

Для коментарів чи іншого зворотного зв'язку заповніть форму:
[форма зворотного зв'язку щодо цієї версії настанови](#)

Версія цього документу для друку: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00320&format=pdf>

Настанови на засадах доказової медицини.
Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd.

Настанова 00320. Хронічний лімфоїдний лейкоз (ХЛЛ)

Коментар експерта. В Україні наявні медико-технологічні документи за темою Хронічний лімфоїдний лейкоз <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/haluzevi-standarty-ta-klinichni-nastanovy/item/69-khronichniy-limfoidnyi-leikoz>

Автор: Vesa Lindström

Редактор оригінального тексту: Hanna Pelttari

Дата останнього оновлення: 2017-06-13

Основні положення

- Хронічний лімфоїдний лейкоз — це повільно прогресуюче (хронічне) злоякісне захворювання крові, при якому морфологічно нормальні В-лімфоцити накопичуються у кістковому мозку, крові і лімфатичній тканині (лімфатичних вузлах, селезінці), що призводить до появи лейкоцитозу, лімфоцитозу і, в деяких випадках, збільшення лімфатичних вузлів та/або спленоменгальї.
- Клональна популяція лімфоцитів поступово витісняє нормальні клітини кровотворення у кістковому мозку. Надалі порушення функції кісткового мозку призведе до розвитку анемії, нейтропенії та/або тромбоцитопенії.
- В уражених клітинах спостерігаються характерні хромосомні зміни, які виникають в результаті набутих мутацій. Захворювання не є спадковим, але у 5–10% пацієнтів відзначається спадкова схильність до ХЛЛ.
- При хронічному моноклональному В-клітинному лімфоцитозі (МБЛ) лімфоцити в кров'яному руслі часто несуть на поверхні антигени, властиві для ХЛЛ, тобто фенотипово вони такі як при ХЛЛ, але кількість лімфоцитів незначно зростає (менше ніж 5×10^9 /л) і число

інших клітин знаходиться в межах норми. Моноклональний В-клітинний лімфоцитоз (МБЛ) не є злоякісним захворюванням, однак такого пацієнта слід обстежувати (наприклад, щорічно), тому що в деяких випадках моноклональний В-клітинний лімфоцитоз може переходити в ХЛЛ.

Епідеміологія

- У розвинених країнах ХЛЛ є найпоширенішим типом лейкозів. Щороку реєструють 4 випадки на 100 000 жителів.
- ХЛЛ більш характерний для людей похилого віку; $\frac{2}{3}$ пацієнтів старші 60 років. Захворювання дуже рідко зустрічається серед осіб віком до 30 років і не виникає у дітей.
- Чоловіки хворіють ХЛЛ вдвічі частіше, ніж жінки.

Ознаки та симптоми

- ХЛЛ діагностується на ранніх стадіях як випадкова знахідка при профілактичному огляді, коли у загальному аналізі крові визначається лейкоцитоз, а в лейкоцитарній формулі спостерігається лімфоцитоз, при тому що інші показники крові перебувають у межах норми.
- На більш пізніх стадіях захворювання спостерігаються також анемія, нейтропенія та/або тромбоцитопенія.
- Це захворювання може бути пов'язане з аутоімунними цитопеніями, включаючи аутоімунну гемолітичну анемію (АІГА) та аутоімунну тромбоцитопенію (ІТП). У таких випадках лімфоцитарна інфільтрація в кістковому мозку може бути обмежена з урахуванням нормального або навіть посиленого кровотворення.
- До типових ознак належать спленомегалія і збільшення лімфатичних вузлів на шиї, під пахвами, в паху чи животі.
- ХЛЛ часто асоціюється із складним імунодефіцитним станом. Розвиваються часті інфекційні ускладнення, характерні опортуністичні інфекції (таблиця [табл. Т1]) і важкі інфекційні захворювання, які часто стають причиною смерті.

Таблиця Т1. Мікроорганізми, які спричиняють найбільш характерні атипові інфекційні захворювання у пацієнтів із ХЛЛ

Тип мікроорганізму	Мікроби
Бактерії	Пневмококи, псевдомонади, стафілококи, стрептококи, гемофільні бактерії

Тип мікроорганізму	Мікроби
Віруси	Віруси герпесу: ВГЧ-1, ВГЧ-6, вірус вітряної віспи та оперізуючого лишая (ВЗВ), цитомегаловірус (ЦМВ), вірус Епштейна — Бара (ВЕБ)
	Аденовірус, парвовірус
	Вірус гепатиту В (особливо у поєднанні з моноклональними антитілами)
Гриби	Пневмоцисти (для профілактики сульфаметоксазол + триметоприм)
	Кандиди, аспергіли, криптококи
Найпростіші	Токсоплазма (для профілактики сульфаметоксазол + триметоприм)

Виявлення атипичних інфекцій у пацієнтів із ХЛЛ

- Серологічні тести ненадійні через порушену імунну відповідь.
- Забір культур бактерій, вірусів чи грибків потрібно робити із виділень або зразків тканини.
- Атипова пневмонія: бронхоскопія і бронхо-альвеолярний лаваж (забезпечує зразки матеріалів високої якості)
- Неспецифічна лихоманка, яка не відповідає на стандартне антибактеріальне лікування: визначення нуклеїнових кислот ЦМВ, мікобактеріальних культур крові; грибів: антиген до аспергіл; зразки для підтвердження бактеріальної колонізації, емпіричне лікування
- Інфекційні захворювання центральної нервової системи
 - Спинномозкова рідина (перед люмбальною пункцією кількість тромбоцитів має бути $> 40 \times 10^9$ /л; зразки хорошої якості), МРТ головного мозку
 - Бактерії: див. вище
 - Віруси: віруси герпесу (див. вище), аденовірус, поліомавірус
 - Гриби: аспергіли, кандіди (також стійкі види, наприклад, *S. krusei*), криптококи, слизовий гриб.

Діагноз

- Діагностичні критерії
 1. Кількість лімфоцитів $> 5 \times 10^9$ /л
 2. Мазки периферичної крові характеризуються великими популяціями маленьких морфологічно зрілих лімфоцитів.

3. Імунофенотип при ХЛЛ визначається у крові чи кістковому мозку за допомогою протокової цитометрії: CD5+, CD19+, CD20+ слабкий, CD23+, поверхневий імуноглобулін (sIg) слабкий, CD79b слабкий, FMC7–.
 4. Дослідження кісткового мозку не є необхідним на етапі діагностики, але обов'язково має бути проведене перед початком будь-якого лікування.
- Діагноз підтверджується при аналізі поверхневих антигенів лімфоцитів у крові чи в кістковому мозку за допомогою протокової цитометрії (імунофенотипування). Дослідження використовується для підтвердження клональної природи В-лімфоцитів і для диференційного діагнозу ХЛЛ з іншими лімфопроліферативними захворюваннями

Обстеження

Першочергові дослідження

- Загальний аналіз крові
- Мазок периферичної крові
- Імунофенотипування лімфоцитів крові за допомогою протокової цитометрії; зразок крові (або кісткового мозку) має бути надісланий до спеціалізованого центру для аналізу.
- Клінічне обстеження
 - Оцінка стану лімфатичних вузлів (пальпаторно)
 - Розміри печінки і селезінки

Подальші обстеження у спеціалізованих медичних закладах

- Додаткові обстеження для встановлення діагнозу за потреби
 - Лактатдегідрогеназа (ЛДГ), білірубін, пряма проба Кумбса, кількість ретикулоцитів, креатинін (якщо підозрюється гемоліз)
 - Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини
- Спеціальні обстеження (лише до початку лікування у лікаря-гематолога):
 - Хромосомний аналіз клітин крові або кісткового мозку за допомогою флуоресцентної гібридизації in situ (метод FISH)

- Відсутність хромосом 17p та 11q є ознакою несприятливого прогнозу.
- Мутація гену імуноглобуліну у клітинах крові або кісткового мозку при ХЛЛ визначається за допомогою ПЛР (за умови доступності такого аналізу)
 - Не змінений ген є ознакою поганого прогнозу, а мутований ген свідчить про сприятливий прогноз.
- Хромосомний аналіз клітин кісткового мозку за допомогою методу G-бендінг
 - Наявність делеції хромосоми 17p та 11q і складний каріотип свідчить про несприятливий прогноз.

Прогресія захворювання

- Лікування захворювання на ранніх стадіях не має переваг.
- Лікування розпочинається, коли
 - захворювання значно прогресує:
 - анемія (Hb < 100 г/л), тромбоцитопенія (<100 × 10⁹/л) або нейтропенія (<1 × 10⁹/л) розвиваються внаслідок обширної інфільтрації кісткового мозку.
 - лімфоцитоз > 200–250 × 10⁹/л (відносні показання; не спричиняє симптомів при ХЛЛ)
 - резистентна до глюкокортикоїдів АІГА або ІТП
 - збільшення лімфатичних вузлів > 4–5 см або спленомегалія > 15–20 см
 - або прогресування захворювання:
 - кількість лімфоцитів подвоїлася менше ніж за 6–12 місяців (відносний показник; кількість лімфоцитів часто збільшується тимчасово у відповідь на інфекції чи лікування глюкокортикоїдами і, деколи, спонтанно)
 - збільшені лімфатичні вузли, які продовжують збільшуватись
 - та/або є загальні симптоми, характерні для захворювання:
 - раптова втрата ваги щонайменше на 10% впродовж останніх 6 місяців
 - виражена втомлюваність

- лихоманка щонайменше 38,0°C протягом щонайменше 2 тижнів без підтвердженої наявності інфекційного захворювання
- нічна пітливість протягом щонайменше 1 місяця.

Лікування [доказ 05381 В] [доказ 07120 С]

- Хіміотерапія першої лінії для пацієнтів у задовільному загальному стані включає флударабін та циклофосфамід у поєднанні з моноклональними анти-CD20 антитілами ритуксимаб (ФЦР). Поєднання бендамустину із ритуксимабом використовується у пацієнтів старших 65 років у задовільному загальному стані.
- Хлорамбуцил у поєднанні з моноклональними анти-CD20 антитілами (ритуксимаб, обінутузумаб або офатумумаб) використовується у пацієнтів із супутніми захворюваннями або в тих, чий загальний стан не дозволяє провести терапію першої лінії для пацієнтів із задовільним загальним станом.

Коментар експерта. Лікарські засоби обінутузумаб, офатумумаб станом на 16.04.2019 в Україні не зареєстровані.

- Імунні цитопенії (АІГА, ІТП) лікують за допомогою глюкокортикоїдів.
- Трансплантація алогенних стовбурових клітин є єдиним видом лікувальної терапії при ХЛЛ, але може застосовуватися лише у пацієнтів молодого віку з ХЛЛ з дуже високим ризиком у зв'язку із загрозами, пов'язаними з проведенням процедури.
- Для лікування рецидиву захворювання після проведення попередньої терапії слід застосовувати нові оральні інгібітори рецепторів до В-клітин (іделалісіб, ібрутиніб). Доступність цих препаратів може бути різною в різних країнах.

Коментар експерта. Лікарський засіб іделалісіб станом на 16.04.2019 в Україні не зареєстрований.

- Важливою є підтримувальна терапія: уважний нагляд і профілактика інфекційних ускладнень, трансфузії еритроцитарної маси (або в деяких випадках еритропоетину чи дарбепоетину альфа) для симптоматичного лікування анемії, трансфузії тромбоцитів при кровотечах, спричинених тромбоцитопенією (але не при тромбоцитопенії, що розвинулася внаслідок хронічного захворювання).

- Дослідження кісткового мозку може бути використане для визначення причини незрозумілого зменшення кількості клітин крові.
 - Причини зменшеної кількості клітин крові при ХЛЛ включають:
 - прогресування захворювання і зростання інфільтрації кісткового мозку
 - аутоімунні цитопенії: АІГА, еритроцитарна аплазія, ІТП
 - спленомегалія (гіперспленізм).
 - Зменшення клітин крові під час лікування:
 - розвиток резистентності до лікування
 - розвиток токсичності внаслідок терапії.
- Завдання різних рівнів надання допомоги представлені у таблиці [табл. T2].

Таблиця T2. Механізм надання допомоги пацієнтам з ХЛЛ (вказівний, базується на розподілі обов'язків у системі охорони здоров'я Фінляндії)

Рівень надання допомоги	Завдання
Університетська лікарня (клінічна лікарня)	Відповідальність за навчання і клінічні випробування
	Критична оцінка і вказівки щодо нових методів лікування і препаратів
	Діагностичні і прогностичні спеціалізовані дослідження
Центральні лікарні (регіональні лікарні)	Специфічна діагностика
	Інформація про пацієнта
	Спеціальний план лікування, настанови для спостереження
Місцева лікарня	Перевірки кожні 3–6 місяців впродовж періоду без лікування (загальний аналіз крові і пальпація лімфатичних вузлів)
	Відповідальність персоналу центральної лікарні за проведення лікування згідно з настановами (лікування підбирається індивідуально для кожного пацієнта) <ul style="list-style-type: none"> • Загальний аналіз крові проводиться щоразу перед новим циклом лікування (лікування не можна розпочинати доки нейтрофіли $> 1 \times 10^9/\text{л}$ або тромбоцити $> 70 \times 10^9/\text{л}$ або щонайменше на вихідному рівні) і кожні 1–2 місяці під час лікування. • Відповідальність за припинення лікування при підозрі виникнення інфекційного захворювання.
Центр здоров'я	При стабільному або повільно прогресуючому захворюванні із сприятливим прогнозом перевірки слід проводити кожні 6–12 місяців впродовж періоду без лікування (загальний аналіз крові і пальпація лімфатичних вузлів)
	Перевірки кожні 12–18 місяців при моноклональному лімфоцитозі (МБЛ)

Спостереження за пацієнтом на первинній медичній допомозі

- Якщо стан пацієнта із ХЛЛ стабільний, спостереження на етапі первинної ланки повинно тривати досить довго. Перевірки слід проводити кожні 4–6 місяців. Якщо не визначаються ознаки прогресування захворювання, проміжок між перевірками можна збільшити до 6–12 місяців.
- Під час кожного прийому варто проводити загальний аналіз крові і пальпацію лімфатичних вузлів шиї, пахв і паху. Також варто пальпувати селезінку.
- Потрібно звернутися за консультацією до гематолога щодо початку лікування, коли рівень гемоглобіну або кількість тромбоцитів зменшується або кількість нейтрофілів при повторних аналізах менша 1×10^9 /л, кількість лейкоцитів зростає до $100\text{--}150 \times 10^9$ /л або лімфатичні вузли значно збільшились у розмірах.
- Варто уважно слідкувати за проявами інфекційних захворювань. Інфекційні захворювання, спричинені інкапсульованими бактеріями, є найбільш поширеною формою бактеріальних інфекцій, і пневмококові інфекції є найбільш поширеною причиною смерті при ХЛЛ.
- При тривалому перебігу захворювання також можливий розвиток опортуністичних інфекцій (гриби, мікобактерії, *пневмоцисти*, див. таблицю [табл. T1]). Тому пацієнта з тривалою лихоманкою, що зберігається незважаючи на використання антибіотиків широкого спектру дії, слід госпіталізувати для проведення подальших досліджень.
- Відповідь на вакцинацію зазвичай погана, але кращі результати були досягнуті завдяки використанню кон'югованої пневмококової вакцини (Prevenar®) і вакцинація рекомендована. Не варто призначати живі вакцини.

Пов'язані ресурси

- Огляди доказових даних [пов'язані L00150] [Chronic lymphocytic leuk...]
- Інтернет-ресурси [пов'язані L00150] [Chronic lymphocytic leuk...]
- Література [пов'язані L00150] [Chronic lymphocytic leuk...]

Джерела інформації

R1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol 2015;90(5):446-60. [PubMedID|25908509]

R2. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369(1):32-42. [PubMedID|23782158]

R3. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370(11):997-1007. [PubMedID|24450857]

Доказові огляди Duodecim

- [Доказовий огляд 05381](#). Purine antagonists compared to alkylating agents for chronic lymphocytic leukaemia.
Дата оновлення: 2007-01-09
Рівень доказовості: B
Резюме: First-line treatment of CLL patients with purine antagonists appears to be more effective than alkylator-based therapy in terms of obtaining a complete response and a longer progression-free survival, but purine antagonist use is associated with more severe infections and autoimmune hemolytic anemia.
- [Доказовий огляд 07120](#). Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia.
Дата оновлення: 2013-02-19
Рівень доказовості: C
Резюме: Bendamustine may improve progression-free survival in patients with indolent B cell lymphoid malignancies, but may have no effect on overall survival.

Авторські права на оригінальні тексти належать Duodecim Medical Publications, Ltd.

Авторські права на додані коментарі експертів належать МОЗ України.

Published by arrangement with Duodecim Medical Publications Ltd., an imprint of Duodecim Medical Publications Ltd., Kaivokatu 10A, 00100 Helsinki, Finland.

Ідентифікатор: ebm00320 Ключ сортування: 015.043 Тип: EBM Guidelines

Дата оновлення англomовного оригіналу: 2017-06-13

Автор(и): Vesa Lindström Автор(и) попередніх версій статті: Maija Itälä-Remes, Juhani Vilpo Редактор(и): Hanna Pelttari

Лінгвіст(и)-консультант(и) англomовної версії: Kristian Lampe Видавець: Duodecim Medical Publications Ltd

Власник авторських прав: Duodecim Medical Publications Ltd

Навігаційні категорії

EBM Guidelines Internal medicine Haematology

Ключові слова індексу

speciality: Haematology speciality: Internal medicine mesh: Leukemia, Lymphocytic, Chronic CLL Chronic B-cell leukemia
Chronic leukemia Chronic lymphocytic leukemia Chronic lymphocytic leukaemia Chronic lymphoid leukaemia
mesh: Hematologic Diseases Leukaemia mesh: Leukemia mesh: Lymph Nodes mesh: Lymphocytes
Lymphocytic leukemia Lymphadenopathy Lymphoid leukemia AIHA Alemtuzumab anaemia anemia
mesh: Anemia, Hemolytic, Autoimmune mesh: Antineoplastic Agents atypical pneumonia autoimmune anemia
mesh: Bone Marrow mesh: Central Nervous System Infections Chlorambucil Chromosome analysis Cyclophosphamide
darbepoetin mesh: Erythrocyte Transfusion mesh: Erythropoietin FISH-Interphase Fludarabine mesh: Hypersplenism
mesh: Immunophenotyping mesh: Immunologic Deficiency Syndromes ITP Leukocytosis Leucocytosis Lymphocytosis
Lymphoma mesh: Lymphoma, Mantle-Cell monoclonal B-cell lymphocytosis monoclonal lymphocytosis MBL
mesh: Neutropenia mesh: Opportunistic Infections mesh: Platelet Transfusion mesh: Red-Cell Aplasia, Pure
Richter syndrome mesh: Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic splenomegaly mesh: Stem Cell Transplantation
mesh: Thrombocytopenia 11q 17p icpc-2: B73