Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые · редакция 2025 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: C91.1 · Ассоциация онкологов России, Российское общество онкогематологов, Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Хронический лимфоцитарный лейкоз и лимфома из малых лимфоцитов — одна биологическая В-клеточная опухоль; при ХЛЛ преобладает клональный лимфоцитоз в крови, при ЛМЛ — поражение лимфоузлов или органов при небольшом числе клональных В-клеток в крови. Рекомендация охватывает подтверждение диагноза, стадирование, выбор момента начала лечения, терапию первой линии и рецидива, а также наблюдение и лечение осложнений.

Главное

- ХЛЛ устанавливают при наличии более 5000 моноклональных В-лимфоцитов/мкл в периферической крови, сохраняющихся более 3 месяцев; при ЛМЛ число таких клеток не превышает 5000/мкл, а диагноз подтверждают биопсией поражённого очага.
- Стадию ХЛЛ определяют по Binet на основании осмотра и общего анализа крови; КТ, рентгенография и УЗИ для самого стадирования не требуются. Стадия C соответствует гемоглобину <100 г/л или тромбоцитам $<100\times10^9$/л.
- Международный прогностический индекс учитывает del(17p)/мутацию TP53, статус IGHV, β2-микроглобулин, стадию и возраст; 0–1 балл означает низкий, 2–3 — промежуточный, 4–6 — высокий, 7–10 — очень высокий риск.
- При бессимптомном медленно прогрессирующем ХЛЛ применяют выжидательное наблюдение. Гипогаммаглобулинемия без симптомов, моноклональная секреция и неблагоприятные прогностические маркеры, включая del(17p), сами по себе не являются показаниями к лечению.
- Выбор первой линии определяется del(17p), мутациями TP53, комплексным кариотипом, статусом IGHV, сопутствующими заболеваниями и в меньшей степени календарным возрастом.
- После лечения ответ оценивают по IWCLL 2018: при терапии ограниченной длительности — не ранее чем через 2 месяца после окончания, при непрерывной или поддерживающей терапии — не ранее чем через 2 месяца после максимального ответа.
- Наблюдение у гематолога продолжают пожизненно: в первый год после лечения — не реже одного раза в 3 месяца, далее — индивидуально, но минимум раз в год; выполняют осмотр и общий анализ крови, а при исходной лимфаденопатии — УЗИ или КТ лимфоузлов.

Диагностика

1. Собрать жалобы и анамнез, включая семейный анамнез заболеваний крови, наличие лимфаденопатии, инфекций и В-симптомов: лихорадки >38 °C более 2 недель без воспаления, ночных профузных потов, снижения массы тела на 10% за 6 месяцев.
2. Выполнить осмотр с оценкой ECOG, осмотреть миндалины и полость рта, пропальпировать доступные группы лимфоузлов, печень и селезёнку.
3. Назначить развёрнутый общий анализ крови с лейкоформулой, гемоглобином, тромбоцитами и ретикулоцитами.
4. При числе В-лимфоцитов ≥5000/мкл провести многоцветную проточную цитофлуориметрию крови. Минимальная панель включает CD19, CD5, CD23, CD20, каппа и лямбда; для ХЛЛ характерны клональность лёгких цепей и соответствующий В-клеточный фенотип.
5. Для ХЛЛ подтвердить лимфоцитоз более 3 месяцев; диагностическим критерием также является поражение костного мозга с содержанием лимфоцитов >30%. При подозрении на ЛМЛ без клинического лимфоцитоза выполнить биопсию лимфоузла или другого очага с цитологией, гистологией и иммуногистохимией.
6. Перед началом первой и всех последующих линий терапии по возможности определить del(17p) методом FISH, мутации TP53 и комплексный кариотип; на момент установления диагноза по возможности определить мутацию генов IGHV.

7. Для оценки общего состояния выполнить биохимический анализ крови, коагулограмму, прямой антиглобулиновый тест и общий анализ мочи.
8. Перед терапией CD20-ингибиторами исследовать маркеры вируса гепатита B; на этапе диагностики и при наличии показаний определить маркеры ВИЧ.
9. Выполнить КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза либо предусмотренные альтернативы; при признаках синдрома Рихтера или ходжкинской трансформации провести ПЭТ/КТ с ФДГ для выявления зон с вероятной трансформацией и выбора оптимального очага для биопсии.

Лечение

- Начинать специфическую терапию только при наличии показаний IWCLL 2018. При отсутствии показаний — наблюдать; аутоиммунную гемолитическую анемию или идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру лечат отдельно, а при плохом ответе на глюкокортикоиды возможно лечение, направленное на ХЛЛ. УУР C, УДД 5.
- При del(17p), мутации TP53 или комплексном кариотипе предпочтительны ингибиторы BTK и их комбинации: акалабрутиниб 100 мг 2 раза в сутки, занубрутиниб 160 мг 2 раза в сутки или ибрутиниб 420 мг/сут до прогрессирования либо непереносимой токсичности; возможна комбинация венетоклакса с ингибитором BTK. УУР B, УДД 2.
- При высоком риске возможна схема венетоклакс + ибрутиниб: ибрутиниб 420 мг/сут первые 3 цикла, затем венетоклакс с повышением дозы 20, 50, 100, 200 и 400 мг/сут по неделям; 400 мг/сут применяют совместно с ибрутинибом 12 циклов. УУР B, УДД 2.
- При варианте без мутаций IGHV без TP53-аберраций и комплексного кариотипа используют акалабрутиниб, венетоклакс + обинутузумаб, занубрутиниб или ибрутиниб; при отсутствии таргетных препаратов допустимы FCR, RB, FCR-Lite или хлорамбуцил с ритуксимабом либо обинутузумабом. УУР A, УДД 2 для перечисленных таргетных вариантов; УУР C, УДД 5 для иммунохимиотерапии при недоступности таргетной терапии.
- У молодых пациентов < 65 лет без значимой коморбидности, с мутированным IGHV и без TP53-аберраций или комплексного кариотипа возможны FCR: ритуксимаб 375 мг/м² в первом цикле и 500 мг/м² в последующих, флударабин 25 мг/м² и циклофосфамид 250 мг/м² внутривенно в дни 1–3; альтернативой является RB. УУР B, УДД 2.
- При рецидиве выбор зависит от предшествующей терапии, срока рецидива, TP53-статуса, del(17p), комплексного кариотипа и коморбидности. При прогрессии на BTK предпочтителен венетоклакс-содержащий режим; при прогрессии на венетоклаксе или раннем рецидиве после него — переход на ингибитор BTK.
- При рецидиве во время терапии BTK рекомендуется венетоклакс в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом. Для монотерапии венетоклакс применяют в дозе 400 мг/сут после эскалации; при комбинации с ритуксимабом венетоклакс повышают с 20 до 400 мг/сут по неделям и принимают 24 месяца, ритуксимаб вводят 375 мг/м² через неделю после достижения дозы венетоклакса 400 мг/сут, затем 500 мг/м² ежемесячно, всего 6 введений. УУР B, УДД 2 для комбинации с ритуксимабом; УУР C, УДД 4 для монотерапии венетоклаксом.
- При IgG < 5 г/л и рецидивирующих бактериальных инфекциях назначают заместительный внутривенный иммуноглобулин 200–400 мг/кг 1 раз в месяц; цель — поддерживать IgG > 5 г/л. Терапию прекращают при отсутствии тяжёлых бактериальных инфекций в течение года. УУР A, УДД 1.

Когда направить и как наблюдать

- При подозрении на ХЛЛ/ЛМЛ направить пациента к гематологу для специализированной диагностики и определения тактики; при невозможности выполнить исследования на месте — в медицинскую организацию, оказывающую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями.
- Экстренная госпитализация нужна при тяжёлой инфекции, угрожающих жизни цитопениях, синдроме Рихтера, симптоматической лимфаденопатии или органомегалии с риском осложнений, нейролейкемии, дыхательной недостаточности при специфическом плеврите или хилотораксе, а также при жизнеугрожающих аутоиммунных и паранеопластических синдромах.

- Экстренно госпитализируют также при осложнениях лечения: синдроме лизиса опухоли, тяжёлой инфузионной реакции, миелотоксическом агранулоцитозе с лихорадкой и других угрожающих жизни состояниях.
- Плановая госпитализация показана для терапии, требующей круглосуточного наблюдения из-за тяжести заболевания или риска осложнений, а также для биопсии и инвазивных процедур, которые нельзя выполнить амбулаторно.
- При отсутствии показаний к специфической терапии пациента оставляют под выжидательным наблюдением у гематолога, а не начинают лечение только из-за неблагоприятного прогностического маркера или бессимптомной гипогаммаглобулинемии.

Частые вопросы

Как подтверждают диагноз ХЛЛ?

Нужны общий анализ крови и проточная цитофлуориметрия крови. Диагноз подтверждают при наличии более 5000 моноклональных В-лимфоцитов/мкл, сохраняющихся более 3 месяцев, с характерным фенотипом и рестрикцией лёгких цепей.

Когда при ХЛЛ начинать лечение?

Только при наличии критериев IWCLL 2018. Бессимптомное течение, гипогаммаглобулинемия без симптомов, моноклональная секреция и del(17p) без клинических показаний сами по себе лечения не требуют.

Нужно ли выполнять КТ для определения стадии ХЛЛ?

Нет. Стадию ХЛЛ по Binet устанавливают по физикальному исследованию и анализу крови; КТ, рентгенография и УЗИ для стадирования не требуются. Инструментальные методы применяют для оценки распространённости и ответа на лечение.

Считается ли стойкий лимфоцитоз на ибрутинибе прогрессированием?

Нет. Ингибиторы BTK вызывают перераспределительный лимфоцитоз, поэтому длительный лимфоцитоз на ибрутинибе может соответствовать частичному ответу с лимфоцитозом и сохраняться 12 месяцев и более без ухудшения прогноза.

Когда показан внутривенный иммуноглобулин при ХЛЛ?

При тяжёлой вторичной гипогаммаглобулинемии с уровнем IgG < 5 г/л и рецидивирующими бактериальными инфекциями. Используют 200–400 мг/кг 1 раз в месяц, поддерживая IgG выше 5 г/л.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/134-hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz-limfoma-iz-malyh-limfocitov. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/134_2