

Одобрено  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «10» ноября 2016 года  
Протокол №15

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**  
**ЛИМФОПЛАЗМОЦИТАРНАЯ ЛИМФОМА/МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЯ**  
**ВАЛЬДЕНСТРЕМА**

**1. Содержание:**

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9                        | 2  |
| Дата разработки протокола                               | 2  |
| Пользователи протокола                                  | 2  |
| Категория пациентов                                     | 2  |
| Шкала уровня доказательности                            | 2  |
| Определение                                             | 3  |
| Классификация                                           | 3  |
| Диагностика и лечение на амбулаторном уровне            | 4  |
| Показания для госпитализации                            | 10 |
| Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи | 10 |
| Диагностика и лечение на стационарном уровне            | 11 |
| Медицинская реабилитация                                | 27 |
| Паллиативная помощь                                     | 27 |
| Сокращения, используемые в протоколе                    | 27 |
| Список разработчиков протокола                          | 28 |
| Конфликт интересов                                      | 28 |
| Список рецензентов                                      | 28 |
| Список использованной литературы                        | 28 |
| Приложение 1                                            | 34 |
| Приложение 2                                            | 35 |
| Приложение 3                                            | 38 |
| Приложение 4                                            | 40 |
| Приложение 5                                            | 42 |
| Приложение 6                                            | 44 |

## 2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

| МКБ-10 |                                 | МКБ-9 |                                                  |
|--------|---------------------------------|-------|--------------------------------------------------|
| Код    | Название                        | Код   | Название                                         |
| C88.0  | Макроглобулинемия Вальденстрема | 40.11 | Биопсия лимфатической структуры                  |
|        |                                 | 40.21 | Иссечение глубокого шейного лимфатического узла  |
|        |                                 | 40.23 | Иссечение подмышечного лимфатического узла       |
|        |                                 | 40.24 | Иссечение пахового лимфатического узла           |
|        |                                 | 40.29 | Простое иссечение другой лимфатической структуры |
|        |                                 | 40.30 | Локальное иссечение лимфоузла                    |
|        |                                 | 41.50 | Полная спленэктомия                              |
|        |                                 | 86.11 | Биопсия кожи и подкожных тканей                  |

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год.

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

5. Категория пациентов: взрослые

## 6. Шкала уровня доказательности:

| УД       | Характеристика исследований, которые легли в основу рекомендаций                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.                                                                                                                                           |
| <b>B</b> | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.                                                      |
| <b>C</b> | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| <b>D</b> | Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**7. Определение [2]: Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ)** - В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM). <sup>1</sup>В редких случаях (менее 5%) могут встречаться лимфоплазмочитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни [2].

При лимфоплазмочитарной лимфоме в лимфатическом узле чаще, чем при В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны, можно иммуногистохимически выявить рестрикцию легких цепей, экспрессию IgM, IgA (цитоплазматическая, мембранная реакция), редко - IgG<sup>2</sup>.

## 8. Классификация [3]:

### Классификация клиники Mayo[3]:

- IgM MGUS - доброкачественная моноклональная гаммапатия с секрецией IgM: лимфоплазмочитарная инфильтрация <10%
- Бессимптомная /«Тлеющая» МВ
- Симптоматическая МВ - при наличии следующих симптомов:
  - Рецидивирующая лихорадка, ночная потливость, потеря веса, слабость.
  - Синдром гипервязкости.
  - Симптоматическая лимфаденопатия или массивное увеличение лимфоузлов ( $\geq 5$  см в диаметре).
  - Симптоматическая гепатомегалия и/или спленомегалия.
  - Симптоматическая органомегалия.
  - Периферическая нейропатия, связанная с МВ.
  - Симптоматическая криоглобулинемия.
  - Анемия с уровнем гемоглобина  $\leq 100$  г/л.
  - Тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов  $\leq 100 \times 10^9$  /л.
  - Иммунная гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения.
  - Почечная недостаточность, связанная с МВ.
  - Амилоидоз, связанный с МВ

### Таблица 2. Международная система расчета прогностических индексов для МВ (ISSWM) [4]:

| Группа риска     | Низкий риск                                     | Промежуточный риск  | Высокий риск   |
|------------------|-------------------------------------------------|---------------------|----------------|
| Баллы            | 0-1 балла (за исключением возрастных пациентов) | Возраст или 2 балла | $\geq 3$ балла |
| 5-летняя ОВ* (%) | 87                                              | 68                  | 36             |

<sup>1</sup>Заболеваемость МВ составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн населения в год. Медиана возраста больных – 63 года

<sup>2</sup> В 10-20% случаев может выявляться экспрессия CD5, CD10 и CD23, что не исключает диагноза лимфоплазмочитарной лимфоме/макроглобулинемии Вальденстрема.

|                                          |       |  |  |
|------------------------------------------|-------|--|--|
|                                          |       |  |  |
| Факторы риска                            | Баллы |  |  |
| Возраст $\geq 65$ лет                    | 1     |  |  |
| Другие факторы риска**:                  |       |  |  |
| Гемоглобин                               | 1     |  |  |
| Тромбоциты                               | 1     |  |  |
| B2-микроглобулин                         | 1     |  |  |
| Иммуноглобулин М                         | 1     |  |  |
| *-ОВ, общая выживаемость                 |       |  |  |
| **-каждый из факторов считается как ОДИН |       |  |  |

## 9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

**1) Диагностические критерии:** Жалобы, анамнез, данные физикального исследования играют важную роль в диагностике и в дифференциальной диагностике лимфом, но неспецифичны в связи с чем не относятся к диагностическими критериями.

### Жалобы:

- Слабость
- Повышенная утомляемость
- Артралгии
- Снижение массы тела
- Кровоточивость слизистых оболочек носа, десен, прямой кишки
- Неврологические расстройства
- Нарушения зрения
- Потливость
- Кожный зуд

### Физикальное обследование:

- Увеличение печени
- Увеличение селезенки
- Лимфоаденопатия
- Геморрагический синдром (петехиальные высыпания на слизистых и коже)
- Остеодеструктивный синдром (5-6%)

### Лабораторные исследования:

ОАК – постепенно развивается более или менее выраженная анемия. В момент постановки диагноза тромбоцитопения выявляется не часто (18%), по мере прогрессирования болезни она нарастает. Нередко наблюдается лейкопения с нейтропенией (10%), чаще количество лейкоцитов бывает нормальным и (менее 5%) повышенным.

## Критерии ВОЗ для лимфоплазмочитарной лимфомы и макроглобулинемии Вальденстрема [61]:

### Лимфоплазмочитарная лимфома:

- В-клеточная опухоль, образованная мелкими лимфоцитоподобными клетками, лимфоидными клетками с плазмоцитарной дифференцировкой, плазматическими клетками;
- Обычно с вовлечением костного мозга и иногда с поражением лимфатических узлов и селезенки;
- Не отвечает критериям любой другой В-клеточной опухоли из малых лимфоцитов, которые также могут иметь плазмоцитарную дифференцировку.

#### **Макроглобулинемия Вальденстрема:**

- Лимфоплазмоцитарная лимфома с вовлечением костного мозга и моноклональной секрецией IgM (вне зависимости от уровня концентрации).

#### **Критерии MB Международной рабочей группы [62]:**

- Наличие моноклонального белка IgM в сыворотке по данным иммунофиксации (вне зависимости от уровня концентрации)
- Инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазматоидными и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная)
- Для MB характерна экспрессия CD19+, CD20+, sIgM+. Экспрессия CD5, CD10, CD23 может выявляться как при MB и других лимфопролиферативных заболеваниях.

#### **Лабораторные исследования:**

- Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи - свободные легкие цепи сыворотки крови, электрофорез с иммунофиксацией сыворотки крови и суточной мочи. При отсутствии возможности проведения иммунохимического исследования – электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией;
- ОАК;
- Биохимический анализ крови - общий белок, альбумин, уровень IgA, IgM, IgG, ЛДГ, СРБ, креатинин, мочевины, электролиты;
- ОАМ;
- Суточная протеинурия.

#### **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** – основной метод диагностики заболевания. Позволяет установить диагноз и оценить степень злокачественности лимфомы в зависимости от состава клеток, что определяет выбор дальнейшего лечения.
- **иммуногистохимическое исследование** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- **миелограмма**—определение цитологического состава костного мозга. Проводится с целью выявления поражения костного мозга опухолевыми клетками;

- Иммунофенотипирование костного мозга
- Осмотр глазного дна

**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.



### 3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

**Таблица 1. Классификация IgM моноклональных гаммапатий [2]**

|                                      | Парапротеин IgM | Инфильтрация КМ | Симптомы |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| <b>IgM - MGUS</b>                    | Да              | Нет             | Нет      |
| <b>Бессимптомная MB</b>              | Да              | Да              | Нет      |
| <b>Симптоматическая MB</b>           | Да              | Да              | Да       |
| <b>IgM-ассоциированные нарушения</b> | Да              | Нет             | Да       |

### 4) Тактика лечения [9]:

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 и химиотерапии и лучевой терапии.

– **Немедикаментозное лечение:**

Режим: общеохранительный.

Диета: нейтропеническим пациентам не рекомендуется соблюдать определенную диету (УД -В)[9]:

– **Медикаментозное лечение:** На этапе дообследования, по индивидуальным показаниям возможно проведение симптоматической терапии.

После верификации: применение низкотоксичных курсов ХТ и лучевой терапии

**Перечень основных лекарственных средств:**

**Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства:**

- дексаметазон раствор для инъекций 4 мг/мл 1 мл;
- ибрутиниб 90мг, капсулы;
- леналидомид, капсулы 5 мг, 10 мг, 15 мг и 25 мг;
- преднизолон 30мг, раствор для инъекций;
- преднизон, \* 1 мг, 2мг, 5 мг, таблетки;
- талидомид 25 мг\*, таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг;
- эверолимус 0,25 мг, 0,75 мг, таблетки

**Перечень дополнительных лекарственных средств:**

**Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов:**

- филграстим, раствор для инъекций 0,3мг/мл, 1 мл;
- трамадол 50мг, капсулы (после регистрации);
- ондансетрон, раствор для инъекций 8 мг/4мл;
- омепразол, капсула 20 мг;

**Антибактериальные средства:**

- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000мг;
- моксифлоксацин, таблетка, 400 мг;
- офлоксацин, таблетка, 400 мг;
- ципрофлоксацин таблетка, 500 мг;
- эритромицин, таблетка 250мг;

**Противогрибковые лекарственные средства:**

- анидулафунгин, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 100 мг/флакон;
- вориконазол, таблетка, 50 мг;
- итраконазол, раствор для приема внутрь 10мг/мл 150,0;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг;
- клотримазол, раствор для наружного применения 1% 15мл;
- метронидазол, таблетка, 250 мг;
- микафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг, 100 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг;

### **Противовирусные лекарственные средства:**

- ацикловир, таблетка, 400 мг;
- валацикловир, таблетка, 500мг;
- вальганцикловир, таблетка, 450мг;
- вориконазол, таблетка, 50 мг;
- ганцикловир\*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500мг;
- фамцикловир, таблетки, 500мг №14.

### **Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:**

- сульфаметоксазол/триметоприм, таблетка 480 мг;

### **Дополнительные иммуносупрессивные лекарственные средства:**

- дексаметазон, раствор для инъекций 4мг/мл 1 мл; (для люмбальных пункций)
- метилпреднизолон, таблетка, 16 мг;
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1мл, таблетка, 5 мг.

### **Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса:**

- вода для инъекций, раствор для инъекций 5мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% 250мл;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% 500мл.

### **Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:**

- аминокaproновая кислота, раствор для инфузий 5%, 100 мл;
- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл, 5 мл; (для промывания катетера)
- надропарин, раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 2850 МЕ анти-Ха/0,3 мл, 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл;
- эноксапарин, раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл.

### **Другие лекарственные средства:**

- амброксол, раствор для приема внутрь и ингаляций, 15мг/2мл, 100мл;
- амлодипин, таблетка/капсула 5 мг;
- атенолол, таблетка 25мг;
- ацетилцистеин, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 3 г;
- ацикловир, крем для наружного применения, 5% - 5,0;
- гепарин, гель в тубе 100000ЕД 50г;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- дифенгидрамин, раствор для инъекций 1% 1 мл;
- дротаверин, раствор для инъекций 2%, 2 мл;
- инсулин человеческий 100ЕД;
- каптоприл, таблетка 50мг;
- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2мл;
- клотримазол, крем для наружного применения 1% 30г;
- лактулоза, сироп 667г/л по 500 мл;
- левофлоксацин, таблетка, 500 мг;
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл;

- лизиноприл, таблетка 5мг;
- метилурацил, мазь для местного применения в тубе 10% 25г;
- метронидазол, гель стоматологический 20г;
- нафазолин, капли в нос 0,1% 10мл;
- омепразол, капсула 20 мг;
- повидон – йод, раствор для наружного применения 1 л;
- прокаин, раствор для инъекций 0,5% по 10 мл;
- сальбутамол, раствор для небулайзера 5мг/мл-20мл;
- смектит диоктаэдрический, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 3,0 г;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- тобрамицин, капли глазные 0,3% 5мл
- торасемид, таблетка 10мг;
- фентанил, система терапевтическая трансдермальная 75 мкг/ч; (для лечения хронических болей у онкологических больных)
- хлорамфеникол, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаин мазь для наружного применения 40г;
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100мл;
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1мл.

– **Другие виды лечения:** нет.

#### **5) Показания для консультации специалистов:**

- Консультация онколога- при подозрении на лимфопролиферативные заболевания;
- Консультации других узких специалистов – по показаниям.

#### **6) Профилактические мероприятия:**

- Профилактика послеоперационных, цитотоксических, постлучевых осложнений – сопроводительная терапия (антибактериальная, антиэметогенная, колониестимулирующая, дезинтоксикационная, дегидратационная, гормонотерапия, и т.д.).

#### **7) Мониторинг состояния пациента:**

- оказание консультативной и диагностической помощи больным со ЗНО и с подозрением на них и, при необходимости, направление больного в онкологический диспансер;
- 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.

## **8) Индикаторы эффективности лечения:**

Для первичных пациентов:

- своевременное направление пациента в специализированное учреждение.

Для пациентов получающих химиотерапию:

- эффективность лечения оценивается по критериям перечисленным в пункте 12, подпункт 9.

## **10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

### **10.1 Показания для плановой госпитализации:**

- проведение курсов химиотерапии;
- мобилизация гемопоэтических стволовых клеток;
- аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

### **10.2 Показания для экстренной госпитализации:**

- нарушение сознания в связи с синдромом повышенной вязкости;
- острая почечная недостаточность на фоне МВ
- инфекционные осложнения (генерализованная герпетическая инфекция, сепсис, пневмония и др.).
- соматически тяжелый пациент - ECOG $\geq$ 3 (оценка состояния по шкале ECOG см. Приложение 1).

## **11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:**

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

2) **Медикаментозное лечение:** симптоматическая терапия.

## **12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [5]:**

### **1) Диагностические критерии на стационарном уровне [5]:**

**Критерии ВОЗ для лимфоплазмочитарной лимфомы и макроглобулинемии Вальденстрема [61]:**

**Лимфоплазмочитарная лимфома:**

- В-клеточная опухоль, образованная мелкими лимфоцитоподобными клетками, лимфоидными клетками с плазмочитарной дифференцировкой, плазматическими клетками;
- Обычно с вовлечением костного мозга и иногда с поражением лимфатических узлов и селезенки;
- Не отвечает критериям любой другой В-клеточной опухоли из малых лимфоцитов, которые также могут иметь плазмочитарную дифференцировку.

**Макроглобулинемия Вальденстрема:**

- Лимфоплазмочитарная лимфома с вовлечением костного мозга и моноклональной секрецией IgM (вне зависимости от уровня концентрации).

**Критерии МВ Международной рабочей группы [62]:**

- Наличие моноклонального белка IgM в сыворотке по данным иммунофиксации (вне зависимости от уровня концентрации)
- Инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмочитоидными и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная)
- Для МВ характерна экспрессия CD19+, CD20+, sIgM+. Экспрессия CD5, CD10, CD23 может выявляться как при МВ и других лимфопролиферативных заболеваниях.

**2) Диагностический алгоритм:** Диагностический алгоритм включают 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.



### 3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи** - свободные легкие цепи сыворотки крови, электрофорез с иммунофиксацией сыворотки крови и суточной мочи. При отсутствии возможности проведения иммунохимического исследования – электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией;
- ОАК
- Биохимический анализ крови - общий белок, альбумин, уровень IgA, IgM, IgG, ЛДГ, СРБ, креатинин, мочеви́на, электролиты;
- ОАМ;
- Суточная протеинурия
- **УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов** – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;
- **цитологическое исследование биопсийного материала** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- **гистологическое исследование** – основной метод диагностики заболевания. Позволяет установить диагноз и оценить степень злокачественности лимфомы в зависимости от состава клеток, что определяет выбор дальнейшего лечения.
- **иммуногистохимическое исследование** – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.

### 4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- миелограмма–определение цитологического состава костного мозга. Проводится с целью выявления поражения костного мозга опухолевыми клетками;
- Иммунофенотипирование костного мозга
- определение  $\beta$ -2 микроглобулина

- Исследование лимфоплазмочитраных клеток костного мозга на наличие мутации MYD88 (L265P)
- Гистологическое и иммунохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга
- Исследование криоглобулинов сыворотки крови
- Осмотр глазного дна

### 3) Тактика лечения [5]:

Стратегия лечения определяется на этапе установления диагноза. Выбор программы лечения зависит от особенностей течения МВ, а именно наличия цитопений, необходимости более быстрой редукции опухоли, а также коморбидного фона.

#### Немедикаментозное лечение:

**Режим:** общеохранительный.

**Диета:** Стол №15. Нейтропеническим пациентам не рекомендуется соблюдать определенную диету (УД В)[9], [10], [11], [12], [13], [14].

При почечной недостаточности используется диета №7.

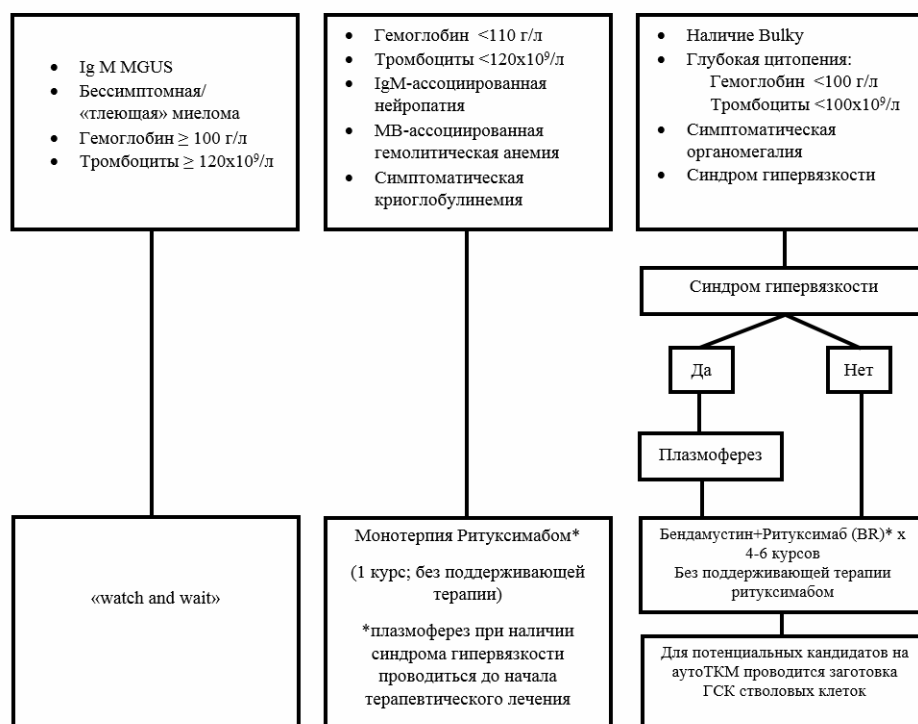
#### Медикаментозное лечение:

#### Терапевтические режимы используемые для лечения МВ [7]

|                                                                        | Впервые диагностированная МВ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Для МВ/ЛПЛ ранее получавших лечение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Режимы химиотерапии для пациентов являющихся кандидатами на ТКМ</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бендамустин+/- ритуксимаб[15],[16](УД В)</li> <li>• Бортезомиб+/- ритуксимаб[17],[19], [23],[24],[26] (УД В)</li> <li>• Бортезомиб+дексаметазон[20],[21],[23],[25] (УД В)</li> <li>• Бортезомиб+дексаметазон+ ритуксимаб[18],[22], [23] (УД В)</li> <li>• Карфилзамиб+ритуксимаб+дексаметазон [27](УД С)</li> <li>• Циклофосфамид+доксорубицин+винкристин+преднизон+ритуксимаб[28], [29],[30],[31], [32] (УД С)</li> <li>• Ибрутиниб[33], [34],[35] (УД D)</li> <li>• Ритуксимаб[36], [37], [38], [39],[40](УД С)</li> <li>• Ритуксимаб+циклофосфамид+преднизон[38], [40] (УД С)</li> <li>• Ритуксимаб+циклофосфамид+дексаметазон[38],[40](УД С)</li> <li>• Талидомид+/-ритуксимаб[41], [42] (УД D)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бендамустин+/-ритуксимаб[15],[16] (УД В)</li> <li>• Алемтузумаб [43], [44], [45]</li> <li>• Бортезомиб+/-ритуксимаб [17],[19], [23],[24],[26] (УД В)</li> <li>• Бортезомиб+дексаметазон[20],[21],[23],[25] (УД В)</li> <li>• Бортезомиб+дексаметазон+ритуксимаб[18],[22], [23] (УД В)</li> <li>• Циклофосфамид+доксорубицин+винкристин+преднизон+ритуксимаб [28], [29],[30],[31], [32] (УД С)</li> <li>• Эверолимус [46], [47], [48], [49] (УД С)</li> <li>• Ибрутиниб[33], [34],[35] (УД D)</li> <li>• Офатумумаб (при индивидуальной непереносимости ритуксимаба)[50], [51] (УД С)</li> <li>• Ритуксимаб[36], [37], [38], [39],[40] (УД С)</li> <li>• Ритуксимаб+циклофосфамид+преднизон[38], [40] (УД С)</li> <li>• Ритуксимаб+циклофосфамид+дексаметазон[38],[40](УД С)</li> <li>• Талидомид+/-ритуксимаб[41], [42] (УД D)</li> </ul> |
| <b>Режимы химиотерапии для пациентов НЕ</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бендамустин+/- ритуксимаб[15],[16] (УД В)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бендамустин+/-ритуксимаб[15],[16] (УД В)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>являющихся кандидатами на ТКМ</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кладрибин +/-ритуксимаб[52], [53](УД С)</li> <li>• Хлорамбуцил[54], [55](УД С)</li> <li>• Флударабин+/-ритуксимаб [56], [57](УД С)</li> <li>• Флударабин+циклофосфамид +ритуксимаб[56], [58] (УД С)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кладрибин +/-ритуксимаб[52], [53] (УД С)</li> <li>• Хлорамбуцил[54], [55] (УД С)</li> <li>• Флударабин+/-ритуксимаб[56], [57](УД С)</li> <li>• Флударабин+циклофосфамид +ритуксимаб[56], [58] (УД С)</li> </ul>  |
| <b>Трансплантация костного мозга</b> |                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>В отдельных случаях трансплантация стволовых клеток может рассматриваться:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ВДХТ+аутоТКМ[59] (УД С)</li> <li>• аллоТКМ (с аблативным или немиелоблативным режимом кондиционирования)[60] (УД С)</li> </ul> |

### Алгоритм ведения пациента с впервые выявленной МВ[3]:



### Бессимптомная/ «тлеющая» МВ[8]

Подход «watch and wait» применяемая для многих индолентных лимфом, является стандартом для «бессимптомного» течения МВ. Циркулирующий моноклональный IgM без клинических проявлений не является показанием для начала лечения. Амбулаторное наблюдение наиболее приемлемо для данной группы пациентов.

### Симптоматическая МВ

Таблица. Тактика выбора химиотерапии при МВ (IWWM-7, NCCN 2016)[7].

| <b>Первичная МВ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Рецидивирующая/рефрактерная МВ</b>                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• МВ ассоциированная с цитопенией и органомегалией: ритуксимаб содержащие курсы DRC или BR; альтернативный режим ботезомиб+ритуксимаб+/-дексаметазон;</li> <li>• Пациенты с симптоматической гипервязкостью, криоглобулинемией: индукция ботезомибом, и в следующих курсах ботезомиб+ритуксимаб+/-дексаметазон, или</li> </ul> | <p>Принципы те же, как для терапии первичной МВ, принимая во внимание:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациентам, у которых достигнутый ответ сохранялся не менее 12 месяцев, можно рассмотреть тот же режим, что был в</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| бендамустин+ритуксимаб.<br>флударабин+ритуксимаб+/-циклофосфамид (для пациентов НЕ являющихся кандидатами на ТКМ);<br>• Молодые пациенты, являющиеся кандидатами на ТКМ: DRC или бортезомиб+ритуксимаб+/-дексаметазон; альтернатива: бендамустин/ритуксимаб (не влияет на заготовку ГСК);<br>• Пожилые пациенты с неудовлетворительным соматическим статусом: DRC или флударабин таблетированный (если есть возможность проведения пероральной терапии); альтернатива: монотерапия ритуксимабом или хлорамбуцилом);<br>• Пожилые пациенты, которым не возможно провести внутривенную терапию: пероральный флударабин, альтернатива: хлорамбуцил. | <u>Альтернатива:</u><br>инициальной терапии;<br>• Для пациентов, у которых ремиссия длилась менее 12 месяцев или с прогрессий/резистентностью к первой линии терапии, можно рассмотреть курсы с применением препаратов другой группы в монорежиме и в комбинации;<br>• Избегать миелотоксичных режимов ХТ для пациентов являющихся кандидатами на АутоТКМ;<br>• АутоТКМ, показана пациентам с тремя или менее линиями инициальной терапии и химиочувствительным заболеванием. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Алгоритм. Терапия рецидивов и рефрактерных форм [3]



<sup>1</sup> – для пациентов, которые ранее не получали ибрутиниб

<sup>2</sup> – BR = Бендамустин+Ритуксимаб

<sup>3</sup> – DRC = Дексаметазон+Ритуксимаб+Циклофосфамид

<sup>4</sup> – показания см. пункт «Дополнительные методы лечения»

### **Плазмаферез[5, 6]:**

При гипервискозном синдроме плазмаферез показан в качестве дополнительного лечения пред началом с химиотерапии, но не как самостоятельный вид лечения. У пациентов МВ при наличии синдрома гипервязкости, криоглобулинемии лечение следует начинать с плазмафереза для быстрого снижения уровня моноклонального белка. Обычно выполняют 2-3 процедуры плазмафереза для снижения уровня IgM на 30-60%. После сеансов плазмафереза в ближайшее время начинают специфическое лечение, так как в течение 4-5 недель уровень парапротеина может вернуться к исходному уровню.

### **Трансплантация[6, 12]:**

#### **Аутологичная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.**

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией показана соматически сохранным пациентам, в первом рецидиве. Исследования аутоТКМ при МВ рабочей группы EBMT показали хорошие результаты с приемлемой токсичностью: безрецидивная смертность в течение 1 года – 4%, а 5-летняя безпрогрессивная и общая выживаемости составили 39,7% и 68,5%, соответственно.

#### **Аллогенная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.**

В настоящее время аллогенная трансплантация костного мозга при МВ рассматривается в рамках клинических исследований в качестве «терапии спасения». В исследовании рабочей группы EBMT по лимфоме, при аллогенной трансплантации костного, проведенной 86 пациентам, 5-летняя безпрогрессивная выживаемость при миелоаблативном режиме кондиционирования составила - 33% и 23% при немиелоаблативном. 5-летняя безпрогрессивная и общая выживаемость составили: при миелоаблативном режиме – 56% и 62%, а при немиелоаблативном – 62%.

#### **Сопроводительная терапия:**

| <b>Проблема</b> | <b>Рекомендации</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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.<br>Пациентам, которые получают высоко- и средне-эметогенные химиопрепараты рекомендуется назначать NK1 антагонисты.<br>Рекомендуемая схема профилактики тошноты: ондансетрон 8 мг 2 раза в сутки, апрепитант 125 мг 1 |

|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           | <p>р/сутки, 80 мг во 2 и 3 сутки, дексаметазон 12 мг 1 р/сутки.</p> <p>Оланзапин – атипичный нейролептик, который эффективнее, чем апрепитант профилактирует отсроченные тошноту и рвоту.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Гранулоцитарный, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующие факторы | <p>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.</p> |
| Ассоциированные с лимфомой тромботические и тромбоэмболические осложнения | Смотреть Приложение 7, настоящего КП.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Синдром лизиса опухоли                                                    | Смотреть Приложение 5, настоящего КП                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Коррекция водно-электролитных нарушений                                   | Смотреть Приложение 6, настоящего КП                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

### Перечень основных лекарственных средств:

#### Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства

- алемтузумаб, \* концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг/3 мл
- бендамустин, порошок для приготовления раствора для инъекций 25мг, 100 мг;
- бортезомиб 3,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения;
- винкристин, \* раствор для внутривенного введения 0,5 мг/мл;
- дексаметазон раствор для инъекций 4 мг/мл 1 мл;
- доксорубицин 10мг, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и инфузий;
- ибрутиниб 90мг, капсулы;
- карфилзомиб\*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 60 мг
- кладрибин, раствор для инъекций 1 мг/мл;
- офатумумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий 100мг/5мл, 1000мг/50мл;
- преднизолон 30мг, раствор для инъекций;

- преднизон, \* 1 мг, 2мг, 5 мг;
- ритуксимаб, концентрат для приготовления раствора 100 мг/10 мл, 500 мг/50мл
- талидомид\*, таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг;
- флударабин, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 50 мг;
- циклофосфамид 200мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения;
- эверолимус 0,25 мг, 0,75 мг.

#### **Перечень дополнительных лекарственных средств:**

##### **Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов:**

- кальция фолинат ИЛИ натрия фолинат, раствор
- омепразол, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг;
- ондансетрон, раствор для инъекций 8 мг/4мл;
- памидроновая кислота 90мг/10мл \*,концентрат для приготовления раствора для инфузий;
- трамадол 100мг/2 мл, раствор для инъекций (после регистрации);
- урометексан;
- фамотидин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 20 мг;
- филграстим, раствор для инъекций 0,3мг/мл,1 мл.

##### **Антибактериальные средства:**

- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенных инфузий, 500 мг;
- амикацин, порошок для инъекций, 500 мг/2 мл или порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 г;
- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000мг;порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг+500 мг;
- ванкомицин, порошок/лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг;
- гентамицин, раствор для инъекций 80мг/2мл 2мл;
- имипинем, циластатин порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг/500 мг;
- левофлоксацин, раствор для инфузий 500 мг/100 мл;таблетка, 500 мг;
- линезолид, раствор для инфузий2 мг/мл;
- меропенем, лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций 1,0 г;
- моксифлоксацин, таблетка, 400 мг;раствор для инфузий 400 мг/250 мл
- офлоксацин, таблетка, 400 мг;раствор для инфузий 200 мг/100 мл;

- пиперациллин, тазобактам порошок для приготовления раствора для инъекций 4,5г;
- тигециклин\*,лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций 50 мг/флакон;
- тикарциллин/клавулановая кислота, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 3000мг/200мг;
- цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг;1000 мг;
- цефоперазон, сульбактам порошок для приготовления раствора для инъекций 2 г;
- ципрофлоксацин, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл; таблетка, 500 мг;
- эритромицин, таблетка 250мг;
- эртапенем лиофилизат, для приготовления раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций 1 г.

#### **Противогрибковые лекарственные средства:**

- амфотерицин В\*,лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекции, 50 мг/флакон;
- анидулофунгин, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 100 мг/флакон;
- вориконазол,порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг/флакон;таблетка, 50 мг;
- итраконазол, раствор для приема внутрь10мг/мл 150,0;
- каспофунгин,лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг;
- колистиметат натрия\*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1 млн ЕД/флакон;
- метронидазол, таблетка, 250 мг;раствор для инфузий 0,5% 100мл;
- микафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг, 100 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг;раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл.

#### **Противовирусные лекарственные средства:**

- ацикловир, крем для наружного применения, 5% - 5,0;таблетка, 400 мг;порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг;
- валацикловир, таблетка, 500мг;
- вальганцикловир , таблетка, 450мг;
- ганцикловир\*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500мг;
- фамцикловир, таблетки,500мг №14.

#### **Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:**

- сульфаметоксазол/триметоприм, концентрат для приготовления раствора для инфузий (80мг+16мг)/мл, 5 мл;таблетка 480 мг.

#### **Дополнительные иммуносупрессивные лекарственные средства:**

- дексаметазон, раствор для инъекций 4мг/мл 1 мл;
- метилпреднизолон, таблетка, 16 мг;
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1мл;таблетка, 5 мг.

**Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса, парентерального питания:**

- альбумин, раствор для инфузий 10 % - 100мл, 20 % - 100 мл;
- вода для инъекций, раствор для инъекций 5мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% - 250мл, 500мл;
- декстроза, раствор для инъекций 40% - 10 мл, 20 мл;
- калия хлорид, раствор для внутривенного введения 40мг/мл, 10мл;
- кальция глюконат, раствор для инъекций 10%, 5 мл;
- кальция хлорид, раствор для инъекций 10% 5мл;
- магния сульфат, раствор для инъекций 25% 5 мл;
- маннитол, раствор для инъекций 15%-200,0;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% - 250мл, 500мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрий уксуснокислый раствор для инфузий во флаконе 200мл, 400мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат раствор для инфузий 200мл, 400мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат раствор для инфузий 400мл;
- L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, натрия ацетат тригидрат, натрия глицерофосфата пентигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, глюкоза, кальция хлорид дигидрат, оливкового и бобов соевых масел смесь эмульсия д/инф.: контейнеры трехкамерные 2 л;
- гидроксипентакрахмал (пентакрахмал), раствор для инфузий 6 % 500 мл;
- комплекс аминокислот, эмульсия для инфузий, содержащая смесь оливкового и соевого масел в соотношении 80:20, раствор аминокислот с электролитами, раствор декстрозы, с общей калорийностью 1800 ккал 1 500 мл трехсекционный контейнер;
- нутрикомп\* 500 мл в контейнерах.

**Лекарственные средства, применяемые для проведения интенсивной терапии (кардиотонические средства для лечения септического шока, миорелаксанты, вазопрессоры и средства для наркоза):**

- аминофиллин, раствор для инъекций 2,4%, 5 мл;
- амиодарон, раствор для инъекций, 150 мг/3 мл;
- атракурийбезилат, раствор для инъекций, 25мг/2,5мл;
- атропин, раствор для инъекций, 1 мг/ мл;
- диазепам, раствор для внутримышечного и внутривенного применения 5мг/мл 2мл;
- добутамин\*, раствор для инъекций 250 мг/50,0 мл;
- допамин, раствор/концентрат для приготовления раствора для инъекций 4% , 5 мл;
- инсулин простой;
- кетамин, раствор для инъекций 500 мг/10 мл;
- морфин, раствор для инъекций 1% 1мл;

- норэпинефрин\*,раствор для инъекций 20мг/мл 4,0;
- пипекурониябромид, порошок лиофилизированный для инъекций 4 мг;
- пропофол, эмульсия для внутривенного введения 10 мг/мл - 20 мл, 50 мл;
- рокурония бромид, раствор для внутривенного введения 10мг/мл, 5 мл;
- тиопенталнатрий, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500мг;
- фенилэфрин, раствор для инъекций 1% 1мл;
- человеческий нормальный иммуноглобулин, раствор для инфузий;
- эпинефрин, раствор для инъекций 0,18 % 1 мл.

#### **Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:**

- аминокaproновая кислота, раствор 5%-100 мл;
- антиингибиторный коагулянтный комплекс, лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 МЕ;
- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл - 5 мл, гель в тубе 100000ЕД 50г;
- губка гемостатическая, размер 7\*5\*1;
- губка гемостатическая рассасывающаяся, размер 8\*3;
- надропарин, раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 2850 МЕ анти-Ха/0,3 мл, 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл;
- эноксапарин, раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл.

#### **Другие лекарственные средства:**

- амброксол, раствор для инъекций, 15 мг/2 мл,раствор для приема внутрь и ингаляций, 15мг/2мл - 100мл;
- амброксол, раствор для приема внутрь и ингаляций, 15мг/2мл, 100мл;
- амлодипин, таблетка/капсула 5 мг;
- атенолол, таблетка 25мг;
- ацетилцистеин,порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 3 г;
- бупивакаин, раствор для инъекций 5 мг/мл, 4 мл;
- гепарин, гель в тубе 100000ЕД 50г;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- дифенгидрамин, раствор для инъекций 1% 1 мл;
- дротаверин, раствор для инъекций 2%, 2 мл;
- иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]раствор для внутривенного введения 50 мг/мл- 50 мл;
- каптоприл,таблетка 50мг;
- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2мл;
- клотримазол, крем для наружного применения 1% 30г,раствор для наружного применения 1% 15мл;
- клотримазол, крем для наружного применения 1% 30г;
- клотримазол, раствор для наружного применения 1% 15мл;
- лактулоза, сироп 667г/л по 500 мл;

- левомецетин, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаин мазь для наружного применения 40г;
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл;
- лизиноприл, таблетка 5мг;
- метилурацил, мазь для местного применения в тубе 10% 25г;
- метронидазол, гель стоматологический 20г;
- нафазолин, капли в нос 0,1% 10мл;
- ницерголин, лиофилизат для приготовления раствора инъекций 4 мг;
- омепразол, капсула 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг;
- омепразол, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг;
- повидон– йод, раствор для наружного применения 1 л;
- прокаин, раствор для инъекций 0,5% по 10 мл;
- сальбутамол, раствор для небулайзера 5мг/мл-20мл;
- смектит диоктаэдрический, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 3,0 г;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- тобрамицин, капли глазные 0,3% 5мл
- торасемид, таблетка 10мг;
- трамадол, раствор для инъекций 100 мг/2мл, раствор для приема внутрь (капли) 100 мг/1 мл 10 мл (после регистрации);
- трамадол, таблетки 50 мг (после регистрации);
- фамотидин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 20 мг;
- феноталбитал, таблетка 100мг;
- фентанил, система терапевтическая трансдермальная 75 мкг/ч (для лечения хронических болей у онкологических больных) ;
- фолиевая кислота, таблетка, 5 мг;
- фуросемид, раствор для инъекций 1% 2 мл;
- хлорамфеникол, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаин мазь для наружного применения 40г;
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100мл
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1мл.

## Основные схемы химиотерапии

### Монотерапия Ритуксимабом

| Название препарата                               | Расчетная доза        | Дни введения     | Примечания                                                                   |
|--------------------------------------------------|-----------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Ритуксимаб                                       | 375 мг/м <sup>2</sup> | 1, 8, 15, 22 дни | в/в, капельно, вводится 1 раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 введения) |
| Курс повторяют через 12 недель при необходимости |                       |                  |                                                                              |

**Бортезомиб+Ритуксимаб (BR)**

| Название препарата | Расчетная доза        | Дни введения | Примечания                                        |
|--------------------|-----------------------|--------------|---------------------------------------------------|
| <b>Бортезомиб</b>  | 1,6 мг/м <sup>2</sup> | 1,8,15       | в/в                                               |
| <b>Ритуксимаб</b>  | 375 мг/м <sup>2</sup> | 1            | в/в, капельно, в дни 1,8, 15, 22 (в 1 и 4 курсах) |

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 6 курсов.

**Бортезомиб+Ритуксимаб+Дексаметазон (BDR)**

| Название препарата  | Расчетная доза        | Дни введения | Примечания                                        |
|---------------------|-----------------------|--------------|---------------------------------------------------|
| <b>Бортезомиб</b>   | 1,3 мг/м <sup>2</sup> | 1,4,8,11     | Подкожно                                          |
| <b>Ритуксимаб</b>   | 375 мг/м <sup>2</sup> | 11           | в/в, капельно, в дни 1,8, 15, 22 (в 1 и 4 курсах) |
| <b>Дексаметазон</b> | 40 мг                 | 1,4,8,11     | в/в                                               |

Лечение возобновляется на 22-й день (первые 4 курса), далее проводиться 1 раз в неделю.

**Бортезомиб+Дексаметазон (BD)**

| Название препарата  | Расчетная доза        | Дни введения | Примечания |
|---------------------|-----------------------|--------------|------------|
| <b>Бортезомиб</b>   | 1,3 мг/м <sup>2</sup> | 1,4,8,11     | Подкожно   |
| <b>Дексаметазон</b> | 40 мг                 | 1,4,8,11     | в/в        |

Лечение возобновляется на 22-й день (первые 4 курса), далее проводиться 1 раз в неделю.

**Карфилзомиб+Ритуксимаб+Дексаметазон (CaRD)**

| Название препарата           | Расчетная доза                                                       | Дни введения | Примечания                                                              |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инициальная терапия*:</i> |                                                                      |              |                                                                         |
| <b>Карфилзомиб</b>           | -20 мг/м <sup>2</sup> (1й курс)<br>-36 мг/м <sup>2</sup> (2-6 курсы) | 1,2          | -в/в, капельно в течение 20 минут;<br>-в/в, капельно в течение 30 минут |
| <b>Ритуксимаб</b>            | 375 мг/м <sup>2</sup>                                                | 2,9          | в/в, капельно                                                           |
| <b>Дексаметазон</b>          | 20 мг                                                                | 1,2,8,9      | в/в, капельно                                                           |

\*Курс повторяется каждый 21 день

*Поддерживающая терапия\*\*:*

|                     |                       |     |                                   |
|---------------------|-----------------------|-----|-----------------------------------|
| <b>Карфилзомиб</b>  | -36 мг/м <sup>2</sup> | 1,2 | -в/в, капельно в течение 30 минут |
| <b>Ритуксимаб</b>   | 375 мг/м <sup>2</sup> | 2   | в/в, капельно                     |
| <b>Дексаметазон</b> | 20 мг                 | 1,2 | в/в, капельно                     |

\*\*Курс повторяется каждые 8 недель.

Проводиться до 8 курсов поддерживающей терапии.

**Циклофосфамид+доксорубицин+винкристин+преднизон+ритуксимаб (R-CHOP)**

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

|                                                                                 |           |     |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|------------------------------------|
| <b>Ритуксимаб</b>                                                               | 375 мг/м2 | 1   | в/в, капельно                      |
| <b>Циклофосфамид</b>                                                            | 750 мг/м2 | 1   | в/в                                |
| <b>Доксорубин</b>                                                               | 50 мг/м2  | 1   | в/в                                |
| <b>Винкристин*</b>                                                              | 1,4 мг/м2 | 1   | в/в (максимально до 2,0 мг в день) |
| <b>Преднизон</b>                                                                | 100 мг/м2 | 1-5 | Перорально или в/в                 |
| Курс повторяется каждый 21 день, 4-8 курсов.                                    |           |     |                                    |
| При развитии признаков нейропатии, в последующих курсах винкристин не вводится. |           |     |                                    |

### **Ибрутиниб (Ibrutinib)**

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|----------------|--------------|------------|
| <b>Ибрутиниб</b>   | 420 мг         | ежедневно    | внутри     |
| <b>Длительно.</b>  |                |              |            |

### **Циклофосфамид+Ритуксимаб+Дексаметазон (RCD)**

| Название препарата                                  | Расчетная доза | Дни введения | Примечания            |
|-----------------------------------------------------|----------------|--------------|-----------------------|
| <b>Ритуксимаб</b>                                   | 375 мг/м2      | 1            | в/в, капельно         |
| <b>Циклофосфамид</b>                                | 100 мг/м2      | 1-5          | внутри, 2 раза в день |
| <b>Дексаметазон</b>                                 | 20 мг          | 1            | в/в                   |
| Курс повторяется каждый 21 день, проводят 6 курсов. |                |              |                       |

### **Циклофосфамид+Ритуксимаб+Преднизолон (CPR)**

| Название препарата                                    | Расчетная доза | Дни введения | Примечания            |
|-------------------------------------------------------|----------------|--------------|-----------------------|
| <b>Ритуксимаб</b>                                     | 375 мг/м2      | 1            | в/в, капельно         |
| <b>Циклофосфамид</b>                                  | 100 мг/м2      | 1-5          | внутри, 2 раза в день |
| <b>Дексаметазон</b>                                   | 20 мг          | 1            | в/в                   |
| Курс повторяется каждый 21 день, проводят 6-8 курсов. |                |              |                       |

### **Талидомид+Ритуксимаб (Thalidomide/rituximab)**

| Название препарата                      | Расчетная доза | Дни введения | Примечания                                           |
|-----------------------------------------|----------------|--------------|------------------------------------------------------|
| <b>Ритуксимаб</b>                       | 375 мг/м2      | еженедельно  | в/в, капельно. Введение с 2 по 5 недели и с 13 по 16 |
| <b>Талидомид</b>                        | 50-200 мг/день | 1-28         | перорально                                           |
| 28-дневный курс. Проводят до 12 курсов. |                |              |                                                      |

### **Бендамустин+Ритуксимаб (Bendamustine/rituximab)**

| Название препарата                                      | Расчетная доза | Дни введения | Примечания     |
|---------------------------------------------------------|----------------|--------------|----------------|
| <b>Ритуксимаб</b>                                       | 375 мг/м2      | 1            | в/в, капельно. |
| <b>Бендамустин</b>                                      | 90 мг/м2       | 1-2          | в/в            |
| Курс повторяется каждые 28 дней. Проводится 6-8 курсов. |                |              |                |

### **Кладрибин+Ритуксимаб (Cladribine/rituximab)**

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

|                                                       |                       |     |                |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|-----|----------------|
| <b>Ритуксимаб</b>                                     | 375 мг/м <sup>2</sup> | 1   | в/в, капельно. |
| <b>Кладрибин</b>                                      | 0,1 мг/кг             | 1-5 | в/в            |
| Курс повторяется каждые 28 дней. Проводится 4 курса.. |                       |     |                |

### Монотерапия хлорамбуцилом

| Название препарата | Дни приема и дозировка                                                                                                                              |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Хлорамбуцил</b> | 10 мг/м <sup>2</sup> /сут внутрь x 7 дней<br>2 мг/сут ежедневно до курсовой дозы 300-350 мг, далее поддерживающая терапия 10-15 мг 1-2 раза в месяц |

### Флударабин+Ритуксимаб (FR)

| Название препарата                                     | Расчетная доза        | Дни введения | Примечания       |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|------------------|
| <b>Ритуксимаб</b>                                      | 375 мг/м <sup>2</sup> | еженедельно  | в/в, 8 введений. |
| <b>Флударабин</b>                                      | 25 мг/м <sup>2</sup>  | 1-5          | в/в              |
| Курс повторяется каждые 28 дней. Проводится 4-6 курса. |                       |              |                  |

### Флударабин+Циклофосфамид+Ритуксимаб (FR)

| Название препарата                                     | Расчетная доза        | Дни введения | Примечания |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|------------|
| <b>Ритуксимаб</b>                                      | 375 мг/м <sup>2</sup> | 1            | в/в        |
| <b>Флударабин</b>                                      | 25 мг/м <sup>2</sup>  | 1-3          | в/в        |
| <b>Циклофосфамид</b>                                   | 250 мг/м <sup>2</sup> | 1-3          | в/в        |
| Курс повторяется каждые 28 дней. Проводится 4-6 курса. |                       |              |            |

### – 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

### 6) Показания для консультации специалистов:

- Онколог - при подозрении на лимфопролиферативные заболевания
- Консультации узких специалистов – по показаниям.

**7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:**  
нарушение витальных функций

## 8) Индикаторы эффективности лечения.

Единые обновленные критерии ответа на лечение адаптированные бй рабочей группой по Макроглобулинемии Вальденстрема[6].

|                                      |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Полный ответ</b>                  | <b>ПО</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Отсутствие моноклонального белка IgM в сыворотке по данным иммунофиксации</li><li>• Нормальный уровень IgM</li><li>• Отсутствие лимфоаденопатии и спленомегалии (если имелись исходно)</li><li>• Отсутствие инфильтрации костного мозга по данным цитологического и гистологического исследования.</li></ul>                   |
| <b>Очень хороший частичный ответ</b> | <b>ОХЧО</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Наличие моноклонального белка IgM в сыворотке по данным иммунофиксации</li><li>• Снижение уровня сывороточного IgM от исходного на <math>\geq 90\%</math></li><li>• Уменьшение размеров лимфаденопатии/спленомегалии (если определялись исходно)</li><li>• Отсутствие новых симптомов активности МВ</li></ul>                  |
| <b>Частичный ответ</b>               | <b>ЧО</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Наличие моноклонального белка IgM в сыворотке по данным иммунофиксации</li><li>• Снижение уровня сывороточного IgM от исходного на <math>\geq 50\%</math> (но не выше 90%)</li><li>• Уменьшение размеров лимфаденопатии/спленомегалии (если определялись исходно)</li><li>• Отсутствие новых симптомов активности МВ</li></ul> |
| <b>Минимальный ответ</b>             | <b>НЗО</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Наличие моноклонального белка IgM в сыворотке по данным иммунофиксации</li><li>• Снижение уровня сывороточного IgM от исходного на <math>\geq 25\%</math> (но не выше 50%)</li><li>• Отсутствие новых симптомов активности МВ</li></ul>                                                                                        |
| <b>Стабилизация заболевания</b>      | <b>СЗ</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Наличие моноклонального белка IgM в сыворотке по данным иммунофиксации</li><li>• Снижение на 25% и менее или увеличение не более чем на 25% сывороточного IgM от исходного показателя</li><li>• Без признаков нарастания лимфаденопатии/спленомегалии</li><li>• Отсутствие новых симптомов активности МВ</li></ul>             |
| <b>Прогрессирование заболевания</b>  | <b>ПЗ</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Увеличение на 25% и более сывороточного IgM при повторном исследовании</li><li>• Прогрессирование клинически значимых симптомов болезни.</li></ul>                                                                                                                                                                             |

## 9) Дальнейшее ведение[12]:

Рекомендуется проведение минимальных соответствующих радиологических и ультразвуковых исследований каждые 6 месяцев в течение 2 лет, и затем ежегодно

только в случаях спленомегалии в дебюте заболевания или увеличения лимфатических узлов.

ОАК, рутинное исследование биохимических показателей, а также количественное определение IgM проводятся каждые 3 месяца в течение 2 лет, каждые 4-6 месяцев в последующие 3 года, и затем – ежегодно с особым вниманием в отношении трансформации заболевания и образования вторичных злокачественных опухолей, включая вторичный острый лейкоз.

**13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ:** нет.

**14.ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ:** нет.

**14. СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОТОКОЛЕ:**

|       |                                                                           |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|
| ВОЗ   | всемирная организация здравоохранения                                     |
| ЗНО   | злокачественное новообразование                                           |
| ЛДГ   | лактатдегидрогеназа                                                       |
| ЛПЗ   | лимфопролиферативное заболевание                                          |
| МВ    | макроглобулинемия Вальденстрема                                           |
| МКБ   | международная классификация болезней                                      |
| НзО   | минимальный ответ                                                         |
| ОАК   | общий анализ крови                                                        |
| ОАМ   | общий анализ мочи                                                         |
| ОХЧО  | очень хороший частичный ответ                                             |
| ПЗ    | прогрессирование заболевания                                              |
| ПО    | полный ответ                                                              |
| РКИ   | рандомизированные клинические исследования                                |
| СЗ    | стабилизация заболевания                                                  |
| СРБ   | с-реактивный белок                                                        |
| ТКМ   | Трансплантация костного мозга                                             |
| УД    | уровень доказательности                                                   |
| УЗИ   | ультразвуковое исследование                                               |
| ХТ    | химиотерапия                                                              |
| ЧО    | частичный ответ                                                           |
| CD    | cluster of differentiation                                                |
| EBMT  | European Group for Blood and Marrow Transplantation                       |
| FISH  | fluorescence in situ hybridization                                        |
| Ig    | Иммуноглобулин                                                            |
| ISSWM | International Prognostic Scoring System for Waldenström macroglobulinemia |
| MGUS  | Monoclonal gammopathy of undetermined significance                        |
| NCCN  | National Comprehensive Cancer Network                                     |

## **15. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич - АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии", Директор департамента онкологии, Главный внештатный гематолог МЗиСР РК, кандидат медицинских наук
- 2) Гайнутдинова Ольга Владимировна -врач гематолог, АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии".
- 3) Клодзинский Антон Анатольевич – к.м.н., врач гематолог, ТОО «Центр гематологии»
- 4) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна –д.м.н., заведующая курсом гематологии, АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».
- 5) Габбасова Сауле Телембаевна -заведующая отделением гемобластозов, РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 6) Каракулов Роман Каракулович –д.м.н., Академик МАИ, главный научный сотрудник отделения гемобластозов «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 7) Калиева Мира Маратовна - к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КазНМУ им. С. Асфендиярова.

## **16. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.**

## **17. Список рецензентов:**

- 1) Тургунова Людмила Геннадиевна – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой терапевтических дисциплин факультета непрерывного профессионального развития, врач-гематолог.

## **18. Пересмотр протокола:** через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности..

## **19. 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) Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2011;86:411-16.
- 3) Stephen M. Ansell, MD, PhD; Robert A. Kyle, MD; Craig B. Reeder, MD. Diagnosis and Management of Waldenstrom Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines. Mayo Clin Proc. September 2010;85(9):824-833

- 4) Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163–4170
- 5) Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, под.ред. проф.Поддубной, проф.Савченко. 2015
- 6) Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *BrJHaematol* 2013; 160: 171–176.
- 7) NCCN
- 8) ESMO
- 9) Carr SE, Halliday V. Investigating the use of the neutropenic diet: a survey of UK dietitians. *J Hum Nutr Diet.* 2014 Aug 28.
- 10) 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 PediatrHematolOncol.* 2006 Mar; 28(3):126-33
- 11) 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 ClinOncol.* 2008 Dec 10; 26(35):5684-8.
- 12) Carr SE, Halliday V. Investigating the use of the neutropenic diet: a survey of UK dietitians. *J Hum Nutr Diet.* 2014 Aug 28.
- 13) Boeckh M. Neutropenic diet-- good practice or myth? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Sep; 18(9):1318-9.
- 14) 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.
- 15) 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.

- 16) Treon SP, Hanzis C, Tripsas C et al., Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011 Feb;11(1):133-5. doi: 10.3816/CLML.2011.n.030.
- 17) Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S et al., Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 10;28(8):1422-8. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3237. Epub 2010 Feb 8.
- 18) Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD et al., Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3830-5. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4677. Epub 2009 Jun 8.
- 19) Chen CI, Kouroukis CT, White D et al., Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1570-5. Epub 2007 Mar 12.
- 20) Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S et al., Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010 Sep;85(9):670-4. doi: 10.1002/ajh.21788.
- 21) Chen C, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:74-76.
- 22) Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013;122:3276-3282.
- 23) Treon SP, Hunter ZR, Matous J, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res* 2007;13:3320-3325
- 24) Strauss SJ, Maharaj L, Hoare S, et al. Bortezomib therapy in patients with relapsed or refractory lymphoma: potential correlation of in vitro sensitivity and tumor necrosis factor alpha response with clinical activity. *J Clin Oncol* 2006;24:2105-2112
- 25) Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica* 2005;90:1655-1658.

- 26) Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1422-1428.
- 27) Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2014;124:503-510
- 28) Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:62-66
- 29) Ise M, Sakai C, Kumagai K. [Complete response achieved after rituximab plus CHOP therapy in a patient with rapidly progressing Waldenstrom's macroglobulinemia]. *Rinsho Ketsueki* 2009;50:34-38.
- 30) Treon SP, Hunter Z, Barnagan AR. CHOP plus rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005;5:273-277.
- 31) Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009;23:153-161
- 32) Abonour R, Zhang LA, Rajkumar V, et al. Phase II pilot study of rituximab + CHOP in patients with newly diagnosed Waldenstrom's macroglobulinemia, an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (Study E1A02) [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 3616.
- 33) Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and response to ibrutinib in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;373:584-586.
- 34) Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88-94.
- 35) Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372:1430-1440.
- 36) Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2002;3:163-166.

- 37) Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma* 2004;45:2047-2055.
- 38) Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, et al. Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2005;16:132-138
- 39) Treon SP, Branagan AR, Hunter Z, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2004;15:1481-1483
- 40) Zivkovic SA. Rituximab in the treatment of peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:1267-1274.
- 41) Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2008;112:4452- 4457.
- 42) Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2009;15:355-360.
- 43) Hunter ZR, Boxer M, Kahl B, et al. Phase II study of alemtuzumab in lymphoplasmacytic lymphoma: results of WMCTG trial 02-079 [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24:Abstract 7523
- 44) Owen R, Rawstron AC, Osterborg A, et al. Activity of alemtuzumab in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia [abstract]. *Blood* 2003;102: 644
- 45) Ravandi F, O'Brien S. Alemtuzumab in CLL and other lymphoid neoplasms. *Cancer Invest* 2006;24:718-725.
- 46) Treon S, Tripsas C, Ioakimidis L, et al. Prospective, multicenter study of the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) as primary therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia [Abstract]. *Blood* 2011:Abstract 2951.
- 47) Ghobrial IM, Gertz M, Laplant B, et al. Phase II trial of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1408- 1414.
- 48) Ghobrial IM, Gertz MA, LaPlant B, et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory waldenstrom's macroglobulinemia [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 587.

- 49) Ghobrial IM, Witzig TE, Gertz M, et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2014;89:237-242.
- 50) Furman RR, Eradat H, Switzky JC, et al. A phase II trial of ofatumumab in subjects with Waldenstrom's macroglobulinemia [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 1795.
- 51) Pawluczko W, Beurskens FJ, Beum PV, et al. Binding of submaximal C1q promotes complement-dependent cytotoxicity (CDC) of B cells opsonized with anti-CD20 mAbs ofatumumab (OFA) or rituximab (RTX): considerably higher levels of CDC are induced by OFA than by RTX. *J Immunol* 2009;183:749-758.
- 52) Laszlo D, Andreola G, Rigacci L, et al. Rituximab and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine combination treatment for patients with Waldenstrom macroglobulinemia: clinical and biologic results of a phase II multicenter study. *J Clin Oncol* 2010;28:2233-2238.
- 53) Weber DM, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al. 2- Chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:243-247.
- 54) Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000;108:737-742.
- 55) Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:301-307.
- 56) Foran JM, Rohatiner AZ, Coiffier B, et al. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:546-553.
- 57) Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcome to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:3673-3678.
- 58) Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012;118:434-443.

- 59) Kyriakou C, Canals C, Sibon D, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrommacroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J ClinOncol*2010;28:2227-2232
- 60) Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010;28:4926-4934.
- 61) SH Swerdlow, E Campo, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Lymphoplasmocytic lymphoma. IARC, Lyon; 2008
- 62) Owen RG., Developing diagnostic criteria in Waldenstrom's macroglobulinemia, Semin Oncol. 2003 Apr;30(2):196-200.

### 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            |                                                                                 |      |

## 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  $\alpha$ - тяжелых цепей;
  - Болезнь  $\gamma$ - тяжелых цепей;
  - Болезнь  $\mu$ - тяжелых цепей.
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgG/A:
  - Плазмноклеточная миелома;
  - Солитарная плазмочитома кости;
  - Экстрamedуллярная 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;
- Лимфоматоидный 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;

#### **T/ 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/среднеклеточная 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

### Факторы риска и профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений

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

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

### Прогностическая модель ассоциированных с химиотерапией тромбоэмболических 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 <sup>2</sup>                             |                 | 1                             |
| Общее количество баллов                                   | Категория риска | Риск симптомной тромбоэмболии |
| 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 <sup>1</sup>                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Профилактика</i>                                                                                   |                             |                                                                                             |
| Госпитализированные онкологи- ческие больные хирургического или терапевтического профиля <sup>3</sup> | Нефракционированный гепарин | 5000 ЕД каждые 8 ч <sup>2</sup>                                                             |
|                                                                                                       | Далтепарин                  | 5000 МЕ/сут                                                                                 |
|                                                                                                       | Эноксапарин                 | 40 мг/сут                                                                                   |
|                                                                                                       | Фондапаринукс <sup>4</sup>  | 2,5 мг/сут                                                                                  |
| <i>Лечение ТВ и ТЭЛА</i>                                                                              |                             |                                                                                             |
| Начальное <sup>5</sup>                                                                                | Далтепарин <sup>4</sup>     | 100 МЕ/кг каждые 12 ч                                                                       |
|                                                                                                       |                             | 200 МЕ/кг/сут <sup>7</sup>                                                                  |
|                                                                                                       | Эноксапарин <sup>6</sup>    | 1 мг/кг каждые 12 ч                                                                         |
|                                                                                                       |                             | 1,5 мг/кг/сут <sup>6</sup>                                                                  |
|                                                                                                       | Гепарин                     | 80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч в/в (скорость введения корректируют с учетом АЧТВ**) |
|                                                                                                       | Фондапаринукс <sup>6</sup>  | < 50 кг — 5 мг/сут                                                                          |
|                                                                                                       |                             | 50–100 кг — 7,5 мг/сут                                                                      |
|                                                                                                       |                             | > 100 кг — 10 мг/сут                                                                        |
|                                                                                                       | Тинзапарин                  | 175 МЕ/кг/сут                                                                               |
| Долгосрочное <sup>3</sup>                                                                             | 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.

<sup>1</sup>Если нет особых показаний, все дозы вводятся подкожно.

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

<sup>3</sup>Длительность равна сроку госпитализации или времени до перехода на амбулаторное лечение.

<sup>4</sup>FDA США не одобрило применение для этой цели.

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

<sup>6</sup>Большую 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.

<sup>7</sup>Как 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.

### Синдром лизиса опухоли

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

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

При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочевая 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 мочевой 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 мочевой 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/м<sup>2</sup>/ час. Если этого удастся добиться, то метаболические нарушения бывают редко.

Если адекватного диуреза несмотря на достаточный объем 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 свежезамороженной 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/м<sup>2</sup>/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 гипопротеемии даже умеренной - альбумин, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин.

- Инициальная инфузия - без калия. Умеренная гипокалиемия - желательна.
- Защелачивание мочи: -  $\text{NaHCO}_3$  40 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м<sup>2</sup>/сутки параллельной инфузией).
- Регулирование необходимого объема  $\text{NaHCO}_3$  соответственно pH мочи
- значение pH 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 -  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочеви́на, белок, альбумин.

## Коррекция водно-электролитных нарушений

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гиперурекия     | <ul style="list-style-type: none"> <li>увеличить объем инфузии до 5000 мл/м<sup>2</sup>/сутки.</li> <li>стабилизировать pH 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 pH мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Гипекалиемия    | <p><u>при K<sup>+</sup> &gt; 6 ммоль/л:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа;</li> <li>как неотложное мероприятие: глюкоза – 1г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, в качестве 30-минутной инфузии (это приводит только к перераспределению K<sup>+</sup> внутри клетки, а через 2 - 4 часа распределение K<sup>+</sup> возвращается к исходному. Следовательно, это только выигрыш во времени для подготовки к гемодиализу).</li> <li>при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + NaHCO<sub>3</sub> - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно.</li> </ul> <p><u>при K &gt; 7 ммоль/л:</u> срочно - гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма.</p> |
| Гиперфосфатемия | <p>(P<sup>++</sup> &gt; 1,5 μmol/l или 3 мг/100 мл)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>увеличить объем инфузии до 5000 мл/м<sup>2</sup>/сутки.</li> <li>pH мочи не должен быть более 7,0</li> <li>назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи).</li> <li>при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии).</li> <li>если фосфат &gt; 10 мг/100 мл (5 μmol/l) или фосфат кальция &gt; 6,0 ммоль/л – срочно гемодиализ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                |
| Гипокальциемия  | <p>Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии);</li> <li>контроль концентрации Mg<sup>++</sup> При гипомagneзиемии: коррекция магния - 0,2 - 0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Олиго-/анурия   | <p>Отделение мочи менее 50 мл/м<sup>2</sup> в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м<sup>2</sup> в час</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>«Обычное» определение <math>&lt; 5 \text{ мл/м}^2</math> в час к данной ситуации не применимо. Диурез должен оцениваться только вместе с объёмом реально вводимой жидкости.</p> <p>Возможные причины:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей; Инфильтрация почек.</li> <li>• лаборатория: <math>\text{K}^+</math>, <math>\text{Ca}^{++}</math>, мочевая кислота, фосфат.</li> <li>• моча: кристаллы уратов, кристаллы фосфата кальция.</li> <li>• терапия: гемодиализ, самое позднее при подъёме <math>\text{K}^+ &gt; 6 \text{ mmol/L}</math>.</li> </ul>                                                                |
| Показания к гемодиализу | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{K}^+ &gt; 7 \text{ mmol/L}</math> или подъём <math>&gt; 6 \text{ mmol/L}</math> несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;</li> <li>• фосфат <math>&gt; 10 \text{ мг/100 мл}</math> (<math>5 \text{ ммоль/л}</math>) или продукт <math>\text{СахР} &gt; 6,0 \text{ ммоль/л}</math></li> <li>• отделение мочи менее <math>50 \text{ мл/м}^2</math> в час, несмотря на введение фуросемида <math>10 \text{ мг/кг}</math> в сутки и инфузионную терапию в объёме <math>130\text{-}200 \text{ мл/м}^2</math> в час</li> <li>• двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей</li> </ul> |