличии показаний к началу лечения терапия может быть отложена до начала второго или третьего триместра или даже до родов при неагрессивном клиническом течении.

Монотерапия ритуксимабом может проводиться в течение первого триместра, если предполагаемая польза превышает возможный риск[14].

Данных по безопасности бендамустина во время беременности недостаточно. Может быть назначен только в случае отсутствия альтернативы.

Сопроводительная терапия:

Проблема	Рекомендации
Тошнота и рвота	Все препараты из группы 5-НТЗ антагонистов первого поколения обладают схожей эффективностью. Вопрос о возможно большей эффективности препаратов второго поколения изучается. Дексаметазон усиливает эффекты 5-НТЗ антагонистов и в большей степени уменьшает отсроченную тошноту и рвоту. При использовании с препаратами второго поколения 5-НТЗ антагонистов доза дексаметазона может быть снижена до 8 мг. Пациентам, которые получают высоко- и средне- эметогенные химиопрепараты рекомендуется назначать NK1 антагонисты. Рекомендуемая схема профилактики тошноты: ондансетрон 8 мг 2 раза в сутки, апрепитант 125 мг в 1 сутки, 80 мг во 2 и 3 сутки, дексаметазон 12 мг в 1 сутки. Оланзапин – атипичный нейролептик, который эффективнее, чем апрепитант профилактирует отсроченные тошноту и рвоту.
Гранулоцитарный, гранулоцитарномонотитарный колониестимулирующие факторы	Не оказывают влияния на общую выживаемость и летальность пациентов с фебрильной нейтропенией. Могут применяться для достижения более полного выполнения протоколов лечения. Филграстим в дозе 5 мкг/кг назначается на следующий или через 3-4 дня после завершения химиотерапии и вводится до повышения уровня нейтрофилов выше надира. Основным показанием для назначения Г(ГМ)-КСФ является мобилизация ГСК для ауто- или аллогенной трансплантации костного мозга.
Ассоциированные с лимфомой тромботические и тромбоэмболические осложнения	Смотреть Приложение 7, настоящего КП

Синдром лизиса опухоли	Смотреть Приложение 8, настоящего КП
Коррекция водноэлектролитных нарушений	Смотреть Приложение 9, настоящего КП

Основные схемы химиотерапии:

Бендамустин+Ритуксимаб (BR):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Бендамустин	90 мг/м ²	1-2	в/в, в течение 1-2-х часов.
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в, капельно
Курс повторяется каждый 21 день (максимально до 8 циклов)			

Монотерапия Ритуксимабом (первая линия):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в, капельно, вводится 1 раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 введения)
Курс повторяют через 8 недель (при необходимости).			

Монотерапия Ритуксимабом (поддерживающая терапия):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в, капельно,
Курс повторяют через 8 недель в течение 2 лет.			

R-CHOP

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Доксорубицин	50 мг/м ²	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/в, капельно
Винкрестин	1,4 мг/м ²	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	100 мг	1-5	внутри
Курс повторяют каждые 21 день.			

R-CVP:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/в, капельно
Винкрестин	1,4 мг/м ²	1	в/в (суммарно не более 2 мг)

Преднизолон	40мг/м2	1-5	внутри
Курс повторяют каждые 21 день.			

RD:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Леналидомид	25 мг	1-21	внутри
Дексаметазон	40	1-4 циклы: 1-4, 9-12,17-20, далее только дни 1-4.	в/в, капельно
Курс повторяют каждые 28 дней.			

Циклофосфамид+/-Ритуксимаб:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Циклофосфамид	100 мг/м2	ежедневно	перорально
Ритуксимаб	375 мг/м2	1	в/в, капельно
Доза циклофосфамида может модифицироваться в зависимости от гематологической токсичности			

Хлорамбуцил+/-Ритуксимаб:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Хлорамбуцил	0,4-0,8 мг/кг	1	перорально
Преднизон	75 мг50 мг25 мг	123	перорально
Ритуксимаб	375 мг/м2	1	в/в, капельно
Курс повторяется каждые 14 дней			

Флударабин:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Флударабин	25 мг/м2	1-5	в/в
Курс повторяется каждые 4 недели (до 8 циклов)			

R-FND:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Флударабин	25 мг/м2	1-3	в/в
Митоксантрон	10 мг/м2	1	в/в
Дексаметазон	20 мг/д	1-5	в/в или перорально
Ритуксимаб	375 мг/м2	0 или 1	в/в, капельно
Курс повторяется каждые 4 недели (до 8 циклов)			

FCR:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м2	0	в/в, капельно
Флударабин	25 мг/м2	1-3	в/в, капельно

Циклофосфамид	300 мг/м ²	1-3	в/в, капельно, в течение 2-х часов
Межкурсовой перерыв 25 дней. Проводиться до 6 курсов, с дальнейшей поддержкой ритуксумабом (любые локализации кроме конъюнктивы).			

Кладрибин (режим 1):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Кладрибин	0,09-0,1 мг/кг	1-7	в/в (суточная инфузия)
	0,12 мг/кг	1-5	в/в, в течение 2х часов
Курс проводится 1 раз!!!			

Кладрибин (режим 2):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Кладрибин	0,12 мг/кг	1	в/в, в течение 2х часов
Курс повторяется каждую неделю (до 6 введений суммарно)			

Пентостатин (2-деоксиформицин, DCF):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Пентостатин	4мг/м ²	1	в/в
Курс повторяется 2 недели (введение продолжается до 3 месяцев или при достижении полного ответа + 2 дополнительных курса)			

Интерферон альфа (INF α):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Интерферон	3 млн МЕ	3 раза в неделю	подкожно
	1 млн МЕ	2-3 раза в неделю	Подкожно (при глубокой лейкопении)
Оценка эффективности проводится через 2-3 месяца, после достижения ответа на лечение продолжается (6-12 месяцев в целом).			

Хирургическое вмешательство, с указанием показаний для оперативного вмешательства

- иссечение глубокого шейного лимфатического узла;
- иссечение подмышечного лимфатического узла;
- иссечение пахового лимфатического узла;
- простое иссечение другой лимфатической структуры;
- локальное иссечение лимфоузла;
- полная спленэктомия;
- биопсия кожи и подкожных тканей.

Цель проведения процедуры/вмешательства: верификация диагноза ЛПЗ

Показания: исключение/подтверждение диагноза ЛПЗ.

Противопоказания: нет

6) Показания для консультации специалистов:

- консультация онколога - при подозрении на лимфопролиферативные заболевания;
- консультации узких специалистов – по индивидуальным показаниям.

7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

нарушение витальных функций

8) Индикаторы эффективности лечения.

Фолликулярная лимфома[23]: смотрите Приложение 4, настоящего КП.

Лимфома из клеток маргинальной зоны[24]:

Гистологическая оценка повторных биопсий является особенно важной для того, что бы исключить возможность резистентного заболевания, или, в частности, у пациентов с устойчивой инфекцией *H.pylori* для исключения появления эпителиальных изменений, которые могут быть связаны с карциномой желудка. Так как не единых критериев для определения гистологической ремиссии, для оценки ответа необходимо провести сравнение двух предыдущих биопсий; Рекомендуется использовать шкалу Французской группы по изучению лимфомы у взрослых (GELA):

Система градации по GELA, предлагаемая для определения гистологического ответа MALT-лимфом желудка после эрадикации *H.pylori*:

Ответ	Описание	Гистологические характеристики
Полный ответ	Полная гистологическая ремиссия	Нормальная или «пустая» собственная пластинка слизистой оболочки и/или фиброз с отсутствием или рассеянными плазматическими клетками и небольшими лимфоидными клетками в собственной пластинке слизистой оболочки; отсутствует лимфоэпителиальное поражение (LEL).
вМОБ	Возможная минимальная остаточная болезнь	«Пустая» собственная пластинка слизистой оболочки и/или фиброз со скоплением лимфоидных клеток или лимфоидных узлов в собственной пластинке слизистой оболочки/мышечной пластике и/или подслизистом слое, нет лимфоэпителиального поражения (LEL).
оОБ	Определена остаточная болезнь	Фокально «пустая» собственная пластинка слизистой оболочки и\или фиброз с плотным, диффузным или нодулярным лимфоидным

		инфильтратом, распространяющимся вокруг желез в собственной пластинке слизистой оболочки, фокальное лимфоэпителиальное поражение, или его отсутствие
БИ	Без изменений	Плотный диффузный или нодулярный лимфоидный инфильтрат, обычно присутствует лимфоэпителиальное поражение

Волосатоклеточный лейкоз[6], [11], [25]:

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

Так, оценка эффективности применения интерферона- α проводится не ранее чем через 8 недель после начала его применения. При этом на фоне применения интерферона- α еще до уменьшения лимфоцитоза увеличиваются число тромбоцитов и уровень гемоглобина, уменьшается размер селезенки за счет снижения степени инфильтрации костного мозга и селезенки опухолевыми лимфоцитами. Терапия считается эффективной при наличии положительной динамики по всем или нескольким параметрам (уменьшение цитопении, лимфоцитоза и моноцитопении, сокращение размеров селезенки и висцеральной лимфаденопатии). При снижении лимфоцитоза в крови примерно до 50% применение интерферона- α завершают и проводят курс химиотерапии аналогами пуринов. На фоне курса лечения аналогами пуринов отмечают закономерную лимфопению, и одновременно прирост тромбоцитов и уровня гемоглобина. В течение первого месяца отмечается увеличение форменных элементов крови, однако полное восстановление гемограммы может потребовать нескольких месяцев, поэтому при наличии положительной динамики показателей крови полнота костномозговой ремиссии оценивается не ранее, чем через 6-12 месяцев после окончания химиотерапии.

Критерии ремиссии и резидуальной (остаточной) болезни большинством исследователей приняты следующие:

Полная ремиссия:

- отсутствие цитопении: гемоглобин > 120 г/л; нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты $> 100 \times 10^9$ /л;
- отсутствие органомегалии: нормализация размеров селезенки, висцеральных лимфоузлов;
- отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови и $< 1\%$ в костном мозге;

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

Частичная ремиссия:

- отсутствие цитопении: гемоглобин > 120 г/л; нейтрофилы > 1,5 x 10⁹/л; тромбоциты >100 x 10⁹/л;
- уменьшение органомегалии и инфильтрации костного мозга более чем на 50%;
- отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови, но >5% в костном мозге; Улучшением считается нормализация одного из параметров без ухудшения других.

Длительной считается ремиссия дольше 5 лет. Роль минимальной остаточной болезни при ВКЛ:

Несмотря на очень хороший клинический ответ на терапию пентостатином и кладрибином, известно, что практически у всех пациентов после окончания лечения определяется минимальная остаточная болезнь (МОБ). При оценке качества ремиссии после проведенной терапии для выявления МОБ одного гистологического исследования костного мозга недостаточно, проводится иммуногистохимическое исследование с использованием анти – CD20 антитела для выявления остаточной популяции В-лимфоцитов, которые могут располагаться как кластерами (более трех CD20 – позитивных лимфоидных клеток), так и диффузно.

9) Дальнейшее ведение:

Фолликулярная лимфома[17].

Рекомендуемое наблюдение после окончания терапии:

Исследование	Описание	1-2 года	3-5 лет	>5 лет
Анамнез	В-симптомы	Каждые 3 месяца	Дважды в год	Ежегодно
Физическое обследование	В частности: периферические лимфатические узлы	Каждые 3 месяца	Дважды в год	Ежегодно
Лабораторные процедуры	ОАК+лейкоцитарная формула	Каждые 3 месяца	Дважды в год	Ежегодно
	ЛДГ	Каждые 3 месяца	Дважды в год	Ежегодно
Визуализация	УЗИ ОБП	Дважды в год	Каждые 12 месяцев	В случае подозрения на прогрессирование
	КТ шеи, грудной клетки, брюшной	По необходимости	По необходимости	В случае подозрения на

	полости, почечной лоханки	сти: дважды в год	ти: Каждые 12 месяцев	прогрессирова ние
--	------------------------------	----------------------	--------------------------	----------------------

- Обследование на наличие В-симптомов и увеличение лимфатических узлов проводится каждые 3 месяца после завершения терапии в течение 2 лет, каждые 4-6 месяцев в течение следующих 3 лет, а затем ежегодно с особым вниманием в отношении трансформации и вторичных опухолей.
- Общий анализ крови и рутинное исследование биохимических показателей сыворотки проводится каждые 3 месяца в течение 2 лет, затем дважды в год, а через 5 лет после окончания лечения достаточно 1 раз в год. Однако, для оценки подозрительных симптомов возможно более частое исследование данных показателей.
- Оценка функции щитовидной железы проводится всем пациентам получившим лучевую терапию на шейную область через 1, 2 года и 5 лет. Минимальное соответствующее рентгенологическое или ультразвуковое исследование проводится каждые 6 месяцев в течение 2 лет и затем ежегодно. Регулярное КТ сканирование за рамками клинических исследований не обязательно, особенно если используется ультразвуковое исследование брюшной полости.
- Использование ПЭТ/КТ для контроля не рекомендуется.
- Скрининг в отношении МОБ может проводиться в рамках клинических исследований, но не должен предопределять выбор терапевтических стратегий.

Лимфома маргинальной зоны[6], [26]:

Экстарнодальная лимфома из клеток маргинальной зоны MALT-типа:

В случае достижения эрадикации *H.pylori* для мониторинга гистологической регрессии рекомендуется тщательное эндоскопическое наблюдение с использованием множественных биопсий, взятых через 2-3 месяца после лечения и в течение 2 лет каждые 6 месяцев. Явные гистологические рецидивы имеют тенденцию к самоограничению, особенно при отсутствии инфекции *H.pylori*, и выжидательная тактика и наблюдение представляются целесообразными в случае устойчивости и стабильной остаточной болезни или при гистологическом рецидиве (без отдаленного распространения и/или большой эндоскопической опухоли).

В отношении всех пациентов рекомендуется долгосрочное эндоскопическое мониторирование и системное наблюдение (клинические исследования, анализ крови и минимальные радиологические или ультразвуковые исследования каждые 12-18 месяцев).

Нодалная лимфома из клеток маргинальной зоны

Учитывая то, лечение пациентов с нодалной лимфомой из клеток маргинальной зоны проводится по алгоритму для фолликулярных лимфом, то и тактика после окончания лечения аналогична (смотреть Пункт 12, подпункт 9 «Дальнейшее ведение: Фолликулярная лимфома»).

Лимфома маргинальной зоны селезенки:

При отсутствии показаний к началу лечения или после завершения курса лечения рекомендуется обследование каждые 3-6 месяцев в течение 5 лет и затем ежегодно. Обследование должно включать в себя клиническое мониторирование и минимальное лабораторно-инструментальные исследования.

Волосатоклеточный лейкоз:

ВКЛ по течению относится к хроническим заболеваниям, хотя не исключается развитие поздних рецидивов. В течение 6 месяцев после завершения лечения рекомендуется ежемесячное мониторирование ОАК с подсчетом лейкоформулы и ультразвуковое исследование брюшной полости с целью оценки размеров селезенки каждые 3 месяца.

После достижения стабильной гематологической ремиссии, интервал оценки периферической крови может быть увеличен до трех месяцев, а для УЗИ ОБП – 1 раз в 6 месяцев и более.

8. Приложения:

Приложение 1

Индекс Карновского/Шкала ECOG-ВОЗ

Общее состояние онкологического больного рекомендовано оценивать по индексу Карновского (0-100%) или Шкале ECOG-ВОЗ (0-4 балла).

Индекс Карновского	Активность, %	Шкала ECOG-ВОЗ	Балл
Состояние нормальное жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		

Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы активное лечение и госпитализация	20		
Умиравший	10		

Приложение 2

Классификация лимфом. ВОЗ 2016 год.

В- клеточные опухоли:

- Хронический лимфолейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов;
- Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз;
- В-пролимфоцитарный лейкоз;
- Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны;
- Волосатоклеточный лейкоз;
- Лимфома/ лейкоз селезенки, неклассифицируемый:
 - Диффузная мелкоклеточная В- клеточная лимфома красной пульпы селезенки;
 - Волосатоклеточный лейкоз- подобный вариан.
- Лимфоплазмочитарная лимфома
 - Макроглобулинемия Вальденстрема
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgM:
 - Болезнь α - тяжелых цепей;
 - Болезнь γ - тяжелых цепей;
 - Болезнь μ - тяжелых цепей.
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgG/A:
 - Плазмочелочная миелома;
 - Солитарная плазмочелочитама кости;
 - Экстрамедуллярная миелома;
 - Болезнь накопления моноклональных иммуноглобулинов.
- Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT- лимфом);
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны;

- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, педиатрический вариант;
- Фолликулярная лимфома:
 - In situ фолликулярная неоплазия;
 - Фолликулярная лимфома дуоденального типа.
- Фолликулярная лимфома, педиатрический вариант;
- Крупноклеточная В- клеточная лимфома с IRF4;
- Первичная кожная центрофолликулярная лимфома;
- Лимфома из клеток мантии:
 - In situ неоплазия из клеток мантии;
- Диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома, NOS:
 - GCB-тип(анг. germinal center B-cell-like);
 - ABC-тип (англ. activated B-cell-like).
- В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами;
- Первичная ДВККЛ центральной нервной системы (ЦНС);
- Первичная кожная диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома с поражением нижних конечностей;
- EBV1+ DLBCL, NOS;
- EBV1+, кожно-слизистая язва;
- ДВККЛ, связанная с хроническим воспалением;
- Лимфоматозидный гранулематоз;
- Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- Внутрисосудистая крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- ALK + крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- Плазмобластная лимфома;
- Первичная экссудативная лимфома;
- HHV81 DLBCL, NOS*;
- Лимфома Беркитта;
- Беркитоподобная лимфома с абберацией 11q;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с мутациями MYC и BCL2 и /или BCL6;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, NOS;
- В- клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В- клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина;

Т/ НК- клеточные опухоли:

- Т- клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
- Т- клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз;

- Хроническое лимфопролиферативное НК- клеточное заболевание;
- Агрессивный НК- клеточный лейкоз;
- Системная EBV Т-клеточная лимфома у детей;
- Гидроаспенновидно- подобная лимфома;
- Т- клеточная лимфома/ лейкоз взрослых;
- Экстранодальная НК/ Т- клеточная лимфома, назальный тип;
- Ассоциированная с энтеропатией Т- клеточная лимфома;
- Мономорфная эпителиотропная кишечная Т-лимфома;
- Индолетние Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания ЖКТ;
- Гепатоспленическая Т- клеточная лимфома;
- Подкожная панникулит- подобная Т- клеточная лимфома;
- Грибовидный микоз;
- Синдром Сезари;
- Первичные кожные CD30- позитивные Т- клеточные лимфомы;
- Лимфоматоидный папулез;
- Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома;
- Первичная кожная $\gamma\delta$ Т- клеточная лимфома;
- Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома;
- Первичная кожная CD8+ Т- клеточная лимфома
- Первичная кожная периферическая CD8+ Т- клеточная лимфома
- Первичная кожная CD4+ мелко/ средnekлеточная Т- клеточная лимфома;
- Периферическая Т- клеточная лимфома, неуточненная;
- Ангиоиммунобластная Т- клеточная лимфома;
- Фолликулярная Т-клеточная лимфома;
- Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с фенотипом TFH;
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK- позитивная;
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK- негативная;
- Грудной имплантат-ассоциированной анапластическая крупно-клеточная лимфома;

Лимфома Ходжкина:

- Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина;
- Классическая лимфома Ходжкина;
- Лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз;
- Лимфома Ходжкина, вариант, богатый лимфоцитами;
- Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант;
- Лимфома Ходжкина, вариант с лимфоидным истощением.

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (PTLD):

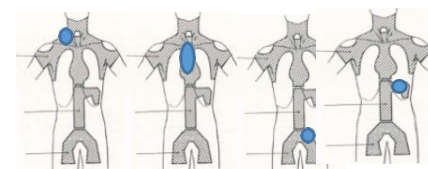
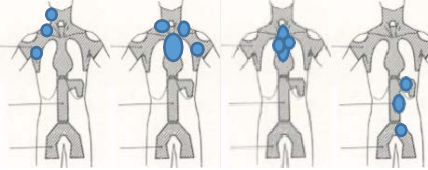
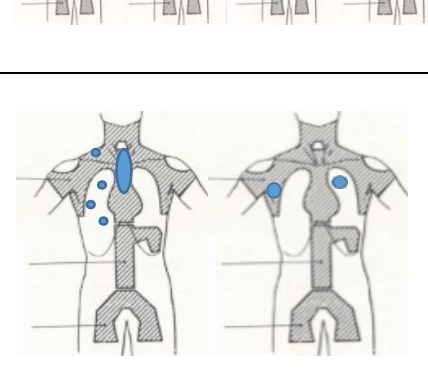
- Плазматическая гиперплазия (PTLD);
- Инфекционный мононуклеоз (PTLD);
- Багровая фолликулярная гиперплазия;
- Полиморфная PTLD;
- Мономорфная PTLD (В- и Т-/NK-клеточные типы)
- Классическая лимфома Ходжкина (PTLD).

Новообразования гистиоцитарных и дендритных клеток:

- Гистиоцитарная саркома;
- Гистиоцитоз из клеток Лангергаса;
- Саркома из клеток Лангергаса;
- Неопределенный опухоль дендритных клеток;
- Саркома из дендритных клеток;
- Саркома фолликулярных дендритных клеток;
- Опухоль из ретикулярных фибробластических клеток;
- Рассеянная юношеская ксантогранулома
- Болезнь Эрдгейма-Честер

Приложение 3

Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры ¹	
Стадия II	Поражение двух или более ² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы ³	
Стадия III	Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы ⁴	
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. • Изолированное поражение экстралимфатического органа с 	

	<p>поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поражение печени и/или костного мозга. 	
Для всех стадий		
A	Отсутствие признаков B-стадии.	
B ⁵	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления. • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев 	
E ⁶	<p>Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I-II стадиях):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только регионарных лимфатических узлов • При стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани 	
S	Поражение селезенки (при I-III стадиях)	 
X ⁷	<p>Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс⁸ более 1/3</p>	

- ¹ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.
- ² При НХЛ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II₄).
- ³ Средостение – единая лимфатическая зона, бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)
- ⁴ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфузлов.
- ⁵ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.
- ⁶ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.
- ⁷ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.
- ⁸ Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

Приложение 4

Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ

ПЭТ должно быть проведено с контрастным усилением и КТ
(можно провести одновременно или по отдельности).

Ответ	Локализация (Вовлечение органов и систем)	ПЭТ КТ (метаболический ответ)	КТ (радиологический ответ) ^d
Полный ответ	Лимфатическ ие узлы и экстралимфат ические поражения	1,2 или 3* балла по шкале Deauville, с/без остаточной массой	Все критерии из перечисленных: Лимфатические узлы / нодальные массы должны регрессировать к ≤ 1.5 см Без экстралимфатического поражения
	Не измеряемые очаги	Не применяется	Отсутствуют

	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Уменьшение до нормальных размеров
	Новые очаги	Не обнаружено	Не обнаружено
	Костный мозг	Нет данных за накопление фтордезоксиглюкозы в мозге	Нормальная по морфологии; при сомнительном результате - проточная цитометрии и негативная ИГХ
Частичный ответ	Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения	4 или 5 баллов по шкале Deauville с меньшим накоплением FDG по сравнению результатом в дебюте. Нет новых очагов поражения или прогрессирования. В промежуточном рестадировании эти данные свидетельствуют об ответе заболевания на лечение. В конце лечения эти результаты могут свидетельствовать об остаточной болезни.	Все критерии из перечисленных: -уменьшение размеров лимфатических узлов и экстралимфатических поражений на $\geq 50\%$; -когда степень поражения невозможно оценить на КТ из-за малых размеров (ориентировочный размер 5x5 мм); -полное отсутствие поражения, 0x0 мм; -для узлов >5 мм x 5 мм, но меньше, чем в норме, (рек-но использование фактического измерения для расчета);
	Неизмеряемые очаги	Не применяется	Отсутствуют / нормальные, регрессированные, но нет увеличения
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Уменьшение размеров селезенки на 50% в длину (но не достигших размеров нормы)
	Новые очаги	Не обнаружены	Не обнаружены
	Костный мозг	Остаточное поглощение FDG выше, чем поглощение в нормальном костном мозге, но снижено по сравнению с исходным уровнем (диффузное поглощение сочетается с реактивными изменениями после проведенной химиотерапии). Если имеются стойкие очаговые изменения в костном мозге	Не применяется

	на фоне ответа, рассмотреть дальнейшую оценку ответа с биопсией, или интервал сканирования.	
--	---	--

^{a3} 3 балла по шкале Deauville у многих пациентов указывает на хороший прогноз при стандартной терапии, особенно при промежуточном рестадировании. Однако, в испытаниях с участием ПЭТ, где исследовались деэскалация доз химиопрепаратов, ответ 3 балла по шкале Deauville расценивался как неадекватный ответ (чтобы избежать недостаточного лечения).

Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ

ПЭТ должно быть проведено с контрастным усилением и КТ (можно провести одновременно или по отдельности).

Ответ	Локализация (Вовлечение органов и систем)	ПЭТ КТ (метаболический ответ)	КТ (радиологический ответ) ^d
Нет ответа или стабилизация заболевания	Целевые узлы и узловые массы Экстралимфатические поражения	Результат 4 или 5 ^b баллов без каких-либо существенных изменений в поглощении FDG от исходного уровня в промежуточном исследовании или в конце лечения. Нет новых очагов или нет признаков прогрессирования	Уменьшение размеров лимфатических узлов и экстралимфатических поражений менее чем 50%; нет критериев соответствующих прогрессии заболевания
	Неизмеряемые очаги	Не применяется	Нет никакого увеличения
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Нет никакого увеличения
	Новые очаги	Не обнаружены	Не обнаружены
	Костный мозг	Нет изменений по сравнению со значениями в дебюте.	Не применяется

Прогрессирование заболевания	Целевые узлы и узловые массы Экстралимфатические поражения	Результат 4 или 5 ^b баллов по шкале Deauville с увеличением интенсивности поглощения от первоначальных значений и / или Новые FDG-накапливаемые фокусы в промежуточном исследовании или в конце лечения.	Требуется по крайней мере одно из перечисленных: PPD прогрессия: Отдельный узел / поражения должно быть ненормальным с: LDi > 1.5 см и Увеличение на > 50% по сравнению с PPD минимального Увеличение LDi или SDi от минимального 0,5 см для поражений ≤ 2 см 1.0 см для поражений > 2 см Спленомегалия: Селезеночная длина должна увеличиться на > 50% от первоначальных значений. Если это не первичная спленомегалия, то длина должна увеличиться, по крайней мере, 2 см от первоначальных значений. Новая или рецидивирующая спленомегалия
	Неизмеряемые очаги	Не обнаружены	Новые очаги или явное прогрессирование первично существующих не измеряемых очагов
	Новые очаги	Новые FDG -накапливаемые фокусы в соответствии с лимфомой, а не другой этиологии (например, инфекция, воспаление). Если есть неопределенность в отношении этиологии новых очагов, то необходима биопсия или пересмотреть интервал сканирования.	Дальнейший рост первичных очагов Новый узел > 1,5 см в любой оси Новое экстранодальное поражение размером > 1,0 см в любой оси; если < 1,0 см в любой оси, то его этиология должно быть точно отнесена к лимфоме. Оцениваемое заболевание любого размера однозначно относящаяся к лимфоме.
	Костный мозг	Новые или рецидивирующие, FDG -накапливаемые фокусы	Новые или рецидивирующие очаги

SPD - сумма произведения перпендикулярных диаметров для множественных повреждений


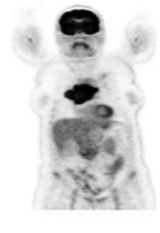

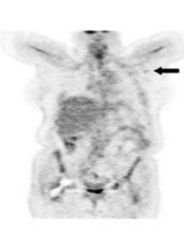


LDi - самый длинный поперечный диаметр поражения

SDi - короткая ось перпендикулярна к LDi

PPD - крест произведение LDi и перпендикулярного диаметра

Оценка эффективности проведенной терапии по шкале Deauville

Критерии Deauville

До лечения					
Ответ					
Баллы	1	2	3	4	5
	Нет накопления	Накопления \leq средостения	Накопление $>$ средостения \leq печень	Накопление умерено сильнее, чем в печени	Существенное возрастание накопления в любой области, включая новые очаги

Приложение 6

Клинические и технические требования к лучевой терапии

Клинические требования.

Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом лучевой терапии – 4 недели (но не более 6 недель).

Очень важным для планирования лучевой терапии является качество стадирования заболевания до начала химиотерапии. Описание очагов поражения по данным клинического осмотра, КТ, МРТ должно включать анатомически точную их локализацию, количество, максимальные размеры в сантиметрах, особенно зон массивного поражения, указание 3-х размеров зоны поражения, включая протяжённость. При описании поражения средостения обязательно определение медиастинально-торакального индекса по прямому рентгеновскому снимку. Для атипично расположенных пораженных лимфатических узлов, помимо описания их, необходимо указывать их координаты (расстояние в см по горизонтали и вертикали от легко определяемых анатомических ориентиров). Всю указанную выше информацию рекомендуется изображать графически на анатомической схеме человеческого тела во фронтальной проекции.

До начала ХТ при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендуется совместная консультация гематологов-онкологов и радиологов. Особо должны быть выделены зоны сомнительного или вероятного

поражения, лечебная тактика в отношении которых должна быть предварительно согласована и повторно обсуждена после окончания ХТ. При всех поддиафрагмальных поражениях в случае планирования облучения селезёнки рекомендуется радиоизотопное исследование функции почек. При наличии единственной левой почки либо при значительном нарушении функции правой почки следует обсудить целесообразность спленэктомии, как альтернативы ее облучению.

Технические требования.

Для проведения лучевой терапии можно использовать гамма-излучение ^{60}Co , фотонное излучение энергией 6 МЭВ и 18 МЭВ (18 МЭВ используется в случае глубокого расположения мишени, при больших значениях переднезадних размеров). Электронное излучение различных энергий может использоваться для лечения поверхностно расположенных лимфатических узлов.

Расчёт дозы ЛТ должен проводиться в соответствии с МКРЕ-50-62, где указаны относительные точки и суммарные дозы. Разовая очаговая доза не должна превышать 1,8-2,0 Гр, лечение проводится ежедневно 5 раз в неделю.

В зависимости от технической оснащённости радиологического отделения могут использоваться различные методики лучевой терапии: от лечения несколькими фигурными полями (требующего четкой стыковки смежных полей облучения во избежание пере- или недооблучения) до новейших методик конформной лучевой терапии (IMRT, RAPIDARC), сводящих к минимуму лучевое воздействие на нормальные ткани.

Для точного воспроизведения положения пациента во время лечения необходимо использовать фиксирующие приспособления – подголовники, индивидуальные пластиковые маски, подставки для нижних конечностей.

При облучении всех пораженных зон, кроме паховых и бедренных лимфатических узлов, используются встречные передне-задние фигурные поля (они формируются с помощью защитных блоков или многолепестковых коллиматоров диафрагмы ускорителя).

При дополнительном облучении отдельных групп лимфатических узлов возможно любое расположение полей, минимизирующее лучевое повреждение здоровых тканей. При ЛТ остаточных объёмных опухолей рекомендуется объёмное планирование облучения, применение методики облучения тангенциальными полями, использование компенсаторных клиньев, методик конформной лучевой терапии (3D CRT).

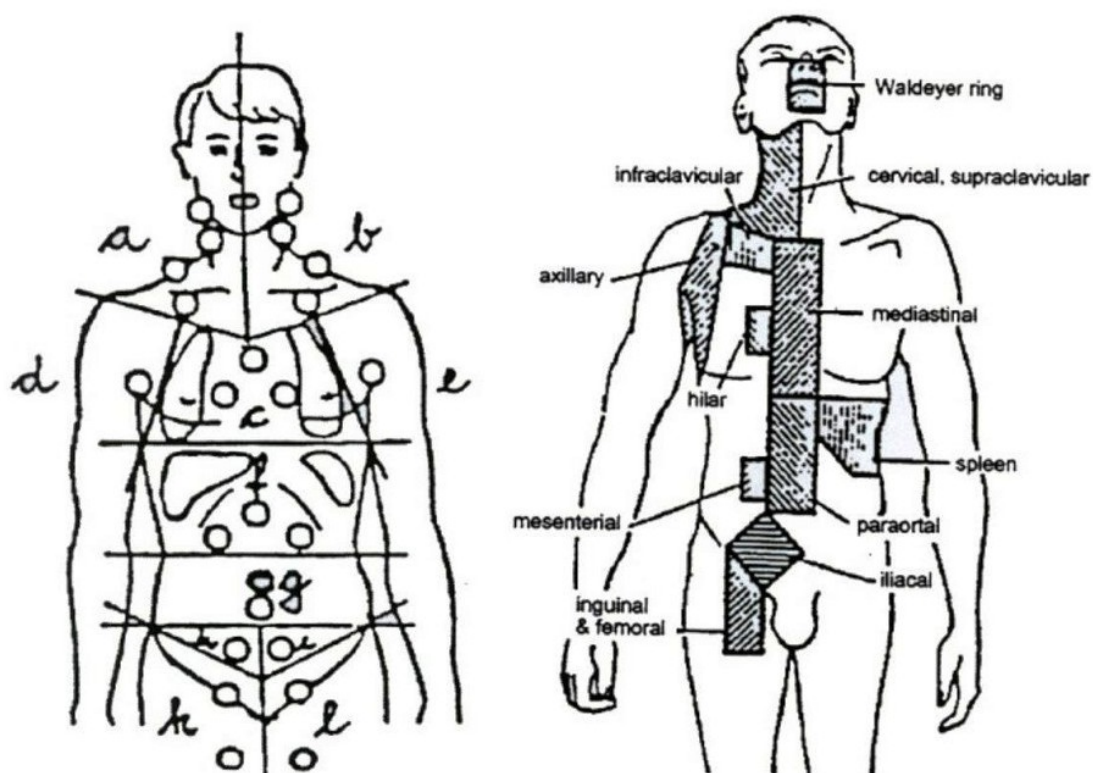
При поражении лимфоидной ткани кольца Вальдейера облучение проводится с двух боковых встречных полей (необходима предварительная санация полости рта, использование защитных кап).

Каждое лечебное поле должно подтверждаться рентгеновскими снимками с помощью симулятора или системой контроля изображения на ускорителе.

Объёмы облучения

Для выбора адекватного объёма облучения необходимо помнить об определении областей и зон поражения. На V международном симпозиуме по лимфомам в 2001г. было уточнено, что термином «зона» обозначаются анатомические зоны, по которым устанавливается стадия заболевания в соответствии с классификацией Ann Arbor. Термин «область» – более широкое понятие, область может включать в себя одну или более зон. Так в одну область были включены шейные, над- и подключичные лимфатические узлы с одной стороны. Также в одну область объединены медиастинальные лимфатические узлы и лимфатические узлы корней легких, одной областью считаются лимфатические узлы «верхнего этажа» брюшной полости (ворота печени, ворота селезенки и корень брыжейки) и одной областью – лимфатические узлы “нижнего этажа” брюшной полости - парааортальные и мезентериальные (рисунок 1)

Рисунок 1. Области и зоны поражения при лимфомах



Приложение 7

Факторы риска и профилактика тромботических и тромбоемболических осложнений

Факторы риска и профилактика тромботических и тромбоемболических осложнений у пациентов, которые получают талидомид или леналидомид

Факторы риска	Рекомендуемые действия
<p>Индивидуальные факторы риска</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ожирение (ИМТ более 30 кг/м²); • Предшествующие тромботические события; • Центральный венозный катетер или искусственный водитель ритма; • Ассоциированные заболевания и состояния: заболевания ССС, хроническая болезнь почек, диабет, острые инфекции, иммобилизация; • Хирургические вмешательства: общая хирургия, травма, любая анестезия; • Использование эритропоэтина; • Тромбофилии. 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет факторов риска или один фактор риска (индивидуальный или связанный с лимфопролиферативным заболеванием): ацетилсалициловая кислота 80-325 мг 1 раз в сутки; • 2 и более индивидуальных или связанных с лимфопролиферативным заболеванием факторов риска: <ul style="list-style-type: none"> - Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки); ИЛИ - Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3)
<p>Факторы риска связанные с лимфопролиферативным заболеванием:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Само наличие лимфомы, миеломы в особенности при большой инициальной опухолевой массе; • Повышенная вязкость крови. 	
<p>Факторы, связанные с лечением: Сочетание талидомида или леналидомида с:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокими дозами дексаметазона (более 480 мг в месяц); • Доксорубицином; • Полихимиотерапией. 	<ul style="list-style-type: none"> • Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки); ИЛИ • Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3).

Прогностическая модель ассоциированных с химиотерапией тромбозмболических осложнений Khorana A.A. и соавт.

Характеристики пациента		Баллы
Верифицированная лимфома		1
Количество тромбоцитов до начала химиотерапии 350 тыс/мкл и выше		1
Уровень гемоглобина ниже 100 г/л или использование эритропоэтинов		1
Уровень лейкоцитов до начала химиотерапии выше 11 тыс/мкл		1
ИМТ выше 35 кг/м ²		1
Общее количество баллов	Категория риска	Риск симптомной тромбозмболии
0	Низкий	0,8-3%

1, 2	Промежуточный	1,8-8,4%
3 и более	Высокий	7,1-41%

Рекомендации American Society of Clinical Oncology по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбоэмболий у онкологических больных*

Цель	Препарат	Схема ¹
<i>Профилактика</i>		
Госпитализированные онкологические больные хирургического или терапевтического профиля ³	Нефракционированный гепарин	5000 ЕД каждые 8 ч ²
	Далтепарин	5000 МЕ/сут
	Эноксапарин	40 мг/сут
	Фондапаринукс ⁴	2,5 мг/сут
<i>Лечение ТВ и ТЭЛА</i>		
Начальное ⁵	Далтепарин ⁴	100 МЕ/кг каждые 12 ч
		200 МЕ/кг/сут ⁷
	Эноксапарин ⁶	1 мг/кг каждые 12 ч
		1,5 мг/кг/сут ⁶
	Гепарин натрия	80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч в/в (скорость введения корректируют с учетом АЧТВ**)
	Фондапаринукс ⁶	< 50 кг — 5 мг/сут
		50–100 кг — 7,5 мг/сут
	> 100 кг — 10 мг/сут	
Долгосрочное ³	Далтепарин	200 МЕ/кг/сут в течение 1 мес., затем 150 МЕ/кг/сут
	Варфарин	5–10 мг/сут внутрь, дозу корректируют так, чтобы МНО составляло 2–3

*ПРИМЕЧАНИЯ. Общая длительность антикоагулянтной терапии зависит от особенностей случая. Больным с активным злокачественным процессом обычно требуется терапия продолжительностью не менее 6 мес.

Относительные противопоказания к назначению антикоагулянтов включают следующее:

- некупируемое кровотечение;
- острая стадия внутричерепного кровоизлияния;
- расслаивающая аневризма аорты или аневризма сосудов головного мозга;
- бактериальный эндокардит;
- перикардит;
- обострение язвы желудка или других отделов ЖКТ;
- тяжелая, злокачественная артериальная гипертензия или гипертензия без надлежащего лечения;
- тяжелая травма головы;
- беременность (варфарин);
- гепариновая тромбоцитопения (гепарин, нефракционированный и низкомолекулярный);

- введение эпидурального катетера.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

¹Если нет особых показаний, все дозы вводятся подкожно.

²Используется также введение 5000 МЕ каждые 12 ч, но этот режим, по-видимому, менее эффективен.

³Длительность равна сроку госпитализации или времени до перехода на амбулаторное лечение.

⁴FDA США не одобрило применение для этой цели.

⁵Минимальный срок 5–7 дней; переход на варфарин возможен, только если МНО находится в допустимых границах 2 дня подряд.

⁶Большую роль играет выведение почками. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин препарат назначать нежелательно; если применение все-таки необходимо, следует ориентироваться на анти-Ха-активность.

⁷Как правило, используется АЧТВ, в 1,5–2,5 раза превышающее контрольное значение. Лучший метод определения терапевтического диапазона АЧТВ, соответствующего уровню гепарина 0,3–0,7 МЕ/мл, — это хромогенное определение уровня фактора Ха.

Приложение 8

Синдром лизиса опухоли

При разрушении опухолевых клеток образуется пять основных субстанций, которые выводятся исключительно почками: продукты распада пурина → ксантин, гипоксантин и мочева кислота; калий; фосфат.

Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевои кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови.

При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочева кислота могут кристаллизоваться в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олиго/анурия и тканевые некрозы. Растворимость ксантина и мочевои кислоты в щелочной среде намного выше, чем в кислой, но щелочная среда напротив благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того при $\text{pH} > 7,5$ может кристаллизоваться гипоксантин. Следовательно перезащелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада.

Если перед началом циторедуктивной терапии наблюдается повышение уровня мочевои кислоты и/или калия, и/или фосфатов и/или креатинина, то мероприятия по нормализации этих показателей должны быть проведены до начала циторедуктивной терапии. Однако начало этой терапии не должно откладываться более чем на 24 часа.

Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза - 100-250 мл/м²/ час. Если этого удастся добиться, то метаболические нарушения бывают редко.

Если адекватного диуреза несмотря на достаточный объём инфузии, применение различных мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин) добиться не удастся, должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. Причиной олиго/анурии в этом случае является распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью (лимфомой) нисходящих мочевых путей, либо развитие тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний.

Гиперкалиемия является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли. Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, то угрожающее состояние может развиваться в течение нескольких ближайших часов.

Тяжелый синдром острого лизиса опухоли часто осложняется развитием гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), требующего массивной заместительной терапии свежемороженой плазмой (не менее 1000 мл 2 раза в день), концентратами тромбоцитов и нередко – проведения плазмафереза.

Профилактика синдрома лизиса опухоли

1. Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 600 мг/сутки) в течение 3 - 8 дней.
2. Инфузионная терапия:
 - Объем = 3000-5000 мл/м²/сутки.
 - 5% раствор глюкозы ↔ 0,9% раствор NaCl = 1 : 1.
 - Удельная плотность мочи < 1010.
 - Контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием.
 - Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки.
 - Интенсивность контроля за диурезом должна соответствовать ситуации и возрасту пациента.
 - при недостаточном мочевыведении - лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопроteinемии даже умеренной - альбумин, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин.
 - Инициальная инфузия - без калия. Умеренная гипокалиемия - желательна.

- Защелачивание мочи: - NaHCO_3 40 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией).
- Регулирование необходимого объёма NaHCO_3 соответственно рН мочи
- значение рН мочи=7,0 является идеальным! - сохраняется достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов.

Лабораторный контроль каждые 12-24 часа: биохимический анализ крови - Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочеви́на, белок, альбумин.

Приложение 9

Коррекция водно-электролитных нарушений

Гиперурекемия	<ul style="list-style-type: none"> • увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки. • стабилизировать рН мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако постоянно держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина.
Гипекалиеми́я	<p><u>при $\text{K}^{\pm} > 6$ ммоль/л:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа; • как неотложное мероприятие: глюкоза – 1г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, в качестве 30-минутной инфузии (это приводит только к перераспределению K^+ внутри клетки, а через 2 - 4 часа распределение K^+ возвращается к исходному. Следовательно, это только выигрыш во времени для подготовки к гемодиализу). • при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + NaHCO_3 - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно. <p><u>при $\text{K} > 7$ ммоль/л:</u> срочно - гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма.</p>
Гиперфосфатемия	<p>($\text{P}^{++} > 1,5$ $\mu\text{mol/l}$ или 3 мг/100 мл)</p> <ul style="list-style-type: none"> • увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки. • рН мочи не должен быть более 7,0 • назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи). • при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция

	<p>10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии).</p> <ul style="list-style-type: none"> • если фосфат > 10 мг/100 мл (5 μмоль/л) или фосфат кальция > 6,0 ммоль/л – срочно гемодиализ
Гипокальциемия	<p>Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии); • контроль концентрации Mg^{++} При гипомагниемии: коррекция магния - 0,2 - 0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнeзии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).
Олиго-/анурия	<p>Отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час «Обычное» определение < 5 мл/м² в час к данной ситуации не применимо. Диурез должен оцениваться только вместе с объемом реально вводимой жидкости. Возможные причины:</p> <ul style="list-style-type: none"> • УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей; Инфильтрация почек. • лаборатория: K^+, Ca^{++}, мочевая кислота, фосфат. • моча: кристаллы уратов, кристаллы фосфата кальция. • терапия: гемодиализ, самое позднее при подъеме $K^+ > 6$ mmol/L.
Показания к гемодиализу	<ul style="list-style-type: none"> • $K^+ > 7$ mmol/L или подъем > 6 mmol/L несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики; • фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт СахР > 6,0 ммоль/л • отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час • двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ МЕДИЦИНСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«ИНДОЛЕНТНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ
ЛИМФОМЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C82.0	– Фолликулярная неходжкинская лимфома мелкоклеточная с расщепленными ядрами
C82.1	– Фолликулярная неходжкинская лимфома смешанная мелкоклеточная с расщепленными ядрами и крупноклеточная
C83.0	– Диффузная неходжкинская лимфома мелкоклеточная
C91.4	– Волосатоклеточный лейкоз
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	
МКБ-11	
Код	Название
2A82.0	— Хронический лимфолейкоз или малая лимфоцитарная лимфома Этот код охватывает как хронический лимфолейкоз (при поражении костного мозга и периферической крови), так и малую лимфоцитарную лимфому (при отсутствии лейкемической картины).
2A85.0	— Узловая маргинальная зона лимфома Редкая форма индолентной В-клеточной неходжкинской лимфомы, характеризующаяся поражением лимфатических узлов без признаков внеузлового или селезеночного заболевания.
2A85.2	— Первичная кожная маргинальная зона В-клеточная лимфома Редкая, индолентная лимфома, проявляющаяся кожными поражениями, преимущественно на туловище и конечностях.
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

1. Основная часть

Введение

Лимфому можно классифицировать как индолентную или агрессивную. Индолентные лимфомы растут медленнее и могут проходить периоды, когда они «спят» и не причиняют никакого вреда. Эти лимфомы часто не требуют немедленного лечения. Агрессивные неходжкинские лимфомы - это наиболее распространенный подтип НХЛ, который характеризуется быстрым темпом роста опухоли в лимфатических узлах, селезенки, печени, с поражением костного мозга и других органов.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место в мире по частоте и составляет в среднем 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Этот показатель значительно варьирует в различных

географических регионах, а также зависит от этнической и расовой принадлежности больных. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5-7 на 100 000 населения. В США ежегодно этот диагноз устанавливается у 14000 человек. В Азиатских странах частота ФЛ существенно ниже (9-10%). Среди жителей Северо-Западного региона России доля заболевших не превышает 11%. Медиана возраста больных составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин приблизительно 1/1,7.

Неходжкинские лимфомы по течению заболевания, прогнозу и 5-ти летней выживаемости условно делятся на индолентные и агрессивные. К индолентным В-клеточным лимфомам относятся: хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов, волосатоклеточный лейкоз, фолликулярная лимфома (grade I–II) и лимфома из клеток маргинальной зоны (селезенки, нодальные, экстра nodальные). Опухоли характеризуются благоприятным прогнозом, однако, различаются клинически и требуют различных терапевтических подходов.

Фолликулярная лимфома (С.82.0, С.82.1) -представляет собой группу лимфоидных опухолей, субстратом которых являются В-лимфоидные клетки центра фолликула (герментативного центра)- центроциты и центробласты, имеющие тенденцию к фолликулярному росту. Наиболее характерным признаком ФЛ является реанжировка t(14;18)(q32;q21) IGH/BCL2[2].

К ФЛ с индолентным течением относятся цитологические типы grade I и II (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа ув. 400x)[3]. Фолликулярная лимфома, grade III – является очень редким типом НХЛ и относится к лимфомам с агрессивным течением, имеющей больше общих признаков с ДВККЛ, чем с другими фолликулярными лимфомами (см. клинический протокол диагностики и лечения агрессивных лимфом).

Лимфомы маргинальной зоны (С83.0) – группа индолентных В-клеточных лимфом, включающая нодальную ЛМЗ, экстра nodальные ЛМЗ (в т.ч. МАЛТ лимфомы), селезеночную ЛМЗ, имеющие общий неопухолевый аналог – Влимфоциты из маргинальной зоны вторичных лимфоидных фолликулов[4].

Волосатоклеточный лейкоз(С.91.4) – индолентная В-клеточная лимфома, которая характеризуется циркулирующими В-клеткам с villous выростами цитоплазмы («волосатые» клетки), спленомегалией, как правило отсутствием лимфоаденопатии, панцитопенией, моноцитопенией (при классической форме), Взрелоклеточным иммунофенотипом с экспрессией CD11c, CD103 и наличием мутации BRAF V600E (при классической форме)[5].

2. Методы, подходы и процедуры диагностики.

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- химиотерапия и/или лучевая терапия с целью достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса и паллиативное лечение с целью

стабилизации роста опухоли и ликвидации тяжелой сопутствующей симптоматики.

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения (для лучевой терапии);
- психорганические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние пациента по шкале Крановского менее 60%;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

3) показания к процедуре или вмешательству;

- наличие индолентных В-клеточных лимфом любой распространенности с обязательной морфологической верификацией диагноза после оперативного лечения или биопсии;
- наличие вторичной (метастатической, или без первичного выявленного очага), опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии, или отсутствия морфологического подтверждения метастаза, но наличия гистологической верификации первичного очага неходжкинской лимфомы.

Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива индолентных В-клеточных лимфом;
- Как основной метод лечения она показана при системных злокачественных образованиях, в том числе и при индолентных В-клеточных лимфом, в котором поражается весь организм. Специалисты тщательно подбирают дозу препарата: если она окажется слишком маленькой, то шанс на излечение снизится, а если высокой, возрастет риск побочных эффектов.

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство [8]:

Персонал, работающий в отделениях онкологических, химиотерапевтических и радиологических отделениях медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные необходимыми документами, и относиться к персоналу группы А, и иметь доступ к работе с источниками радиоактивного и ионизирующего излучения, а также сертификаты с не истекшим сроком действия о прохождении курсов по радиационной безопасности.

- Специалист, имеющий сертификат по специальности «Онкология», «Химиотерапия», «Лучевая терапия» (радиационная онкология) со стажем работы по специальности не менее 5 лет, повышение квалификации по вопросам высокотехнологичных методик химио- и/или лучевой терапии не менее 216 часов за последние 5 лет;

- Специалист с высшим образованием по физике и /или высшим техническим образованием со стажем работы по специальности не менее 3 лет, имеющий опыт работы с линейными ускорителями не менее 2 лет.

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение СКФ;
8. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
9. ВИЧ-инфекции (HIV Ag/anti-HIV) методом ИФА
10. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, образование)*
13. Гистологическое исследование гребня подвздошной кости**
14. Иммуногистохимическое исследование биоптата (лимфоузла, образования, трепанобиоптата)
15. ЭКГ;
16. ЭхоКГ.
17. УЗИ ОБП+почек
18. ПЭТ/КТ всего тела***
19. КТ с контрастированием****

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
3. ПЦР на COVID-19
4. Определение КЩС и газов крови;

5. Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
6. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
7. Стандартное цитогенетическое исследование;
8. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
9. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
10. ProBNP
11. Прокальцитонин
12. Антитромбин III, Д-димер
13. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
14. Миелограмма
15. ИФТ периферической крови
16. Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
17. Стандартное –цитогенетическое исследование
18. Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
19. Рентгенография придаточных пазух носа;
20. Ортопантограмма;
21. Компьютерная томография грудного сегмента
22. КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
23. ФГДС;
24. Бронхоскопия;
25. Колоноскопия;
26. УЗИ сосудов (вен и/или артерий);
27. Спирография.
28. МРТ-головного мозга
29. УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря
30. Холтеровское – мониторингирование ЭКГ

* В случае если не было проведено ранее.

** В дебюте заболевания (в случае если ранее не было проведено) и при рестадировании (в случае изначального поражения костного мозга).

*** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение.

**** В случае невозможности проведения ПЭТ/КТ.

б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:

А) Квалифицированный персонал [8] (смотрите 4-раздел - требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство).

Рекомендуемые штатный нормативы кабинета/отдела химиотерапевти (онколога)

№ п/п	Наименование должности	Количество должностей
1.	Врач-онколог (химиотерапевт, лучевой терапевт)	1 на 200 тыс. взрослого населения
2.	Медицинская сестра	1 на 1 врача-химиотерапевта

3.	Медицинская сестра процедурной	1
4.	Санитар	1 на кабинет химиотерапии и онкологии; 1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии и/или онкологии) медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара)
5.	Медицинская сестра палатная (постовая)	1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии (онкологии) медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара)
6.	Младшая медицинская сестра по уходу за больными	1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии (онкологии) медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара)

Б) Требования к соблюдению мер безопасности [8]: Соблюдение всех санитарных норм и правил химио- и радиационной безопасности согласно нормативно – правовым актам Республики Узбекистан.

В) Требования к оснащению:

Стандарт оснащения кабинета/отдела химиотерапевта (онколога)

№ п/п	Наименование оборудования	Количество, шт.
1.	Весы медицинские напольные (например, <u>Весы медицинские электронные ВМЭН-150-50/100-Д-А</u>)	1
2.	Микроскоп бинокулярный (например, <u>Микроскопы и запчасти</u>)	1
3.	Рабочее место врача-гематолога с персональным компьютером (например, <u>Стол письменный для врача</u>)	1
4.	Ростомер (например, <u>Ростомер РМ-1</u>)	1
5.	Рабочее место медицинской сестры с персональным компьютером	по числу врачей
6.	<u>Дезар</u>	1
7.	<u>Кушетка</u>	1
8.	Контейнер для транспортировки биоматериалов	1
9.	Шкаф для лекарственных средств и препаратов (например, <u>Шкаф медицинский металлический ШМ-02-МСК</u>)	1

10.	Мешок Амбу (например, <u>Дыхательный аппарат Westmed 562048 (мешок типа Амбу)</u>)	1
11.	Манипуляционный столик (например, <u>Столик манипуляционный СМ2-Л-М с одним ящиком и двумя полками</u>)	1
12.	Малый операционный стол	1
13.	Холодильник бытовой с морозильной камерой	1
14.	<u>Кушетка</u> *	1
15.	Перистальтический объемнометрический инфузионный насос*	1
16.	Шприцевой инфузионный насос*	1
17.	Вытяжной шкаф для разведения химиопрепаратов*	1
18.	Контейнер для транспортировки биоматериалов*	1
19.	Стойки для капельниц на колесах*	2
20.	Кресла донорские*	2
21.	Шкаф для лекарственных средств и препаратов* (например, <u>Шкаф медицинский металлический ШМ-02-МСК</u>)	1
22.	Мешок Амбу* (например, <u>Дыхательный аппарат Westmed 562048 (мешок типа Амбу)</u>)	1
23.	Холодильник бытовой с морозильной камерой*	1
24.	Холодильник фармацевтический на 2-14 градусов* (например, <u>Холодильник фармацевтический ХФ-250-2 ПОЗИС</u>)	1
25.	<u>Центрифуга лабораторная (1,5-3 тыс. об/мин)*</u>	1
26.	Манипуляционный столик* (например, <u>Столик манипуляционный СМ2-Л-М с одним ящиком и двумя полками</u>)	1
27.	Дезар*	1

* оснащение кабинета химиотерапевта (онколога) при оказании медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и/или "онкология" в условиях стационара (дневного стационара).

Для проведения лучевой терапии:

- линейный ускоритель или гамма терапевтический аппарат;
- барабанный фантом (для проверок рабочих характеристик и калибровки аппарата);
- фантом для калибровки единиц Хаунсфилда системы визуализации СВСТ;
- терморегулируемая ванна/печь для термопластических масок;
- насос для вакуумных матрасов;
- встроенная, полностью интегрированная система дозиметрического планирования;
- стандартный набор дозиметрического оборудования;
- КТ с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80см со специально приспособленной плоской декой на стол;

- МРТ аппарат с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной декой на стол.

- подголовник;
- вакуумный матрац;
- капы, загубники;
- индексная рамка;
- подставки под колено;
- пластины термопластические (маски)

7) требования к подготовке пациента:

На основании подготовленных пациентом томографических снимков и направления, а также в результате осмотра пациента, определяется очаг заболевания и общее состояние организма, а также рассматривается целесообразность проведения химио и/или лучевой терапии.

В день первого визита химиотерапевтом и/или радиационным онкологом проводится медицинский осмотр и назначаются необходимые обследования.

Врач доступно разъясняет пациенту особенности его заболевания и метод лечения, подробно опрашивает пациента о симптомах и принимает решение на основании всей имеющейся информации.

В зависимости от состояния заболевания проведение химио и/или лучевой терапии может быть признано нецелесообразным.

Назначение курса химио и/или лучевой терапии решается химиотерапевтом и/или радиационным онкологом, МДГ и с письменного согласия пациента.

Режим лечения определяется в соответствии с клиническими рекомендациями и научно – исследовательскими протоколами. Терапевтические дозы подбираются в зависимости от гистологического типа, локализации, стадии, распространения опухоли.

Решение о проведении химио- и/или лучевой терапии принимается после комплексного обследования пациента, точно поставленного диагноза. Перед процедурой больному проводят премедикацию — вводят ряд препаратов, чтобы помочь организму лучше перенести предстоящее лечение:

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;
- пробиотики и др.

Перед каждым курсом химио- и/или лучевой терапии пациент сдает ряд анализов крови и мочи, при необходимости проходит УЗИ некоторых органов, ЭКГ и ряд других исследований в зависимости от конкретного случая.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

Всем пациентам с индолентными В-клеточными лимфомами, после 2 и 4 циклов ХТ, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения, рекомендуется оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом для определения дальнейшей тактики ведения пациента [3,4].

Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (см. приложение 5).

В группе пациентов которым ПЭТ/КТ не проведено оценка проводится согласно общепринятым критериям оценки эффективности для ЛПЗ:

Таблица 3.

<p>Полная ремиссия (ПР):</p>	<p>1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.</p> <p>2. Размеры лимфатических узлов:</p> <p>а) $\leq 1,5$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5см;</p> <p>б) $\leq 1,0$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 –1,1см;</p> <p>3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются;</p> <p>4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.</p> <p>ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.</p>
<p>Неуверенная полная ремиссия (ПРн):</p>	<p>1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.</p> <p>2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.</p>
<p>Частичная ремиссия (ЧР):</p>	<p>1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.</p>

	<p>2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.</p> <p>3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.</p>
Стабилизация (Ст)	Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.
Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст)	<p>1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.</p> <p>2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.</p>

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ПРОФИЛАКТИКИ И
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ
«ИНДОЛЕНТНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ
ЛИМФОМЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C82.0	– Фолликулярная неходжкинская лимфома мелкоклеточная с расщепленными ядрами
C82.1	– Фолликулярная неходжкинская лимфома смешанная мелкоклеточная с расщепленными ядрами и крупноклеточная
C83.0	– Диффузная неходжкинская лимфома мелкоклеточная
C91.4	– Волосатоклеточный лейкоз
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	
МКБ-11	
Код	Название
2A82.0	— Хронический лимфолейкоз или малая лимфоцитарная лимфома Этот код охватывает как хронический лимфолейкоз (при поражении костного мозга и периферической крови), так и малую лимфоцитарную лимфому (при отсутствии лейкемической картины).
2A85.0	— Узловая маргинальная зона лимфома Редкая форма индолентной В-клеточной неходжкинской лимфомы, характеризующаяся поражением лимфатических узлов без признаков внеузлового или селезеночного заболевания.
2A85.2	— Первичная кожная маргинальная зона В-клеточная лимфома Редкая, индолентная лимфома, проявляющаяся кожными поражениями, преимущественно на туловище и конечностях.
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

1. Основная часть

- Введение

Лимфому можно классифицировать как индолентную или агрессивную. Индолентные лимфомы растут медленнее и могут проходить периоды, когда они «спят» и не причиняют никакого вреда. Эти лимфомы часто не требуют немедленного лечения. Агрессивные неходжкинские лимфомы - это наиболее распространенный подтип НХЛ, который характеризуется быстрым темпом роста опухоли в лимфатических узлах, селезенки, печени, с поражением костного мозга и других органов.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место в мире по частоте и составляет в среднем 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Этот показатель значительно варьирует в различных

географических регионах, а также зависит от этнической и расовой принадлежности больных. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5-7 на 100 000 населения. В США ежегодно этот диагноз устанавливается у 14000 человек. В Азиатских странах частота ФЛ существенно ниже (9-10%). Среди жителей Северо-Западного региона России доля заболевших не превышает 11%. Медиана возраста больных составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин приблизительно 1/1,7.

- Определение – профилактики или реабилитации.

Профилактическая медицина (ссылка на источник: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0>) (профилактикология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный»^[1] и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития^{[2][3]}.

Собственно профилактика подразделяется на^[4]:

- индивидуальную и общественную (социальную);
- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика^[4].

Профилактика — основное направление медицины^{[2][5]} и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического^[6], архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера^[7]. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями^{[8][9]}.

Профилактические мероприятия — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной^{[10][11]}.

Медицинская реабилитация (ссылка на источник: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%>)

Д0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F) (от лат. *rehabilitatio*, восстановление^[1]) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым, двигательная активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности^{[2][3][4]}.

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме^[5].

Медицинская реабилитация тесно связана с другими видами реабилитации — физической, психологической, трудовой, социальной, экономической.

2.1. Виды профилактики или реабилитации.

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

1. **Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни^[17]. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья^[17]. Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения)^[16].
2. **Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления.
3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «**третичная профилактика**» как комплекс мероприятий по реабилитации больных,

утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) **реабилитацию**^[15].

4. 2.2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

1. Реабилитация

- Всем пациентам с индолентным В-клеточным лимфомам на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [119, 120].

- Специальных методов реабилитации при индолентным В-клеточным лимфомам не существует. Реабилитация пациентов с индолентным В-клеточным лимфомам должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

2. Профилактика

Методов профилактики индолентных В-клеточных лимфом в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу индолентных В-клеточных лимфом с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога с соблюдением следующей частоты обследований пациента - в течение первого года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года - каждые 6 месяцев, в дальнейшем - ежегодно, после 5 лет - каждые 2 года [11, 17, 18].

- Диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, рентгенологический контроль органов грудной

клетки (КТ или рентгенография), УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов. Для пациентов, получавших антрациклины и блеомицин в сочетании с облучением средостения - исследование функции сердца (ЭКГ и ЭхоКГ) и легких (спирография).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу индолентных В-клеточных лимфом с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога по графику [121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5). Комментарий:

График диспансерного наблюдения детей после завершения терапии по поводу индолентных В-клеточных лимфом

Обследовани е	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
Клинический осмотр	4 - 8х	4 - 8х	4х	2х	2х	Индивидуальн о
ОАК	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1 х	Индивидуально				
УЗИ	4х	4х	2х	2х	2х	
КТ, МРТ	2х	2 - 1х	1х	1х	1х	
Гормоны щитовидной железы	1х	1х	1х	1х	1х	
ЭКГ, ЭХО- КГ		1х			1х	

2.3. Методы и процедуры профилактики:

1) Цель профилактики:

предупреждение возникновения индолентных В-клеточных лимфом, недопущение и устранение факторов риска их развития, раннее выявление и предупреждение осложнений заболевания после лечения.

2) Первичная профилактика:

Специфической профилактики индолентных В-клеточных лимфом не разработано. Уменьшить риск развития этой патологии поможет соблюдение следующих рекомендаций:

- Отказ от контактов с канцерогенными веществами.
- Своевременное лечение инфекционных заболеваний.
- Вакцинация, меры по укреплению иммунитета.
- Отказ от вредных привычек, ведение здорового образа жизни.

- Прохождение профилактических осмотров.
- Посещение онколога при появлении сомнительных симптомов, особенно для пациентов из группы риска.
- скрининговые обследования при обнаружении факторов риска.

Они предназначены для всех, проводится индивидуально, везде и всегда (особенно при ремиссии заболевания после получения радикального лечения и при наличии факторов риска).

3) **Скрининг** - если существуют методы скрининга в данной нозологии,

- Больным завершившим лечение по поводу индолентных В-клеточных лимфом с достижением ПР, рекомендуется скрининг поздних эффектов терапии, скрининг органных осложнений проведенного лечения и скрининг по кардиотоксическим эффектам [121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Скрининг поздних эффектов противопролиферативной терапии

1 год от окончания терапии (каждые 3 мес.)	<ul style="list-style-type: none"> - осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) - ежемесячное самообследование молочных желез - общий анализ крови + СОЭ - Рентгенография органов грудной клетки/КТ шеи/грудной клетки для I - II + КТ живота/таза для III - IV стадий - ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогены /тестостерон, гормоны щит. железы
2 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> - осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес. - ежегодно - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
3 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> - осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
4 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> - осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катamnестическую службу

Скрининг по кардиотоксическим эффектам

Функция сердца			
Возраст	Облучение	Доза	ЭхоКГ

	средостения	антрациклинов	
< 1 года	+	любая	раз в год
	-	< 200 мг/м ²	каждые 2 года
		> 200 мг/м ²	раз в год
1 - 4 лет	+	любая	раз в год
	-	< 100 мг/м ²	каждые 5 лет
		100 - 300 мг/м ²	каждые 2 года
		> 300 мг/м ²	раз в год
> 5 лет	+	< 300 мг/м ²	каждые 2 года
		> 300 мг/м ²	раз в год
	-	< 200 мг/м ²	каждые 5 лет
		200 - 300 мг/м ²	каждые 2 года
		> 300 мг/м ²	раз в год

Больные, которые получают химиотерапию, между ее циклами нуждаются в приеме поддерживающего общеукрепляющего лечения, сбалансированном питании и положительных эмоциях, возможно, в проведении сеансов психотерапии.

Пациенты, получавшие лечение лимфомы, независимо от его результата нуждаются в диспансерном наблюдении у онкогематолога. Лица, достигшие ремиссии болезни, посещают врача сначала каждые три месяца, затем дважды в год – проходят осмотр и дополнительные методы обследования, позволяющие оценить качество ремиссии. Отсутствие рецидивов болезни в течение 5 лет – показатель того, что человек выздоровел и может быть снят с наблюдения.

4) **Вторичная профилактика** - вторичные профилактические мероприятия при данной нозологии включают профилактические осмотры, скрининг, обследование с целью раннего выявления заболевания.

5) **Третичная профилактика** или реабилитация индолентных В-клеточных лимфом:

Меры реабилитации пациентов после лечения зависят от длительности курса и выбранных способов терапии рака. В обязательном порядке необходимо:

- Посещать онколога для регулярных обследований.
- Принимать рекомендованные препараты для снижения риска рецидива и повышения иммунитета.
- Полноценно питаться.
- Исключить вредные привычки и воздействие неблагоприятных внешних факторов.
- Выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья.

2.4. Методы и процедуры реабилитации:

цель реабилитации индолентных В-клеточных лимфом:

- полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсация утраченных функций пораженного органа или системы;
- поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса;
- предупреждение, ранняя диагностика и коррекция возможных нарушений функций поврежденных органов или систем организма;
- предупреждение и снижение степени возможной инвалидности;
- улучшение качества жизни;
- сохранение работоспособности пациента;
- социальная интеграция пациента в общество.

3. Показания к проведению 3-х видов профилактики и к реабилитации (конкретизируются соответственно профилю).

Первичная профилактика индолентных В-клеточных лимфом приводит к уменьшению вероятности заболеть с индолентными В-клеточными лимфомами путем предотвращения факторов риска, излечения от хронических инфекционных заболеваний и осложнений.

Вторичная профилактика приводит к раннему выявлению индолентных В-клеточных лимфом в бессимптомных и предклинических стадиях, при которых вероятность полного излечения от индолентных В-клеточных лимфом высока.

Третичная – реабилитационная профилактическая терапия проводится всем больным индолентных В-клеточных лимфом, которые получают и/или завершили цитостатическую терапию независимо от возраста, стадии гистологического вида.

Для оценки эффективности и решения о необходимости коррекции режима профилактики рекомендовано контролировать клинически и лабораторно проводимую профилактическую терапию. При клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях отклонения от нормы клинических результатов анализов и ухудшения (не улучшения) соматического состояния больного во время и после специфической цитостатической терапии.

3.1. Критерии для определения проведения видов профилактики (согласно международным стандартам, данным основанных доказательной медицины).

- Первичная профилактика рекомендуется всем слоям населения, особенно молодым людям, с целью предотвращения развития индолентных В-клеточных лимфом [1, 3]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4);*
- Всем пациентам с индолентными В-клеточными лимфомами и/или с тяжелым клиническими видами заболевания рекомендовано проведение профилактики

осложнений специфической терапии с целью предотвращения развития инвалидизации и летальности пациентов [4, 11]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4);*

- Пациентам после завершения специфической цитостатической терапии всем больным рекомендовано проведение третичной – реабилитационной профилактики [20, 27]. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).*

3.2. Критерии для определения этапа и объема реабилитационных процедур (международные шкалы согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья).

Реабилитационные процедуры проводятся:

1 год от окончания терапии(каждые 3 мес.):

- осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания)
- ежемесячное самообследование молочных желез
- общий анализ крови + СОЭ
- Рентгенография органов грудной клетки/КТ шеи/грудной клетки для I - II + КТ живота/таза для III-IV стадий
- ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогены/тестостерон, гормоны щит. железы.

2 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес.
- ежегодно - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

3 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес.
- маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

4 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес.
- маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

4 год от окончания терапии:

- Переход под наблюдение в катamnестическую службу

4. Этапы и объемы реабилитации:

Пациенты с индолентными В-клеточными лимфомами должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей врача-гематолога, врача-педиатра, врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными индолентными В-клеточными лимфомами [1,24]. Осмотр пациентов врачом-гематологом, врачом-онкологом должен проводиться не менее 2-х раз в

год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой [1,6].

Диспансерное наблюдение за пациентами с индолентными В-клеточными лимфомами включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершённых циклов цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной непереносимостью препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений химиолучевой терапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех пациентов с индолентными В-клеточными лимфомами рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре онкологии либо гематологии [1,3]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

5. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:

1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
 - Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, мочева́я кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфотаза);
 - УЗИ ОБП+почек, ОМТ, мочевого пузыря, периферических лимфоузлов;
 - Рентген исследование грудной клетки;
 - МСКТ грудной клетки или ПЭТ/КТ всего тела;
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
- Определение КЩС и газов крови;
- Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
- Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
- Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
- Стандартное –цитогенетическое исследование
- Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
- КТ головы, шеи, брюшной полости, ОБП с контрастированием;
- ФГДС;

- Бронхоскопия;
- Колоноскопия;
- УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- Spiрография.
- МРТ-головного мозга
- УЗИ плевральной полости;
- Холтеровское – мониторирование ЭКГ
- КТ с контрастированием

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня:

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТ/КТ через 3 мес от завершения инициальной терапии [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу индолентных В-клеточных лимфом с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 мес, 2-го года – каждые 6 мес, в дальнейшем – ежегодно [3] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

В случае применения лучевой терапии (ЛТ) на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием каждые 6-мес в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если последний ПЭТ/КТ был 4-5b Deauville для подтверждения полного ответа/ в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Дополнительным профилактическим мерам входит приём рекомендованных препаратов для снижения риска рецидива и повышения иммунитета, полноценное питание, исключение вредных привычек и воздействия неблагоприятных внешних факторов, выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего

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

7. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:

Профилактическая терапия и реабилитация должна контролироваться клинически, лабораторно и инструментальными обследованиями во время посещения на динамический контроль. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при индолентных В-клеточных лимфомах следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;
- отсутствия поздних осложнений цитостатической и лучевой терапии;
- полноценное возвращение на исходное положение психического состояния больного и близких родственников пациента;
- отказ пациента от вредных привычек, соблюдение образа здоровой жизни, здорового питания;
- своевременное обращение на динамический контроль пациента;
- своевременное лечение состояний/заболеваний являющиеся фоновым заболеванием или фактором риска индолентных В-клеточных лимфом.

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ПАЛЛИАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«ИНДОЛЕНТНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ
ЛИМФОМЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ:

МКБ-10	
Код	Название
C82.0	– Фолликулярная неходжкинская лимфома мелкоклеточная с расщепленными ядрами
C82.1	– Фолликулярная неходжкинская лимфома смешанная мелкоклеточная с расщепленными ядрами и крупноклеточная
C83.0	– Диффузная неходжкинская лимфома мелкоклеточная
C91.4	– Волосатоклеточный лейкоз
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	
МКБ-11	
Код	Название
2A82.0	— Хронический лимфолейкоз или малая лимфоцитарная лимфома Этот код охватывает как хронический лимфолейкоз (при поражении костного мозга и периферической крови), так и малую лимфоцитарную лимфому (при отсутствии лейкемической картины).
2A85.0	— Узловая маргинальная зона лимфома Редкая форма индолентной В-клеточной неходжкинской лимфомы, характеризующаяся поражением лимфатических узлов без признаков внеузлового или селезеночного заболевания.
2A85.2	— Первичная кожная маргинальная зона В-клеточная лимфома Редкая, индолентная лимфома, проявляющаяся кожными поражениями, преимущественно на туловище и конечностях.
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

1. Основная часть

1) Введение

Лимфому можно классифицировать как индолентную или агрессивную. Индолентные лимфомы растут медленнее и могут проходить периоды, когда они «спят» и не причиняют никакого вреда. Эти лимфомы часто не требуют немедленного лечения. Агрессивные неходжкинские лимфомы - это наиболее распространенный подтип НХЛ, который характеризуется быстрым темпом роста опухоли в лимфатических узлах, селезенки, печени, с поражением костного мозга и других органов.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место в мире по частоте и составляет в среднем 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Этот показатель значительно варьирует в различных

географических регионах, а также зависит от этнической и расовой принадлежности больных. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5-7 на 100 000 населения. В США ежегодно этот диагноз устанавливается у 14000 человек. В Азиатских странах частота ФЛ существенно ниже (9-10%). Среди жителей Северо-Западного региона России доля заболевших не превышает 11%. Медиана возраста больных составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин приблизительно 1/1,7.

2) Определение синдрома развившийся в процессе течения данной нозологии:

Неходжкинские лимфомы по течению заболевания, прогнозу и 5-ти летней выживаемости условно делятся на индолентные и агрессивные. К индолентным В-клеточным лимфомам относятся: хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов, волосатоклеточный лейкоз, фолликулярная лимфома (grade I–II) и лимфома из клеток маргинальной зоны (селезенки, нодальные, экстранодальные). Опухоли характеризуются благоприятным прогнозом, однако, различаются клинически и требуют различных терапевтических подходов.

Фолликулярная лимфома (С.82.0, С.82.1) -представляет собой группу лимфоидных опухолей, субстратом которых являются В-лимфоидные клетки центра фолликула (герментативного центра)- центроциты и центробласты, имеющие тенденцию к фолликулярному росту. Наиболее характерным признаком ФЛ является реанжировка t(14;18)(q32;q21) IGH/BCL2[2].

К ФЛ с индолентным течением относятся цитологические типы grade I и II (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа ув. 400x)[3]. Фолликулярная лимфома, grade III – является очень редким типом НХЛ и относится к лимфомам с агрессивным течением, имеющей больше общих признаков с ДВККЛ, чем с другими фолликулярными лимфомами (см. клинический протокол диагностики и лечения агрессивных лимфом).

Лимфомы маргинальной зоны (С83.0) – группа индолентных В-клеточных лимфом, включающая нодальную ЛМЗ, экстранодальные ЛМЗ (в т.ч. МАЛТлимфомы), селезеночную ЛМЗ, имеющие общий неопухолевый аналог – Влимфоциты из маргинальной зоны вторичных лимфоидных фолликулов[4].

Волосатоклеточный лейкоз(С.91.4) – индолентная В-клеточная лимфома, которая характеризуется циркулирующими В-клеткам с вилезными выростами цитоплазмы («волосатые» клетки), спленомегалией, как правило отсутствием лимфоаденопатии, панцитопенией, моноцитопенией (при классической форме), Взрелоклеточным иммунофенотипом с экспрессией CD11c, CD103 и наличием мутации BRAF V600E (при классической форме)[5].

3) Клиническая классификация

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. цитологические типы grade I и II (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа ув. 400x) необходимо объединять. Реже (20%) встречается III цитологический тип, который в свою очередь подразделяется на IIIA (с присутствием centrocytes) и IIIB (массивные поля из центробластов с наличием фолликулоподобных/нодулярных структур, сформированных среднего размера и крупными клетками с округлоовальными и многодольчатыми ядрами с морфологией центробластов).

Стадирование ФЛ проводится согласно рекомендациям Ann Arbor (смотреть Приложение 4, настоящего КП). Индивидуальный риск долгосрочной выживаемости больных определяется при помощи одного из двух вариантов Международного прогностического индекса фолликулярной лимфомы (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2) [6]. Совместно с определением патоморфологического варианта ДВККЛ, у каждого пациента с ДВККЛ должна быть определена стадия заболевания согласно классификации Ann Arbor [10], а также группа риска согласно одной из прогностических моделей для ДВККЛ [11-13]

Гистологические характеристики подтипов фолликулярной лимфомы	
Grade	Характеристика
Grade 1	0-5 центробластов в поле зрения при большом увеличении
Grade 2	6-15 центробластов в поле зрения при большом увеличении
Grade 3	> 15 центробластов в поле зрения при большом увеличении
• 3a	Имеются резидуальные centrocytes
• 3b	Без centrocytes

Международные прогностические индексы фолликулярной лимфомы FLIPI и FLIPI-2.		
Параметры	Факторы риска FLIPI	Факторы риска FLIPI-2
Зоны поражения*	> 4 зон**	Максимальный размер > 6 см
Возраст	> 60 лет	> 60 лет
Биохимические маркеры	Повышение ЛДГ	Повышение β -2 микроглобулина
Стадия	III-IV	Поражение костного мозга
Гемоглобин	< 12 г\дл	< 12 г\дл
*учитываются лимфатические и экстралимфатические зоны вовлечения		
**зоны определяются согласно шаблону FLIPI		
К группе низкого риска относятся пациенты с 0-1 фактором, промежуточного риска – 2 факторами, высокого риска – 3-5 факторами.		

FLPI и общая выживаемость			
Группы риска	Факторы риска, количество	5-летняя общая выживаемость, %	10-летняя общая выживаемость, %
Low (низкий)	0-1	91	71
Intermediate (промежуточный)	2	78	51
High (высокий)	≥		

Лимфома из клеток маргинальной зоны

Лимфома из клеток маргинальной зоны представляет собой индолентную В-клеточную неходжкинскую лимфому, которая включает в себя три отдельных заболевания, происходящих из клеток пост-ГЦ маргинальной зоны и обладающих общим иммунофенотипом (CD20+, CD19+, CD22+, CD 27+, FMC7+, CD5-, CD10-, когλ+):

1. Экстранодальная MALT (мукозоассоциированная):
 - MALT-лимфома с поражением желудка (+/- *H. pylori*);
 - MALT-лимфома без поражения желудка.
2. Нодальная ЛМЗ:
 - С циркуляцией В-клеток;
 - Без циркуляции В-клеток.
3. ЛМЗ с поражением селезенки:
 - с циркуляцией виллезных («волосатых») лимфоцитов;
 - без циркуляции виллезных («волосатых») лимфоцитов.

Использование системы стадирования Ann Arbor (смотреть Приложение 3, настоящего КП) при лимфомах ЖКТ имеет известные сложности. В этих случаях рекомендуется применять классификацию, принятую на рабочем совещании в Lugano в модификации Blackledge et al (2016).

Модифицированная классификация неходжкинских лимфом с поражением желудка (критерии Blackledge в модификации Lugano), 2016 год [7]:

Stage I: опухоль в пределах желудочно-кишечного тракта (одиночный первичный очаг или множественные первичные очаги в пределах одного органа)	Stage I1: инфильтрация ограничена слизистой оболочкой, с или без вовлечения подслизистого слоя.
	Stage I2: инфильтрация в мышечный слой, субсерозную и/или серозную оболочку
Stage II: опухоль, выходящая за пределы желудочно-кишечного тракта	Stage III: локальные лимфатические узлы (парагастральные в случае поражения желудка, параинтестинальные при лимфомах любого отдела кишечника).

	Stage II2: вовлечение дистальных лимфатических узлов ((мезентериальные при лимфомах кишечника, парааортальные, паракаваальные тазовые, подвздошные и др. в пределах брюшной полости изобрюшинного пространства)
Stage III: пенетрация серозного покрова с прорастанием прилежащих органов и тканей	
Stage IV: диссеминированное экстранодальное поражение или вовлечение супрадиафрагмальных лимфоузлов	

Гистологическая оценка MALT-лимфом желудка

Категория А	соответствует классической MALT-лимфоме, при гистологии определяется не более 5% трансформированных клеток, при этом отсутствуют кластеры содержащие более 10 клеток.
Категория В	трансформированные клетки не превышают 10-20% от всех клеток, которые могут накапливаться в очагах лимфомы.
Категория С	характерно высококачественное перерождение с большими полосами трансформированных клеток, которые могут накапливаться в очагах лимфомы.
Категория D	нет признаков присущих MALT-лимфоме, эта категория инициируется как ДВККЛ

Ниже представлена сравнительная таблица классификаций, основанная на стадировании лимфом ЖКТ[8].

Стадирование лимфом желудка (Lugano-1993, AnnArbor, TNM)

Стадирование лимфом желудка: сравнение классификаций			
Схема стадирования лимфом ЖКТ (Lugano, 1993 г.)	Стадия по Ann Arbor	Стадия по TNM	Распространение опухоли
IE	Поражение ограничено ЖКТ		
IE1 слизистая, подслизистая	IE	T1N0M	слизистая, подслизистая
E2 мышечный слой, сероза	IE	T2N0M0	мышечный слой
	IE	T3N0M0	серозная оболочка
IIIE	Распространение на брюшную полость		
IE1 вовлечение ближайших локальных л/у	IIIE	T1-3N1M0	перигастральные л/у
IIIE2 вовлечение отдаленных регионарных узлов	IIIE	T1-3N2M0	отдаленные л/у

IIIE	пенетрация серозы и переход на соседние органы и ткани	IIIE	T4N0M0	инвазия прилежащих структур
IV*	диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных л/у	IIIE	T1-4N3M0	поражение л/у по обе стороны диафрагмы, отдаленные метастазы (КМ, дополнительные экстранодальные очаги)
		IV	T1-4N0-3M1	

*экстра-диафрагмальное вовлечение лимфоузлов при лимфомах ЖКТ (соответствующее III стадии по Ann Arbor) отнесено к IV стадии заболевания

Волосатоклеточный лейкоз[9]

Клинические варианты ВКЛ: классический ВКЛ и вариантный ВКЛ		
Характеристики	Классический ВКЛ	Вариантный ВКЛ
Частота	90-95	5-10
Распределение по полу	4:1 (М:Ж)	1-2:1 (М:Ж)
Возраст (медиана, годы)	50-55	>70
Лимфоцитоз в периферической крови (%)	≤10	≥90
Моноциты в периферической крови	Снижение	Нормальный уровень
Гемоглобин	Анемия в 85% случаев	Часто нормальный уровень
Тромбоцитопения	Тромбоцитопения в 80% случаев	Часто нормальный уровень
Иммунофенотип	Зрелые В-клетки, CD11c +, CD103 +, CD25 +	Зрелые В-клетки, CD11c +, CD103 +, CD25 -
Иммуногистохимия	DBA.44 + Cyclin D1 + Annexin A1 +	DBA.44 + Cyclin D1 + Annexin A1 -
Генотип	Мутация BRAF V600E	Дикий тип BRAF-гена

2. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:

1) Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Проведение паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Проведение первичной или повторной биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии;

- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;
- Проведения симптоматической терапии.

2) Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Наступление срока проведения паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Наличие жизнеугрожающих состояний;

3. Диагностические критерии (описание достоверных признаков синдрома):

1) Жалобы и анамнез:

- увеличение лимфоузлов (чаще безболезненны).
- кашель без выделения мокроты – возникает за счет сдавления дыхательных путей увеличенными лимфоузлами средостения (пространства внутри грудной клетки между сердцем и легкими).
- отеки лица, шеи, рук – возникают за счет сдавления верхней полой вены.
- тяжесть в левом подреберье — за счет увеличения селезенки.
- кожный зуд, преимущественно в области увеличившихся лимфоузлов, реже – по всему телу.
- повышение температуры тела.
- снижение массы тела.
- общая слабость, повышенная утомляемость.
- усиленное потоотделение, особенно в ночное время.

2) Общее, физикальное обследование:

- определяется цвет кожных покровов (возможна бледность).
- при кожном зуде на коже могут быть следы расчесов.
- при пальпации определяется увеличение лимфоузлов.
- при перкуссии: возможно увеличение селезенки
- пульс может быть учащенным, а артериальное давление — сниженным.

Учитывая специфичность заболевания, диагностические критерии, диагностические алгоритмы представлены в пункте 12, подпункт 1;5.

3) Лабораторные исследования:

- **общий анализ крови** – подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке: может определяться снижение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина. Цветной показатель обычно остается в пределах нормы. Количество лейкоцитов и тромбоцитов при ИЛ чаще остается в пределах нормы.
- **биохимический анализ крови** – лактатдегидрогеназа, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты, мочевая кислота - для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов.

4) Инструментальные исследования:

- **УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов** – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;
- **цитологическое исследование биопсийного материала** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- **гистологическое исследование** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- **иммуногистохимическое исследование** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- **ЭФГДС с исследованием на *H. pylori*** – для верификации MALT-лимфомы с поражением желудка

4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.

- ✓ Предотвратить и устранить боль и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;
- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического состояния;
- ✓ Справиться с побочными эффектами противоопухолевого лечения;

5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.

1) Немедикаментозное лечение

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая). Нейтропеническим пациентам не рекомендуется соблюдать определенную диету (**УД В**).

При почечной недостаточности используется диета №7[13], [14], [15], [16], [17].

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 масса/взвесь (УДД):

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- 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 (УДД):

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
 - Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;

- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма (УДД):

- 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. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

2) Медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Таблица-1

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственных средств	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические препараты	Бендамустин	Внутривенное	A
	Винкристин*	Внутривенное	A
	Азитромицин	Внутрь	A
	Доксорубицин	Внутривенное	A
	Доксициклин	Внутрь	A
	Интерферон альфа	В/мышечно	A
	Кладрибин	Внутрь	A
	Митоксантрон	В/мышечно	A
	Пентостатин*	Внутривенное	A
	Циклофосфамид	Внутривенное	A
	Флударабин	Внутривенное	A
	Эритромицин	Внутрь	A
Хлорамбуцил*	Внутрь	A	
Таргетные препараты	Ритуксимаб	Внутривенное	A
	Леналидомид	Внутрь	B

Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное	С
	Метилпреднизолон	Внутривенное	С
	Дексаметазон	Внутривенное	С
Лекарственные средства для эрадикации <i>H. pylori</i>	Амоксициллин	Внутрь	С
	Кларитромицин	Внутрь	С
	Омепразол	Внутрь	С
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly		

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

Таблица-2

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антибактериальные средства	Пиперациллин тазобактам	Внутривенное	А
	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Амикацин	Внутривенное	В
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Ванкомицин	Внутривенное	А
	Гентамицин	Внутривенное	-
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Имипенем	Внутривенное	А
	Колистиметат натрия	Внутривенное	А
	Меропенем	Внутривенное	А
	Линезолид	Внутривенное	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Цефтазидим	Внутривенное	А
	Цефепим	Внутривенное	С
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Эртапенем	Внутривенное	В
Противогрибковые лекарственные средства	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
	Амфотерицин В	Внутривенное	С
	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Каспофунгин	Внутривенное	В
Микофунгин	Внутривенное	В	

	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Анидулафунгин	Внутривенное	В
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
	Ганцикловир	Внутривенное	С
	Валганцикловир	Внутрь	
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин	Внутривенное Подкожное	С
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное	С
	Губка гемостатическая	Местно	С
	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Внутривенное	В
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	Внутривенное	А
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиринолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	А
	Хлоргексидин	Наружное	-
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly		

Паллиативное лечение фолликулярной лимфомы [11], [18]:

Базовые терапевтические режимы для ФЛ [11].	
Первая линия терапии	Вторая линия терапии
<ul style="list-style-type: none"> • бендамустин+ритуксимаб(УД В) [28], [29]; • RCHOP (УД В) [30], [31]; • RCVP(УД В) [32]; • ритуксимаб(УД В) [33], [34], [35], [36]; • леналидомид+ритуксимаб(УД D) *[37][38]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Режимы иммунохимиотерапии перечисленные в разделе «первая линия терапии» • оитуксимаб(УДВ)[33], [34], [35], [36]; • леналидомид+/-ритуксимаб(УДС) [37],[38]; • радиоиммунотерапия(УДС) [39],[40]; • иделалисиб(УДС) [41]; • флударабин+/-ритуксимаб(УД В) [42]; • R-FND (УДВ) [43]; • режимы второй линии терапии ДВККЛ (без учета трансплантации)(УДС) [58][59]
<p>Первая линия терапии для пациентов из группы 65+ и ECOG≥ 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • ритуксимаб (наиболее предпочтителен) (УД В)[33], [34], [35], [36]; • хлорамбуцил или циклофосфамид +/-Ритуксимаб (УДД) [44]. 	
Первая линия консолидирующей и поддерживающей терапии	Вторая линия консолидирующей и поддерживающей терапии
<ul style="list-style-type: none"> • ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в 8 недель (до 12 введений суммарно) (УДВ) [33], [34], [35], [36]. 	<ul style="list-style-type: none"> • ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в 12 недель, в течение 2 лет (УДВ) [33], [34], [35], [36]; • ВДХТ с аутоТКМ(УД С)[60]; • АллоТКМ («терапия спасения»)(УДД)[61] • обинотузумаб (поддерживающая терапия для пациентов рефрактерных к терапии ритуксимабом)(УДД) [45].

*Исследование комбинаций леналидомида с ритуксимабом в первой линии терапии индолентных лимфом RELEVANCE ожидается в 2025 году. Учитывая предварительные данные данная комбинация может назначаться при отсутствии других альтернатив[21].

Лечение Stage III-IV MALT-лимфомы желудка(УД В-С)[6]:

Показаниями к началу лечения больных распространенными (III-IV) стадиями индолентных В-клеточных лимфом являются болевой синдром, нарушение функции органа, кровотечение, массивное поражение. При отсутствии показаний

возможно динамическое наблюдение. При наличии показаний рекомендовано проведение иммунохимиотерапии (режимы, рекомендованные для ФЛ 1-2 цитологического типа) или локальная лучевая терапия только на пораженную опухолью часть органа, РОД 2 Гр., СОД 20-40 Гр., в зависимости от переносимости лечения пациентом.

В случае рецидива лечение может включать применение ритуксимаба в монотерапии или в комбинации с цитостатиками (схемы для ФЛ 1-2 цитологического типа) и лучевую терапию, если она не проводилась в первой линии.

Паллиативное лечение больных MALT лимфомой других локализаций[6]:

В отдельных случаях при выявлении солитарного опухолевого очага в таких органах как легкие, молочная железа, щитовидная железа, толстая кишка у полностью обследованных больных может быть использован хирургический подход. Обнаружение клеток лимфомы по краю разреза диктует необходимость проведения локорегионарной лучевой терапии.

При проведении лучевой терапии MALT-лимфомы орбиты следует экранировать передние отделы глаза для снижения лучевой нагрузки на хрусталик, но без ущерба для подведения адекватной дозы к опухоли. В случае развития помутнения хрусталика (лучевая катаракта по данным разных исследований развивается в сроки 24-150 мес.) возможна замена его искусственным. Лучевые повреждения – сухость роговицы, кератит, макулярная дегенерация возникают не так часто (8-12%) и достаточно успешно лечатся с помощью препаратов, стимулирующих процессы регенерации и репарации тканей глаза, улучшающих метаболизм, укрепляющих сосуды глаза (тауфон, эмоксипин, солкосерил).

При выявлении распространенных стадий заболевания (экстранодальное поражение и множественное нодальное распространение) проводится лечение в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа (УДС).

После завершения терапии в случае ее эффективности показано динамическое наблюдение каждые 3-6 месяцев, далее ежегодно в течение 5 лет. При локальном рецидиве рекомендуется лучевая терапия или иммунохимиотерапия аналогичная таковой для распространенных форм ФЛ, при системном рецидиве проводится иммунохимиотерапия как для лечения распространенных форм ФЛ.

Если при любой стадии иммуногистохимически выделяется в лимфоме крупноклеточный компонент, то лечение проводится в соответствии с рекомендациями для диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Паллиативное лечение нодальных лимфом маргинальной зоны (УД D) [6]:

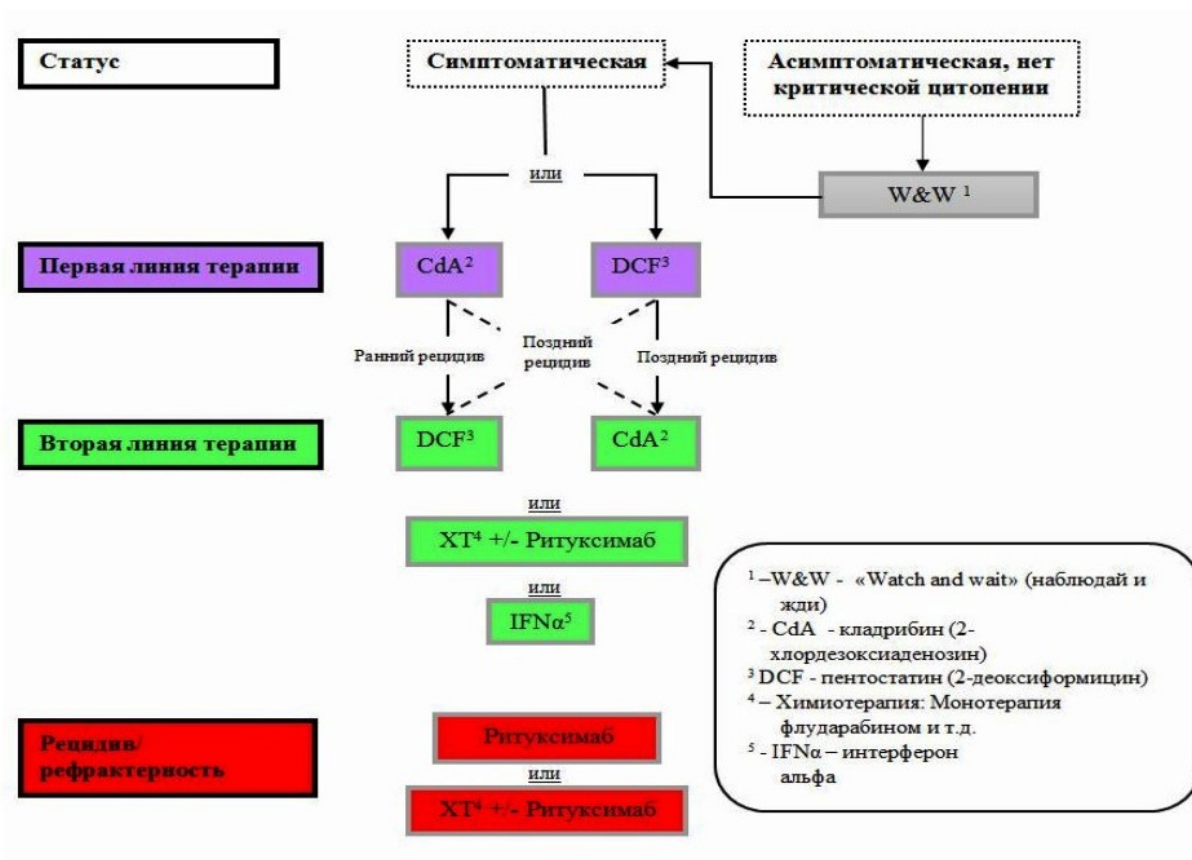
Больные нодальными лимфомами маргинальной зоны должны получать лечение, аналогичное рекомендованному для фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа.

Паллиативное лечение лимфом маргинальной зоны селезенки (УД D) [6]:

При прогрессировании заболевания назначается иммунохимиотерапия в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа.

Паллиативное лечение волосатоклеточного лейкоза [9]:

Схема 1. Алгоритм ведения ВКЛ:



Рекомендации по введению антинеопластических препаратов [6] [10] ритуксимаб (УД C) [49][50][51][57]:

В процедурной, где проводится введение ритуксимаба, должно быть все необходимое для проведения реанимационных мероприятий на случай анафилактической реакции.

За 30—60 минут до начала введения ритуксимаба проводят премедикацию. Пациенту вводят антигистаминный препарат, гормональный препарат и парацетамол.

Введение ритуксимаба начинают со скоростью 50 мл в час. Такую скорость выдерживают в течение часа. В это время за больным необходимо внимательно следить. При первом введении ритуксимаба рекомендуется каждые 15—20 минут измерять артериальное давление и пульс, каждый час — температуру. Далее эти показатели оценивают один раз в час. Если реакций на ритуксимаб нет, скорость введения каждый час повышают на 50 мл/ч, максимальная скорость — 400 мл/ч.

Если первое введение ритуксимаба прошло без реакций, на после дующих циклах можно начинать со скорости 100 мл/ч и увеличивать ее на 100 мл/ч, но не более 400 мл/ч. Если наблюдается умеренная реакция (например, повышение температуры $< 38^{\circ}\text{C}$), введение временно приостанавливают или снижают скорость на 50 мл/ч. При появлении:

- осиплости голоса и заложенности носа;
- бронхоспазма;
- аллергическая реакция (сыпь на коже);
- лихорадка с потрясающим ознобом;
- снижение артериального давления;

необходимо остановить инфузию и повторить премедикацию.

По показаниям вводят:

- преднизолон, 100—200 мг, или дексаметазон, 4—8 мг, внутривенно в 100 мл физиологического раствора;
- бронходилататоры;
- наркотические анальгетики.

При успешном купировании перечисленных осложнений введение ритуксимаба возобновляют на следующий день.

Интерферон-альфа(УД С) [52][53]:

Всем препаратам ИФа свойственна пирогенная реакция (гриппоподобный синдром), степень выраженности которой индивидуальна и варьирует от бессимптомного субфебрилитета до гектической лихорадки с ознобом, болями в суставах и мышцах. Чаще встречается умеренная пирогенная реакция, выраженность которой в течение 2 недель постепенно снижается до минимума по мере «привыкания». Для профилактики данного осложнения терапию ИФа проводят с премедикацией парацетамолом, 500 мг внутрь, или индометацином, 25

мг внутрь, за 30 мин до введения препарата, и начинают лечение с дозы ИФа 1—1,5 млн МЕ, постепенно за 1—2 недели повышая ее до «рабочей» дозы 3 млн МЕ.

Крайне редко при применении ИФа развиваются иммунокомплексный васкулит, индуративный миозит, требующие отмены препарата и проведения терапии глюкокортикоидами и плазмаферезом.

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

Кладрибин (УД В) [46], [47], [48], [56]:

Препарат не токсичен (в применяемых при ВКЛ дозах не обладает кардио-, гепато-, нефро- и нейротоксичностью), не вызывает тошноту и рвоту. Редкое осложнение (2%) — неинфекционная гипертермия после введения, которая чаще наблюдается при синдроме лизиса опухоли.

Талидомид (УД D)[20]:

Имеются только единичные исследования по использованию талидомида при индолентных лимфомах. Талидомид в высоких дозах (400-800 мг/сут) при рефрактерных/рецидивирующих индолентных лимфомах при низкой эффективности имеет высокий риск развития миелотоксического агранулоцитоза и тромбоэмболических осложнений.

Пентостатин (Уровень доказательности С) [54], [55]:

Пентостатин необратимо ингибирует аденозиндезаминазу и вызывает избыточное накопление аденозина и 2'-дезоксаденозина в клетках, особенно в лимфоцитах. Препарат прежде всего угнетает клеточный иммунитет. При терапии пентостатином наблюдается достижение >90% ремиссий, и до 75% полных гематологических ремиссий.

Пентостатин вводится внутривенно в дозе 4 мг/м² 1 раз в 2-3 недели (4—8 введений). При этом необходимо контролировать функцию печени, почек, ЦНС и гемограмму в связи с большей токсичностью препарата по сравнению с кладрибином.

Повторная терапия пентостатином возможна после длительной ремиссии (более 3 лет). Также пентостатин является препаратом выбора при плохом ответе на кладрибин.

Лучевая терапия (УД С) [6], [11]:

Рекомендуемая суммарная доза облучения:

- фолликулярная лимфома: 24-30 Гр

- лимфома маргинальной зоны:
- с поражением ЖКТ – 30Гр
- другие экстранодальные поражения - 24-30 Гр
- нодальная лимфома маргинальной зоны - 24-30 Гр

Клинические и технические требования к проведению ЛТ см. Приложение 6.

Сопроводительная терапия:

Проблема	Рекомендации
Тошнота и рвота	Все препараты из группы 5-НТЗ антагонистов первого поколения обладают схожей эффективностью. Вопрос о возможно большей эффективности препаратов второго поколения изучается. Дексаметазон усиливает эффекты 5-НТЗ антагонистов и в большей степени уменьшает отсроченную тошноту и рвоту. При использовании с препаратами второго поколения 5-НТЗ антагонистов доза дексаметазона может быть снижена до 8 мг. Пациентам, которые получают высоко- и средне- эметогенные химиопрепараты рекомендуется назначать NK1 антагонисты. Рекомендуемая схема профилактики тошноты: ондансетрон 8 мг 2 раза в сутки, апрепитант 125 мг в 1 сутки, 80 мг во 2 и 3 сутки, дексаметазон 12 мг в 1 сутки. Оланзапин – атипичный нейролептик, который эффективнее, чем апрепитант профилактирует отсроченные тошноту и рвоту.
Гранулоцитарный, гранулоцитарномоноцитарный колониестимулирующие факторы	Не оказывают влияния на общую выживаемость и летальность пациентов с фебрильной нейтропенией. Могут применяться для достижения более полного выполнения протоколов лечения. Филграстим в дозе 5 мкг/кг назначается на следующий или через 3-4 дня после завершения химиотерапии и вводится до повышения уровня нейтрофилов выше надира. Основным показанием для назначения Г(ГМ)-КСФ является мобилизация ГСК для ауто- или аллогенной трансплантации костного мозга.
Ассоциированные с лимфомой тромботические и тромбоэмболические осложнения	Смотреть Приложение 7, настоящего КП
Синдром лизиса опухоли	Смотреть Приложение 8, настоящего КП
Коррекция водноэлектролитных нарушений	Смотреть Приложение 9, настоящего КП

Основные схемы паллиативной химиотерапии:

Бендамустин+Ритуксимаб (BR):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Бендамустин	90 мг/м ²	1-2	в/в, в течение 1-2-х часов.
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в, капельно
Курс повторяется каждый 21 день (максимально до 8 циклов)			

Монотерапия Ритуксимабом (первая линия):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в, капельно, вводится 1 раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 введения)
Курс повторяют через 8 недель (при необходимости).			

Монотерапия Ритуксимабом (поддерживающая терапия):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в, капельно,
Курс повторяют через 8 недель в течение 2 лет.			

R-CHOP

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Доксорубин	50 мг/м ²	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/в, капельно
Винкрестин	1,4 мг/м ²	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	100 мг	1-5	внутри
Курс повторяют каждые 21 день.			

R-CVP:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/в, капельно
Винкрестин	1,4 мг/м ²	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	40 мг/м ²	1-5	внутри
Курс повторяют каждые 21 день.			

RD:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Леналидомид	25 мг	1-21	внутри

Дексаметазон	40	1-4 циклы: 1-4, 9-12,17-20, далее только дни 1-4.	в/в, капельно
Курс повторяют каждые 28 дней.			

Циклофосфамид+/-Ритуксимаб:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Циклофосфамид	100 мг/м ²	ежедневно	перорально
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в, капельно
Доза циклофосфамида может модифицироваться в зависимости от гематологической токсичности			

Хлорамбуцил+/-Ритуксимаб:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Хлорамбуцил	0,4-0,8 мг/кг	1	перорально
Преднизон	75 мг/50 мг/25 мг	1/2/3	перорально
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в, капельно
Курс повторяется каждые 14 дней			

Флударабин:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Флударабин	25 мг/м ²	1-5	в/в
Курс повторяется каждые 4 недели (до 8 циклов)			

R-FND:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Флударабин	25 мг/м ²	1-3	в/в
Митоксантрон	10 мг/м ²	1	в/в
Дексаметазон	20 мг/д	1-5	в/в или перорально
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Курс повторяется каждые 4 недели (до 8 циклов)			

FCR:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0	в/в, капельно
Флударабин	25 мг/м ²	1-3	в/в, капельно
Циклофосфамид	300 мг/м ²	1-3	в/в, капельно, в течение 2-х часов
Межкурсовой перерыв 25 дней. Проводиться до 6 курсов, с дальнейшей поддержкой ритуксимабом (любые локализации кроме конъюнктивы).			

Кладрибин (режим 1):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
--------------------	----------------	--------------	------------

Кладрибин	0,09-0,1 мг/кг	1-7	в/в (суточная инфузия)
0,12 мг/кг	1-5	в/в, в течение 2х часов	
Курс проводится 1 раз!!!			

Кладрибин (режим 2):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Кладрибин	0,12 мг/кг	1	в/в, в течение 2х часов
Курс повторяется каждую неделю (до 6 введений суммарно)			

Пентостатин (2-деоксиформицин, DCF):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Пентостатин	4мг/м ²	1	в/в
Курс повторяется 2 недели (введение продолжается до 3 месяцев или при достижении полного ответа + 2 дополнительных курса)			

Интерферон альфа (INF α):

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Интерферон	3 млн МЕ	3 раза в неделю	подкожно
	1 млн МЕ	2-3 раза в неделю	Подкожно (при глубокой лейкопении)
Оценка эффективности проводится через 2-3 месяца, после достижения ответа на лечение продолжается (6-12 месяцев в целом).			

6. Хирургическое вмешательство.

Может быть применено для биопсии с целью гистологической (первично или повторной) верификации, в случаях наличия кишечной непроходимости, для уменьшения сильной боли, для извлечения плевральной и перитонеальной жидкости, при наличии распада и кровотечения из опухоли, для устранения инфекционных осложнений и т.д.

7. Дальнейшее ведение:

Взрослым пациентам, при наличии противопоказаний на продолжения паллиативных курсов химиолучевой терапии по поводу индолентных В-клеточных лимфом, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога и проведение обезболивающей (при необходимости наркотической), симптоматической терапии [3].

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить при необходимости или при наличии признаков дисфункции внутренних органов.

КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием проводится по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если после паллиативной терапии отмечена ремиссия заболевания и в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6]

Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

нарушение витальных функций

8. Индикаторы эффективности паллиативного лечения:

Фолликулярные лимфомы

Всем пациентам с фолликулярными лимфомами, после 2 и 4 циклов паллиативной ХТ, после окончания паллиативного химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы паллиативного лечения, рекомендуется оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом для определения дальнейшей тактики ведения пациента [3,4].

Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (см. приложение 5).

В группе пациентов которым ПЭТ/КТ не проведено оценка проводится согласно общепринятым критериям оценки эффективности для ЛЛЗ:

Таблица 3.

Полная ремиссия (ПР):	<ol style="list-style-type: none">1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.2. Размеры лимфатических узлов:<ol style="list-style-type: none">a) $\leq 1,5$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5см;b) $\leq 1,0$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 –1,1см;3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются;4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически. ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.
-----------------------	--

<p>Неуверенная полная ремиссия (ПРН):</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев. 2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.
<p>Частичная ремиссия (ЧР):</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении. 2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения. 3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.
<p>Стабилизация (Ст)</p>	<p>Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.</p>
<p>Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения. 2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

Лимфома из клеток маргинальной зоны[24]:

Гистологическая оценка повторных биопсий является особенно важной для того, что бы исключить возможность резистентного заболевания, или, в частности, у пациентов с устойчивой инфекцией *H.pylori* для исключения появления эпителиальных изменений, которые могут быть связаны с карциномой желудка. Так как не единых критериев для определения гистологической ремиссии, для оценки ответа необходимо провести сравнение двух предыдущих биопсий; Рекомендуется использовать шкалу Французской группы по изучению лимфомы у взрослых (GELA):

Система градации по GELA, предлагаемая для определения гистологического ответа MALT-лимфом желудка после эрадикации *H.pylori*:

Ответ	Описание	Гистологические характеристики
Полный ответ	Полная гистологическая ремиссия	Нормальная или «пустая» собственная пластинка слизистой оболочки и/или фиброз с отсутствием или рассеянными плазматическими клетками и небольшими лимфоидными клетками в собственной пластинке слизистой оболочки; отсутствует лимфоэпителиальное поражение (LEL).
вМОБ	Возможная минимальная остаточная болезнь	«Пустая» собственная пластинка слизистой оболочки и/или фиброз со скоплением лимфоидных клеток или лимфоидных узлов в собственной пластинке слизистой оболочки/мышечной пластике и/или подслизистом слое, нет лимфоэпителиального поражения (LEL).
оОБ	Определена остаточная болезнь	Фокально «пустая» собственная пластинка слизистой оболочки и\или фиброз с плотным, диффузным или нодулярным лимфоидным инфильтратом, распространяющимся вокруг желез в собственной пластинке слизистой оболочки, фокальное лимфоэпителиальное поражение, или его отсутствие
БИ	Без изменений	Плотный диффузный или нодулярный лимфоидный инфильтрат, обычно присутствует лимфоэпителиальное поражение

Волосатоклеточный лейкоз[6], [11], [25]:

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

Так, оценка эффективности применения интерферона- α проводится не ранее чем через 8 недель после начала его применения. При этом на фоне применения интерферона- α еще до уменьшения лимфоцитоза увеличиваются число тромбоцитов и уровень гемоглобина, уменьшается размер селезенки за счет снижения степени инфильтрации костного мозга и селезенки опухолевыми лимфоцитами. Терапия считается эффективной при наличии положительной динамики по всем или нескольким параметрам (уменьшение цитопении, лимфоцитоза и моноцитопении, сокращение размеров селезенки и висцеральной лимфаденопатии). При снижении лимфоцитоза в крови примерно до 50% применение интерферона- α завершают и проводят курс химиотерапии аналогами пуринов. На фоне курса лечения аналогами пуринов отмечают закономерную лимфопению, и одновременно прирост тромбоцитов и уровня гемоглобина. В течение первого месяца отмечается увеличение форменных элементов крови, однако полное восстановление гемограммы может потребовать нескольких месяцев, поэтому при наличии положительной динамики показателей крови полнота костномозговой ремиссии оценивается не ранее, чем через 6-12 месяцев после окончания химиотерапии.

Критерии ремиссии и резидуальной (остаточной) болезни большинством исследователей приняты следующие:

Полная ремиссия:

- отсутствие цитопении: гемоглобин > 120 г/л; нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты $> 100 \times 10^9$ /л;
- отсутствие органомегалии: нормализация размеров селезенки, висцеральных лимфоузлов;
- отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови и $< 1\%$ в костном мозге;

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

Частичная ремиссия:

- отсутствие цитопении: гемоглобин > 120 г/л; нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты $> 100 \times 10^9$ /л;
- уменьшение органомегалии и инфильтрации костного мозга более чем на 50%;
- отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови, но $> 5\%$ в костном мозге; Улучшением считается нормализация одного из параметров без ухудшения других.

Длительной считается ремиссия дольше 5 лет. Роль минимальной остаточной болезни при ВКЛ:

Несмотря на очень хороший клинический ответ на терапию пентостатином и кладрибином, известно, что практически у всех пациентов после окончания

лечения определяется минимальная остаточная болезнь (МОБ). При оценке качества ремиссии после проведенной терапии для выявления МОБ одного гистологического исследования костного мозга недостаточно, проводится иммуногистохимическое исследование с использованием анти – CD20 антитела для выявления остаточной популяции В-лимфоцитов, которые могут располагаться как кластерами (более трех CD20 – позитивных лимфоидных клеток), так и диффузно.

9. Список использованной литературы

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
2. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, et al., The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. BLOOD, 19 MAY 2016 x VOLUME 127, NUMBER 20
3. M. Dreyling, M. Ghielmini, R. Marcus, G. Salles, U. Vitolo, M. Ladetto Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii76-iii82
4. Catherine Thieblemont Clinical Presentation and Management of Marginal Zone Lymphomas ASH Education Book January 1, 2005 vol. 2005 no. 1 307-313
5. T. Robak, E. Matutes, D. Catovsky, P.L. Zinzani and C. Buske Hairy Cell Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v100-v107.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, под ред. проф. Поддубной, проф. Савченко. 2015
7. Ruskone-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BMP, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Gut (2011). doi:10.1136/gut.2010.22494
8. A. Rohatiner on behalf of: F. d'Amore, B. Coiffier, D. Crowther, M. Gospodarowicz, P. Isaacson, T. A. Lister, A. Norton, P. Salem, M. Shipp & R. Somers. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Annals of Oncology 5: 397-400, 1994
9. Oncopedia. Recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases: Hairy-Cell Leukemia. Guideline` 2016
10. Oncopedia. Recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. Guidelines` 2016
11. Carr SE, Halliday V. Investigating the use of the neutropenic diet: a survey of UK dietitians. J Hum Nutr Diet. 2014 Aug 28.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) NonHodgkin`s Lymphomas. www.nccn.org 3.2016
13. Moody K, Finlay J, Mancuso C, Charlson M. Feasibility and safety of a pilot randomized trial of infection rate: neutropenic diet versus standard food safety guidelines. J Pediatr Hematol Oncol. 2006 Mar; 28(3):126-33
14. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, Brandt M, Estey E. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2008 Dec 10; 26(35):5684-8

15. Carr SE, Halliday V. Investigating the use of the neutropenic diet: a survey of UK dietitians. *J Hum Nutr Diet.*2014 Aug 28.
16. Boeckh M. Neutropenic diet good practice or myth? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Sep; 18(9):1318-9.
17. Trifilio, S., Helenowski, I., Giel, M. et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 1387–1392.
18. Guidelines of the Belgian Hematological Society for newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma 2012. *Belgian Journal of Hematology.* Volume 3, Issue 2, June 2012
19. Guidelines for the diagnosis and treatment of follicular lymphoma in China. *Cancer Biol Med.* 2013 Mar; 10(1): 36–42.
20. [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2007.06937.x/full>]
21. Hossam K. Mahmoud, Mohamed A. Samra, Gamal M. Fathy Hematologic malignancies during pregnancy: A review *Journal of Advanced Research* Volume 7, Issue 4, July 2016, Pages 589–596.
22. N.A. Horowitz, N. Benyamini, K. Wohlfart, B. Brenner, I. Avivi Reproductive organ involvement in non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: a systematic review *Lancet Oncol*, 14 (7) (2013), pp. e275–e282
23. M. Dreyling¹, M. Ghielmini², R. Marcus³ et al., Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii76–iii82, 2014.
24. E. Zucca, C. Copie-Bergman, U. Ricardi et.al., Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi144–vi148, 2013
25. T. Robak, E. Matutes, D. Catovsky et al., Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v100–v107, 2015
26. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:460.
27. F Athena Kritharis, Michael Coyle, Jaya Sharma, Andrew M. Evens. Lenalidomide in non-Hodgkin lymphoma: biological perspectives and therapeutic opportunities. *Blood* 2015 125:2471-2476; doi:10.1182/blood-2014-11-567792
28. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al., Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013 Apr 6;381(9873):1203-10. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2. Epub 2013 Feb 20. Erratum in: *Lancet.* 2013 Apr 6;381(9873):1184.
29. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS et al., Randomized trial of bendamustine plus rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT

- study. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2944-52. doi: 10.1182/blood-2013-11- 531327. Epub 2014 Mar 3.
30. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B et al., Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4711-6. Epub 2004 Oct 13.
 31. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al., Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3725-32. Epub 2005 Aug 25.
 32. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al., Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4579-86. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5376. Epub 2008 Jul 28.
 33. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, et al., Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002 Oct 15;20(20):4261-7
 34. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al.,Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation*Blood*. 2001 Jan 1;97(1):101-6.
 35. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U et al., Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98.*J Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4480-4. doi: 10.1200/JCO.2010.28.4786. Epub 2010 Aug 9
 36. Ardesna KM, Qian W, Smith P et al., Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):424-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0. Epub 2014 Mar 4.
 37. Peter Martin, Sin-Ho Jung, Jeffrey L. Johnson et al., CALGB 50803 (Alliance): A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8521)
 38. Fowler NH, Davis RE, Rawal S et al.,Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial.*Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1311-8. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70455-3. Epub 2014 Oct 15.
 39. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI et al.,Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 1;20(15):3262-9.
 40. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al., Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab

- immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell nonHodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002 May 15;20(10):2453-63.
41. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al., PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):1008-18. doi: 10.1056/NEJMoa1314583. Epub 2014 Jan 22.
 42. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al., Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):694-704.
 43. McLaughlin P, Hagemester FB, Rodriguez MA et al., Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin Oncol*. 2000 Dec;27(6 Suppl 12):37-41.
 44. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G et al., Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):5-15.
 45. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al., Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1081-93. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3. Epub 2016 Jun 23.
 46. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J et al., Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*. 2007 May 1;109(9):3672-5. Epub 2007 Jan 5.
 47. Zenhäusern R, Schmitz SF, Solenthaler M et al., Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). *Leuk Lymphoma*. 2009 Sep;50(9):1501-11. doi: 10.1080/10428190903131755.
 48. Grever M, Kopecky K, Foucar MK et al., Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1995 Apr;13(4):974-82.
 49. Lauria F, Lenoci M, Annino L et al., Efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabthera) in patients with progressed hairy cell leukemia. *Haematologica*. 2001 Oct;86(10):1046-50.
 50. Nieva J, Bethel K, Saven A. Et al., Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):810-3. Epub 2003 Mar 27.
 51. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C et al., Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood*. 2003 Dec 1;102(12):3906-11. Epub 2003 Jun 19.

52. Damasio EE, Clavio M, Masoudi B. Alpha-interferon as induction and maintenance therapy in hairy cell leukemia: a long-term follow-up analysis. *Eur J Haematol.* 2000 Jan;64(1):47-52.
53. Benz R, Siciliano RD, Stussi G, Fehr J. Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy in hairy cell leukemia. *Eur J Haematol.* 2009 Mar;82(3):194-200. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01190.x. Epub 2008 Dec 5.
54. Else M, Osuji N, Forconi F et al., The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. *Cancer.* 2007 Nov 15;110(10):2240-7.
55. Else M, Dearden CE, Matutes E et al., Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. *Leuk Lymphoma.* 2011 Jun;52 Suppl 2:75-8. doi: 10.3109/10428194.2011.568650. Epub 2011 Apr 19.
56. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J et al., Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood.* 2011 Oct 6;118(14):3818-23. doi: 10.1182/blood-2011-04-351502. Epub 2011 Aug 5.
57. Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM et al., Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood.* 2012 Mar 1;119(9):1988-91. doi: 10.1182/blood-2011-08-371989. Epub 2012 Jan 5.
58. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D., Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest.* 2006 Oct;24(6):593-600. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al., Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol.* 2007 Aug;18(8):1363-8. Epub 2007 May 11.
59. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al., Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 1:i5-10.
60. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al., Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2004 May 15;103(10):3684-8. Epub 2004 Jan 22.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.