

«23» նոյեմբեր 2017թ.

No 3351 - Ա

ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԼԻՄՖՈԼԵՅԿԵՄԻԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՎԵՐԱՀՍԿՄԱՆ ԵՎ
ԲՈՒԺՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը,

ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ

1. Հաստատել «Քրոնիկական լիմֆոլեյկեմիայի ախտորոշման վերահսկման և բուժման կլինիկական ուղեցույց»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:

2. Առողջապահության բնագավառում բարձր տեխնոլոգիաների և Հայաստանի Հանրապետության առողջապահական միասնական տեղեկատվական համակարգի հանձնաժողովի նախագահ Վարդան Գևորգյանին՝ ուղեցույցի հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել սույն ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:

3. Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ «Քրոնիկական լիմֆոլեյկեմիայի ախտորոշման վերահսկման և բուժման կլինիկական ուղեցույց»-ը ընդունել ի գիտություն:

4. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի քարտուղարության պետ Զ.Դարբինյանին՝

Ապահովել սույն հրամանի տրամադրումը կատարողներին:

5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս.Խաչատրյանին:

Լ.ԱԼԹՈՒՆՅԱՆ

ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԼԻՄՖՈԼԵՅԿԵՄԻԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՎԵՐԱՀՍԿՄԱՆ և ԲՈՒԺՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Նպատակ

Ուղեցույցը տրամադրում է խրոնիկական լիմֆոլեյկոզի վերաբերյալ արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել խրոնիկական լիմֆոլեյկոզով պացիենտների ախտորոշման և բուժման արդյունավետությունը:

Մեթոդաբանություն

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի մշակման հիմք են հանդիսացել Բժշկական Ուռուցքաբանության Եվրոպական Միության աշխատանքային խմբի կողմից մշակված խրոնիկական լիմֆոլեյկոզի ախտորոշման, բուժման և հետագա հսկողության վերաբերյալ ուղեցույցը (Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up): ESMO ուղեցույցի ընտրությունը կատարվել է համացանցում բանալի բառերի միջոցով իրականացված բազմաբնագավառ որոնման արդյունքում: ESMO ուղեցույցում զետեղված տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել ուղեցույցում ներկայացված ցուցումների ուղումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation-GRADE): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են

արժանացել Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբական ասոցացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է արյունաբանների, մոլեկուլյար գենետիկ, իմունաֆենատիկԱՌԱրում և ցիտոգենետիկական քննություններ, ինչպես նաև մորֆոլոգիական հետազոտություններ իրականացնող բժիշկների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերաբար թարմացման և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողականության մեթոդաբանության վրա ուղեցույցում լուսաբանվել են խրոնիկական լիմֆոլեյկոզի սահմանումները, համաճարակաբանության, ռիսկի գործոնների, շրջանների դասակարգման, ախտորոշման, կլինիկական դրսևորումների, բուժման, հետագա հսկողության և հիվանդության ելքի հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տարբերակներ և աուդիտի ցուցանիշներ/ինդիկատորներ: Ընդհանուր առմամբ ձևակերպվել է թվով 33 խորհուրդ, որոնցից 11-ին տրվել է ուժեղ, 17-ին՝ միջին ուժգնության և 5-ին՝ թույլ:

Հետևություններ

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության քրոնիկական լիմֆոլեյկոզի վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների/խորհուրդների վերաբերյալ: Հնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը՝ դա խրոնիկական լիմֆոլեյկոզի բուժման արդյունավետության բարելավման հիմքն է:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, ցուցումների ուսումնասիրման, սրբեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, խրոնիկական լիմֆոլեյկոզ, ՔԼԼ ախտորոշման մարկերներ, ՔԼԼ բուժում, արյան չարորակ հիվանդություններ, ՔԼԼ վերաբերյալ եվրոպական ուղեցույցներ, ՔԼԼ կլինիկական շրջաններ, ՔԼԼ պրոգնոստիկ գործոններ:

Պատասխանատու համակարգող

Սմբատ Դադբաշյան բ.գ.դ. պրոֆեսոր, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության ամբիոնի վարիչ, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի տնօրեն:

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Մելքիկյան Ն. Ա. արյունաբան, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի բուժ. գծով փոխտնօրեն
- Ալավերդյան Մ. Ս. Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Այնաջյան Ա. Հ. բ.գ.թ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Հակոբյան Ե.Կ. բ.գ.թ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Սևոյան Ա.Դ. Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի արյունաբան

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողը հայտարարում է, որ աշխատանքային խմբում ներգրաված, ուղեցույցի թարգմանությանը, տեղայնացմանը մասնակցած փորձագետները չեն հայտնում որևէ շահերի բախման և ֆինանսական աղբյուրի առկայության մասին, չեն ստացել դեղագործական ընկերությունների կողմից ոչ մի ֆինանսական աջակցություն: Աշխատանքային խմբի հայտարարները կցվում են:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտություն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամներին, ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամդրած գործընկերներին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումները ընդունելու հմտություններին/ընտրությանը անհատ հիվանդի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է Արյունաբանական կենտրոնում և ՔԼԼ հիվանդության ախտորոշումամբ և բուժմամբ զբաղվող այլ բուժհաստատություններում բուժվող պացիենտների համար:

Բովանդակություն

Նախաբան.....	6
Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն.....	7-8
Տարածվածություն և համաճարակաբանություն.....	8
Ախտորոշում և մոլեկուլյար կենսաբանություն.....	9-10
Հիվանդության շրջաններ և դիսկի գործոններ.....	10-14
Հիվանդության վաղ շրջանի վարում.....	14-15
Առաջին գծի բուժում.....	15-18
Ռեֆրակտեր/ռեցիդիվող ՔԼԼ բուժում.....	18
ԱՅՓԲ դերը.....	19-21
ՔԼԼ բարդությունների բուժում.....	22-23
Պատասխանի/ռեմիսիայի գնահատում.....	23
Անհատական բժշկություն.....	23-24
Հետագա հսկողություն.....	24-25
Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ.....	25
Ուղեցույցի ներդրման խոչընդոտներ.....	26-27
Հավելված 1. Հավելված. Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ (GRADE).....	28
Գրականություն.....	29-31

Հապավումներ

ՔԼԼ՝ քրոնիկական լիմֆոլեյկեմիա

ՄԲԼ՝ մանտիի բջջային լիմֆոմա (MCL mantle cell lymphoma)

ՄԻԱՎ՝ մարդու իմունաանբավարարության վիրուս (Human Immunodeficiency Virus, HIV)

ՓԼԼ՝ փոքր լիմֆոցիտար լիմֆոմա (Small Lymphocytic Leukemia, SLL)

ԱՑԲՓ՝ արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխապատվաստում

ՄԲԼ՝ մոնոկլոնալ B լիմֆոցիտոզ

ԿՇ՝ կլինիկական շրջան

ԼԴԳ՝ լակտատ դեհիդրոգենազա

ԸԱ՝ ընդհանուր ապրելիություն (OS overall survival)

IGHV immunoglobulin heavy chain variation

FCR (Fludarabin, Cyclophosphan, Rituximab) Ֆլուդարաբին, Ցիկլոֆոսֆան, Ռիտուքսիմաբ

ԲՌ՝ Բենդամուստին Ռիտուքսիմաբ

ԱՌԱ՝ առանց ռեցիդիվի ապրելիություն (Progression Free Survival, PFS)

ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում

ԱՌ՝ ամբողջական ռեմիսիա (Complete Remission, CR)

ՆՄՀ՝ նվազագույն մնացորդային հիվանդություն (Minimal Residual Disease, MRD)

HSCT hematopoietic stem cell transplantation

ԴԽԲԲԼ՝ դիֆուզ խոշոր B բջջային լիմոմա (Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL)

ՀԼ՝ Հոջկինի լիմֆոմա

ՊԷՇ՝ պոզիտրոն քմիսին շերտագրում (Positron Emission Tomography, PET)

ՌՓ՝ Ռիխտերի փոխակերպում

FISH fluorescence in situ hybridization;

CMV (cytomegalovirus)՝ ցիտոմեգալովիրուս

HB haemoglobin

ԲԲՌ՝ Բ բջջային ռեցեպտոր (BCR B cell receptor)

Նախաբան

Խրոնիկական լիմֆոլեյկոզը հանդիսանում է արևմտյան երկրներում ամենահաճախ հանդիպող լեյկեմիայի տեսակը, որը բնորոշվում է արյան մեջ, ոսկրածուծում, ավշային հանգույցներում և փայծաղում ուռուցքային B լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիայով և կուտակումով: 1988 և 1996-ին IWCLL (International workshop on CLL) կողմից թողարկվել են ԽԼԼ ով պացիենտների համար կլինիկական հետազոտությունների կազմակերպման և կլինիկական վարման վերաբերյալ ուղեցույցներ, որը 2008թ-ին նորացվել է: ԽԼԼ-ն B բջջային ծագման ուռուցք է, որը սովորաբար արտազատում է CD 5 և քիչ քանակության մակերեսային իմունոգլոբուլիններ, նախկինում բնորոշված T բջջային ԽԼԼ ներկայումս անվանվել է T բջջային պրոլիմֆոցիտար լեյկեմիա: Համաշխարհային Առողջապահական Կազմակերպության արյան չարորակ հիվանդությունների դասակարգման համաձայն ԽԼԼ բնորոշվում է որպես լեյկեմիկ լիմֆոցիտար լիմֆոմա, որը տարբերվում է փոքր բջջային լիմֆոցիտար լիմֆոմայից (ՓԲԼ) միայն լեյկեմիկ ուռուցքային կլոնի տեղակայմամբ [15]:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական Արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուր են հանդիսացել Բժշկական Ուռուցքաբանության Եվրոպական Միության (ESMO) աշխատանքային խմբի կողմից մշակված խրոնիկական լիմֆոլեյկոզի ախտորոշման, բուժման և հետագա հսկողության վերաբերյալ ուղեցույցը (Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up): Գրականական աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա, որոնման ժամանակահատվածը՝ 2008-2017 թթ: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողականության բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խորհրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու:

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը

(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation-GRADE): Համաձայն այս համակարգի ապացույցների որակը կարող է տատանվել շատ բարձր (A) մակարդակից մինչև շատ ցածր (D) մակարդակ: Որակի մակարդակը որոշվում է հիմքում ընկած հետազոտությունների բնույթով՝ ամենաբարձր մակարդակը շնորհվում է պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներին (ՊԲՎՓ), մինչդեռ փորձագետների կարծիքը կամ այլ ոչ համակարգված տեղեկատվությունն ունի ամենացածր ցածր որակը: Առանց որակի գնահատման հայտարարագրերը որակավորվել են փորձագետների և ESMO աշխատանքային կոմիտեի կազմի կողմից որպես ստանդարտ կլինիկական գործընթացներ:

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ մասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս: Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից (գործելակարգը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է արյունաբանների, մոլեկուլյար գենետիկ, իմունաֆենատիկոսներ և ցիտոգենետիկական քննություններ, ինչպես նաև մորֆոլոգիական հետազոտություններ իրականացնող բժիշկների համար էլ ով?: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերաբար թարմացման և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնակա տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Տարածվածություն և համաճարակաբանություն

Քրոնիկական լիմֆոլեյկոզը /ՔԼԼ/ Արևմտյան երկրներում ամենատարածված լեյկեմիան է – 4,2:100000/տարին: Տարածվածությունը >80 տարեկանից բարձր խմբում աճել է >30:100000/տարին: Ախտորոշման միջին տարիքը 72 տարեկանն է: ՔԼԼ պացիենտների շուրջ 10% երիտասարդ են 55 տարեկանից: Առկա է ՔԼԼ ժառանգական նախատրամադրվածություն. 6-ից 9 անգամ ռիսկը ավելի բարձր է ՔԼԼ պացիենտների ընտանիքի անդամների մոտ:

Ախտորոշում և մոլեկուլյար բնութագիր

ՔԼԼ-ի ախտորոշումը հաստատվում է հետևյալ չափանիշներով [1].

- Ծայրամասային արյան մեջ ≥ 5000 մոնոկլոնալ B լիմֆոցիտների առկայություն/մլ: Շրջանառող B լիմֆոցիտների կլոնալ լինելը անհրաժեշտ է հաստատել հոսքային ցիտոմետրիայով:
- Արյան նկարում հայտնաբերվող հասուն լիմֆոցիտները բնորոշվում են փոքր չափերով, նեղ ցիտոպլազմայի շերտով, խիտ կորիզով, բացակայում են նշմարելի կորիզակները, ունեն մասնակի ագրեգացված քրոմատին: Ավելի մեծ, ատիպիկ լիմֆոցիտները կամ պրոլիմֆոցիտներ կարող են հայտնաբերվել, բայց ոչ ավելի քան 55%:

ՔԼԼ բջիջներն ունեն CD5 հակաձին և B-բջջային մակերեսային CD19, CD20 and CD23 հակաձիններ: Մակերեսային իմունոգլոբինի մակարդակը, CD20 և CD79b բնորոշվում են ցածր մակարդակով, քան նորմալ B բջիջներում: Յուրաքանչյուր կլոնալ լեյկեմիկ բջիջ բնորոշվում է կամ կապպա, կամ լյամբդա թեթև իմունոգլոբուլիային շղթաների արտահայտման սահմանափակմամբ: ՔԼԼ-ից առանձնացված են մարզինալ գոտու լիմֆոման, լիմֆոպլազմացիտիկ լիմֆոման և մանտիի բջջային լիմֆոման /ՄԲԼ-MCL/: Այս ուռուցքային բջիջները ունեն B բջջային մակերեսային հակաձիններ, այդ թվում ՄԲԼ ժամանակ հայտնաբերվում է CD5, սակայն սովորաբար չի հայտնաբերվում CD23: Այնդեպքում, երբ հայտնաբերվում է նաև CD23, ներկումը cyclin D1 կամ SOX11 և FISH հետազոտությունը (11;14) տրանսլոկացիայի հայտնաբերման համար սովորաբար հաստատում են ՄԲԼ: FMC7-ն նույնպես կարող է օգնել ՔԼԼ տարբերակել ՄԲԼ, բայց այն կարող է դրական լինել ՔԼԼ ատիպիկ ձևերի դեպքում: Մարզինալ գոտու լիմֆոման կամ լիմֆոպլազմացիտիկ լիմֆոման ՔԼԼ-ից կարող են տարբերակվել CD43 բացակայությամբ կամ ցածր արտահայտվածությամբ: Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության դասակարգման համաձայն փոքր լիմֆոցիտար լիմֆոման /ՓԼԼ- SLL/ և ՔԼԼ-ն համարվում են մեկ ընդհանուր ախտորոշում: ՓԼԼ ախտորոշումը պահանջում է լիմֆադենոպաթիայի և/կամ սպլենոմեգալիայի առկայություն, միաժամանակ ծայրամասային արյան մեջ B բջիջների քանակը չի գերազանցում $5 \times 10^9/l$: ՓԼԼ ունի նույն իմունոֆենոտիպավորման նկարը ինչ ՔԼԼ-ը: ՓԼԼ ախտորոշումը անհրաժեշտ է հաստատել ավշային հանգույցի հյուսվածքաբանական քննության միջոցով, հնարավորության դեպքում: Այն դեպքում, երբ բացակայում է լիմֆադենոպաթիան, օրգանոմեգալիան, ցիտոպենիան և կլինիկական նշանները, միաժամանակ արյան մեջ մոնոկլոնալ B լիմֆոցիտները քիչ են քան 5000, ախտաբանությունը բնորոշվում է որպես մոնոկլոնալ B-լիմֆոցիտոզ /ՄԲԼ-MBL/[1], որը կարող է հայտնաբերվել 5% նորմալ պոպուլյացիայում [2]: Տարեկան 1-2% դեպքերում արձանագրվում է ՄԲԼ-ից անցում ՔԼԼ-ի [2]:

Հիվանդության շրջաներ և ռիսկի գնահատում

Խորհուրդներ

- Նախքան բուժում սկսելը իրականացնել հետևյալ հետազոտությունները (աղյուսակ 1) [III, B] [1].
- Անամնեզի հավաքագրում և օբյեկտիվ քննության իրականացում, այդ թվում ավշահանգույցների գոտիների, փայծաղի, լյարդի շոշափում
- Արյան լիարժեք քննություն՝ լեյկոֆորմուլայով
- Արյան բիոքիմիական քննություն, այդ թվում LԴԳ, բիլիռուբին, սիճուկային իմունոգլոբուլիններ, ուղակի անտիգլոբինային թեստ
- Ինֆեկցիոն անամնեզի և ստատուսի գնահատում (օր. հեպատիտ B և C, Ցիտոմեգալովիրուս, ՄԻԱՎ) նախքան քիմիաինոնաթերապիան կամ ԱՑԲՓ իրականացնելը, ինչը ը թույլ կտա խուսափել վիրուսային ռեակտիվացիայից
- FISH հետազոտություն՝ հայտաբերելու համար 17 քրոմոսոմի դելեցիան [del(17p)], որը վնասում է p53 սպիտակուցի էքսպրեսիան
- del (17p) բացակայության պարագայում իրականացնել մոլեկուլյար գենետիկ հետազոտություն TP53 գենային մուտացիան հայտնաբերելու նպատակով /ամենաքիչը 4-10 էկզոն, լավագույնը 2-11/ [III, A] [3].

Խորհուրդներ. Նախքան բուժումը սկսելը ցանկալի է իրականացնել հետևյալ լրացուցիչ հետազոտությունները [III, B] [1]

- Տրեպանոբիոպսիա, որը պարտադիր չէ ախտորոշման համար, սակայն նպատակահիմար է ոչ հստակ ցիտոպենիաների ծագումը որոշելու համար, կամ FISH և մոլեկուլյար գենետիկ հետազոտություն, եթե ծայրամասային արյան լիմֆոցիտների միջոցով հնարավոր չէ ադեկվաժ իմունոֆենոտիԱՌԱորում
- Ավելի ընդգրկուն FISH քննություն, անհրաժեշտ է իրականացնել նախքան բուժումը՝ լրացուցիչ ցիտոգենետիկ փոփոխությունները [del (11q) կամ 12 տրիսոմիա] հայտնաբերելու համար, վերջիններս կարևոր են բուժման արդյունքի տեսակետից

- Մոլեկուլյար քննություն իմունոգլոբուլինային ծանր շղթաների (IGHV) մուտացիոն ստատուսը և պատասխանի տևողությունը առավել ճշգրիտ գնահատելու նպատակով
- Համակարգչային շերտագրություն. օգտակար է ուռուցքային «ծանրաբեռնվածությունը» կամ անհասկանալի ախտանիշները բացահայտելու համար: Այն կարող է չիրականացվել ասիմպտոմ պացիենտների կամ կլինիկական շրջանի գնահատման համար: ՀՇ կարող է կիրառելի լինել կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ՝ սկզբանական և վերջնական գնահատման համար [III, C].

Մեծահասակ պացիենտների դեպքում ուլտրաձայանային հետազոտությունը կարող է լինել բավարար:

Աղյուսակ 1. Ախտորոշում և դասակարում ըստ շրջանների

	Գնահատում բուժումը	մինչ	Պատասխանի գնահատում
Անամնեզ, ֆիզիկական զննում, ընդհանուր վիճակ	+		+
Արյան քննութ., լեյկոֆորմուլա	+		+
Բիոքիմիա, սիճուկային իմունոգլոբուլին, ուղղակի հակաբլոբուլինային տեստ	+		+
Ցիտոգենետիկ / FISH) del (17p) և մոլեկուլյար գենետիկա TP53 մուտացիայի համար	+		-
Ոսկրածուծի քննություն և բիոպսիա	+a		+b
Հեպատիտ B և C, CMV և HIV	+		-

<p>a միայն երբ կլինիկակորեն ցուցված է</p> <p>b միայն կլինիկական հետազոտությունների ժամանա ԿԲ գնահատելու համար</p>		

Կլինիկական դասակարգումն ըստ շրջանների կիրառվում է վերապրելիության հնարավորությունը գնահատելու նպատակով (աղյուսակ 2) [4, 5]. Եվրոպայում առավել տարածված է Բինետի կողմից առաջարկված դասակարգումը ըստ շրջանների, մինչդեռ ԱՄՆ-ում առավել կիրառելի է Ռայի կողմից առաջարկված շրջանների դասակարգման համակարգը: Երկու դասակարգման եղանակներնի համաձայն պացիենտները բաժանվում են 3 խմբի՝ տարբեր պրոգնոստիկ ցուցանիշներով /աղյուսակ 2/ [4, 5]: Ժամանակակից բուժական եղանակների կիրառման պայմաններում տարածված շրջանում գտնվող պացիենտների ընդհանուր ապրելիության (ԸԱ, OS overall survival) տվյալները զգալի բարելավվել են [6]:

Աղյուսակ 2. ԲԼԼ կլինիկական շրջանների դասակարգում

Շրջան	Բնորոշում	Միջին ապրելիություն
Բինետի համակարգը		
Բինետ A	Hb \geq 10.0 g/dl, thrombocytes \geq 100 \times 10 ⁹ /l, <3 ավշահանգույցների գոտիներ	>10 տարի
Բինետ B	Hb \geq 10.0 g/dl, thrombocytes \geq 100 \times 10 ⁹ /l, \geq 3 ավշահանգույցների գոտիներ	> 8 տարի
Բինետ C	Hb < 10.0 g/dl, thrombocytes <100 \times 10 ⁹ /l	6,5 տարի

Ռայի համակարգ		
Ցածր ռիսկ, Ռայի 0	Lymphocytosis $>15 \times 10^9/l$	>10 տարի
Միջին ռիսկ, Ռայի I	Լիմֆոցիտոզ, լիմֆադենոպաթիա	> 8 տարի
Միջին ռիսկ, Ռայի II	Լիմֆոցիտոզ և հեպատոմեգալիա և սպլենոմեգալիա՝ լիմֆադենոպաթիայով կամ առնաց դրա	> 8 տարի
Բարձր ռիսկ, Ռայի III	Լիմֆոցիտոզ և Hb < 11.0 g/dl՝ լիմֆադենոպաթիայով/օրգանոմեգալիայով կամ առանց դրա	6,5 տարի
Բարձր ռիսկ, Ռայի IV	Լիմֆոցիտոզ և թրոմբոցիտները $<100 \times 10^9/l$ ՝ լիմֆադենոպաթիայով/օրգանոմեգալիայով կամ առանց դրա	6,5 տարի
<p>Այս աղյուսակում ներառված ընդհանուր ապրելիության ժամանակը ադապտացված է և փոփոխվել է վերջին 30 տարիների ընթացքում</p> <p>Ըստ Բինետի ավշահանգույցների շրջանները ներառում են պարանոցային (1), անոթափոսային (2), աճուկային (3) շրջանների մեկ կամ երկկողմանի ավշային հանգույցները, փայծաղը (4), լյարդը (5). HB haemoglobin.</p>		

Առկա են պացիենտների պրոգնոզը, մասնավորապես հիվանդության վաղ շրջանում, կանխորոշող լրացուցիչ մարկերներ, [7, 8]: Այն պացիենտները, որոնց մոտ հայտնաբերվել են del (17p) կամ TP53 մուտացիան /~5% ախտորոշման ժամանակ և 10% պայամանվորված բուժմամբ/ ունեն ամենավատ պրոգնոզը. միջին ընդհանուր ապրելիությունը 2-5 տարի: Նախկինում անբարենպաստ պրոգնոզ del(11q) (~20%) ունեցող պացիենտների արդյունավետությունը բարելավվել է քիմիաթերապիայի՝ FCR /Ֆլուդարաբին, Ցիկլոֆոսֆամիդ, Ռիտուքսիմաբ/ ծրագրի կիրառման շնորհիվ [9]:

Խորհուրդներ.Վերջին շրջանում հայտնաբերված NOTCH1, SF3B1, MYD88 or BIRC3 [10] գենային մուտացիաները նույնպես կարող են վատ պրոգնոզ կանխորոշել TP53 դելեցիա/մուտացիայի բացակայության դեպքում [11, 12], սակայն նրանց

կլինիկական ազդեցությունը կարիք ունի հետագա հետազոտություններով ապացուցման [III, C]: Նախքան հակառեցիդիվային բուժում իրականացնելը կրկնել FISH և TP53 մուտացիայի քննությունը՝ հաշվի առնելով էյկեմիկ կլոնի փոփոխման հնարավորությունը [III, B] [13]

ՔԼԼ պացիենտների շուրջ 50%-ի մոտ չի հայտնաբերվում IGHV մուտացիա [14, 15]: Այսպիսի դեպքերում բջիջները գենտիկ տեսակետից շատ անկայուն են՝ ունեն գենտիկ անբարենպաստ մուտացիա ձեռք բերելու բարձր ռիսկ: Նշված խմբում ԸՎ և նախաբուժական ժամանակահատվածը զգալի կարճ են:

Խորհուրդ. CD38 և ZAP70 էքսպրեսիայի հետազոտություն իրականացնելը պարտադիր չէ [III, C]

Հիվանդության վաղ շրջանի վարում

Բինետի A և B շրջան՝ առանց ակտիվ հիվանդության, Ռայի 0, I և II շրջան՝ առանց ակտիվ հիվանդության

Նախկինում կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վաղ քիմիոթերապիան չի հանգեցնում վերապրելիության ցուցանիշների բարելավման ՔԼԼ-ի վաղ շրջանի դեպքում [16]:

Խորհուրդ. Հիվանդության վաղ շրջանում գտնվող պացիենտների համար որպես բուժման ստանդարտ մոտեցում կիրառել «Շետևի և սպասիր» մոտեցումը [I, A]

Արյան հետազոտում և կլինիկական քննության իրականացում յուրաքնչյուր 3-12 ամիսը մեկ:

Խորհուրդ. Լոկալ, վաղ շրջանի ՓԼԼ-ի (SLL) ժամանակ չկան ապացույցների վրա հիմնված բուժական մոտեցումներ կլինիկական հետազոտությունների սակավության պատճառով [I, A]

ՔԼԼ տարածված շրջանի բուժական մարտավարություն

Բինետի դասակարգում՝ A և B հիվանդության ակտիվ շրջանով կամ Բինետի C շրջան; Ռայի 0-II՝ հիվանդության ակտիվ շրջանով կամ Ռայի III-IV շրջան:

Բուժումն անհրաժեշտ է սկսել ախտանիշներ ունեցող պացիենտների դեպքում՝ ակտիվ հիվանդության առկայության դեպքում:

Խորհուրդ. Նշված պայմանները բնորոշում են հիվանդության ակտիվ շրջանի առկայությունը.

- **B ախտանիշներ. աուտոիմուն ֆենոմենով չպայմանավորված ցիտոպենիա,**
- **լիմֆադենոպաթիայով, սպլենոմեգալիայով, հեպատոմեգալիայով պայամնավորված ախտանիշներ և գանգատներ,**
- **մինչև 6 ամիս ժամանակահատվածում լիմֆոցիտների թվի կրկնապատկում (միայն այն պացիենտների մոտ, որնց մոտ առկա է 30G լիմֆոցիտ/լ),**
- **բուժմանը չարձագանքող աուտոիմուն անեմիա և/կամ թրոմբոցիտոպենիա [I, A]**

del(17p) կամ TP53 առկայությունը առանց վերոնշյալ վիճակների չեն հանդիսանում բուժում սկսելու համար ցուցում:

Առաջին գծի բուժում

Խորհուրդներ. Ֆիզիկապես պահպանված պացիենտների մոտ TP53 դելեցիա/մուտացիայի բացակայության դեպքում ստանդարտ առաջին գծի բուժում է համարվում FCR ծրագիրը (նկար 1) [I,A] [9]: Պուրինային անալոզների, օրինակ Կլադրիբինի [17] կամ Պենտոստատինի կիրառության վրա [18] հիմնված դեղորայքային համադրությունների դեպքում դիտվում է միննույն ազդեցությունը, սակայն դեռևս անորոշ է դրանց՝ FCR ծրագրում ֆլյուդառաբինին փոխարինելու հնարավորությունը [II, B]

Ֆիզիկապես պահպանված, սակայն մեծահասակ պացիենտների մոտ FCR ծրագրի կիրառումը ուղեկցվում է ծանր ինֆեկցիաների ավելի բարձր ցուցանիշով ի համեմատ Բենդամուստին + Ռիտուքսիմամբ ծրագրի (ԲՌ/BR) [19]:

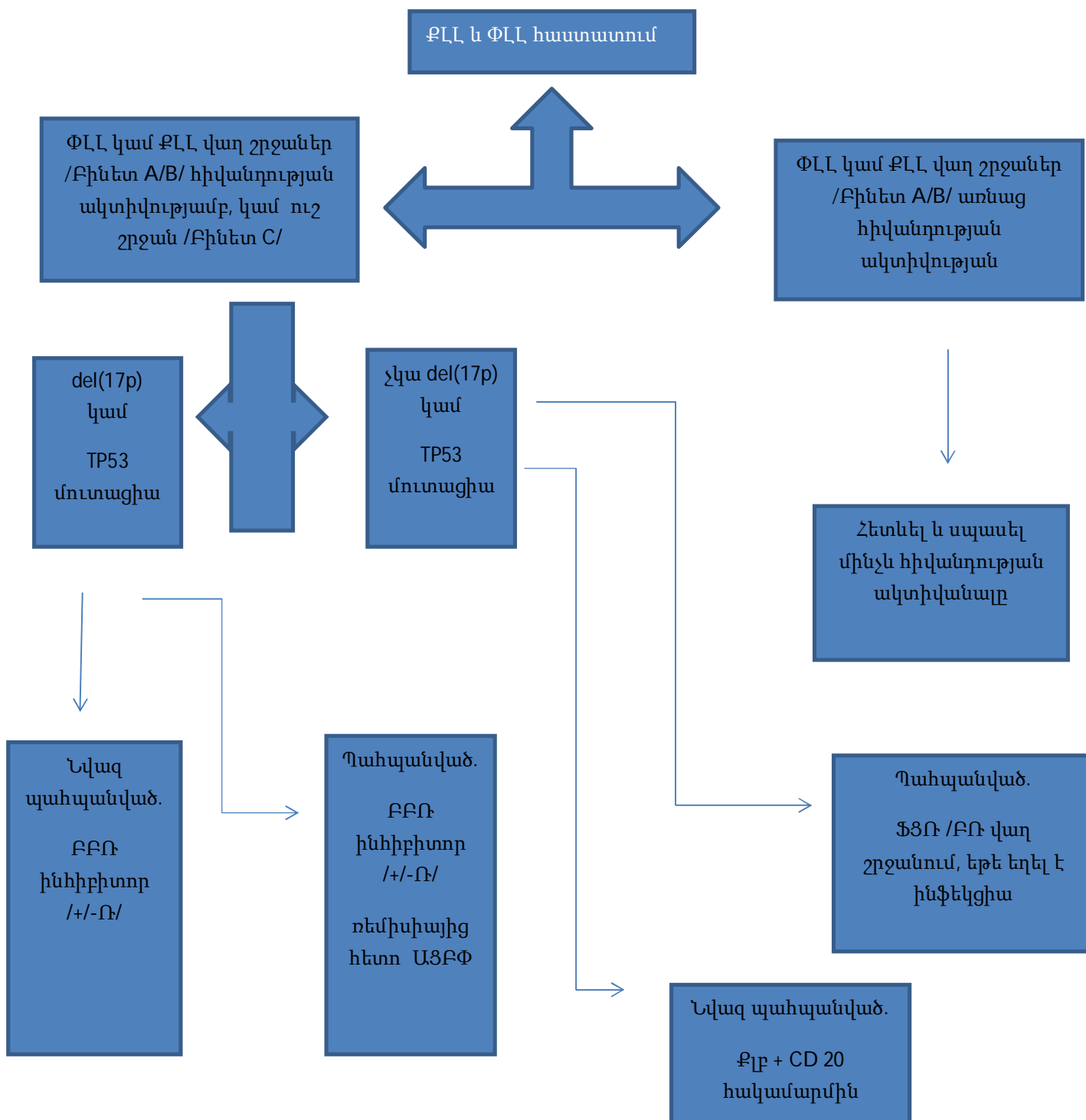
Խորհուրդ. Ֆիզիկապես պահպանված, մեծահասակ պացիենտների մոտ դիտարկել ԲՌ ծրագրով բուժման հնարավորությունը չնայած վերջինիս ժամանակ արձանագրվող քիչ թվով ամբողջական ռեմիսիաների ի համեմատ FCR ծրագրի [I, B]

Անհրաժեշտ է իրականացնել հետագա հետազոտություններ մեծահասակ, սակայն ֆիզիկապես պահպանված պացիենտների մոտ որպես առաջին գծի բուժում կիրառվող ԲՌ ծրագիրը գնահատելու նպատակով:

Խորհուրդ. Ուղեկցող հիվանդություն ունեցող, տարիքով մեծ պացիենտների մոտ, ովքեր չունեն TP53 դելեցիա/մուտացիա Քլորամբուցիլի և հակա-CD20 հակամարմնի (Ռիտուքսիմամբ, Օֆատումումաբ կամ Օբինուտուզումաբ/ համակցությունը ի համեմատ մոնոթերապիայի երկարացնում է պրոգրեսիայից ազատ վերապրելիությունը (ԱՌԱ- PFS), այսպիսով հանդիսանալով ստանդարտ մոտեցում [I, A] [20, 21]:

Քլորամբուցիլ պարունակող համադրությունների ուղղակի համեմատության ժամանակ ԱՌԱ, ԱՌ, բացասական նվազագույն մնացորդային հիվանդության (ՆՄՀ) ռեմիսիաների տեսակետից գերադասելի է 2-րդ սերնդի մոնոկլոնալ հակամարմին Օբինտուուզումաբի կիրառությունը ի համեմատ 1 սերնդի մոնոկլոնալ հակամարմին Ռիտուքսիմաբի:

Նկար 1. Առաջին գծի թերապիա. ՔԼԼ – Քրոնիկ Լիմֆոլեյկոզ, ՓԼԼ – Փոքր Լիմֆոցիտար Լիմֆոմա, ԲԲՌ – Բ բջջային ռեցեպտոր, ԱՅԲՓ – Արյունաստեղծ Ցողունային Բջջիչների Փոխպատվաստում, ՖՅՌ – Ֆլյուդարաբին, Յիկլոֆոսֆան, Ռիտուքսիմամբ, ԲՌ՝ Բենդամուստին+ Ռիտուքսիմամբ, Քլբ – քլորամբուցիլ:



խորհուրդներ. TP53 դելեցիա/ մուտացիա ունեցող պացիենտների մոտ որպես առաջին գծի և ռեցիդիվի բուժում կիրառել նոր ինհիբիտորային ազդեցությամբ օժտված դեղամիջոցներ /Իբուտինիբ, Իդելալիսիբ և Ռիտուքսիմամբ/ [V, A]: Ֆիզիկապես պահպանված և ինհիբիտորներով բուժմանն արձագանքող պացիենտների դեպքում կարող է քննարկվել ալոգեն ցողունային բջիջների փոխպատվաստման (USFՓ- HSCT) հարցը՝ հաշվի առնելով անհատական և փոխպատվաստման հետ կապված ռիսկային գործոնները [III, B] [22]:

Պահպանողական բուժման իրականացումը ռեցիդիվի բարձր ռիսկ ունեցող ԲԼԼ-ով պացիենտների մոտ կարող է ունենալ որոշակի հաջողություն, սակայն ընդհանուր առմամբ չի կարող խորհուրդ տրվել:

Ռեցիդիվի և ռեֆրակտեր հիվանդության բուժման մարտավարություն

Ռեցիդիվի ժամանակ բուժումը ինչպես և առաջին գծի բուժման դեպքում պետք է սկսվի միայն ախտանիշներ ունեցող պացիենտների դեպքում: Ռեցիդիվող շատ պացիենտներ, ովքեր չունեն ախտանիշներ կարող են բավական երկար ժամանակ գտնվել հսկողության տակ առանց բուժման իրականացման:

խորհուրդ. Քիմիոթիմոնոթերապիայից հետո նվազագույնը 24-36 ամիս անց առաջացած ռեցիդիվի դեպքում TP53 դելեցիա/մուտացիայի բացակայության պարագայում կրկնել առաջին գծի բուժում [III, B]

Այն դեպքում, երբ ռեցիդիվն առաջացել է քիմիոթիմոնոթերապիայից հետո 24-36 ամսվա ընթացքում, կամ երբ հիվանդությունը չի արձագանքում առաջին գծի որևէ բուժմանը, անհրաժեշտ է փոխել բուժական մարտավարությունը:

խորհուրդ. Բուժական տարբերակները ներառում են [III, B]

- BCL2 անտագոնիստի առանձին կամ կոմբինացված կիրառություն կլինիկական հետազոտության շրջանակում
- Բրուտոն թիրոզին կինազա ինհիբիտորի՝ Իբուտինիբի կիրառություն
- PI3K ինհիբիտոր Իդելալիսիբի և Ռիտուքսիմաբի համադրության կիրառություն

- Այլ քիմիաինունաթերապիայի համադրությունները պետք է նշանակվեն միայն TP53 դելացիա/մուտացիայիբացառման դեպքում

Խորհուրդներ. Պացիենտները, որոնք չեն արձագանքել կինազային ինհիբիտորներով բուժմանը կամ որոնց մոտ վերջինիս իրականացումից հետո չի արձանագրվել հիվանդության զարգացում, կարող են հնարավորության դեպքում բուժվել այլ կինազային ինհիբիտորներով կամ BCL2 անտագոնիստներով /կլինիկական փորձարկումների շրջանակում/: Պահպանված պացիենտների մոտ ինհիբիտորների կրկնակի կիրառման արդյունքում երկրորդ ռեմիսիայի անձանագրման պարագայում պետք է իրականացնել USFՓ [V, B] [22]

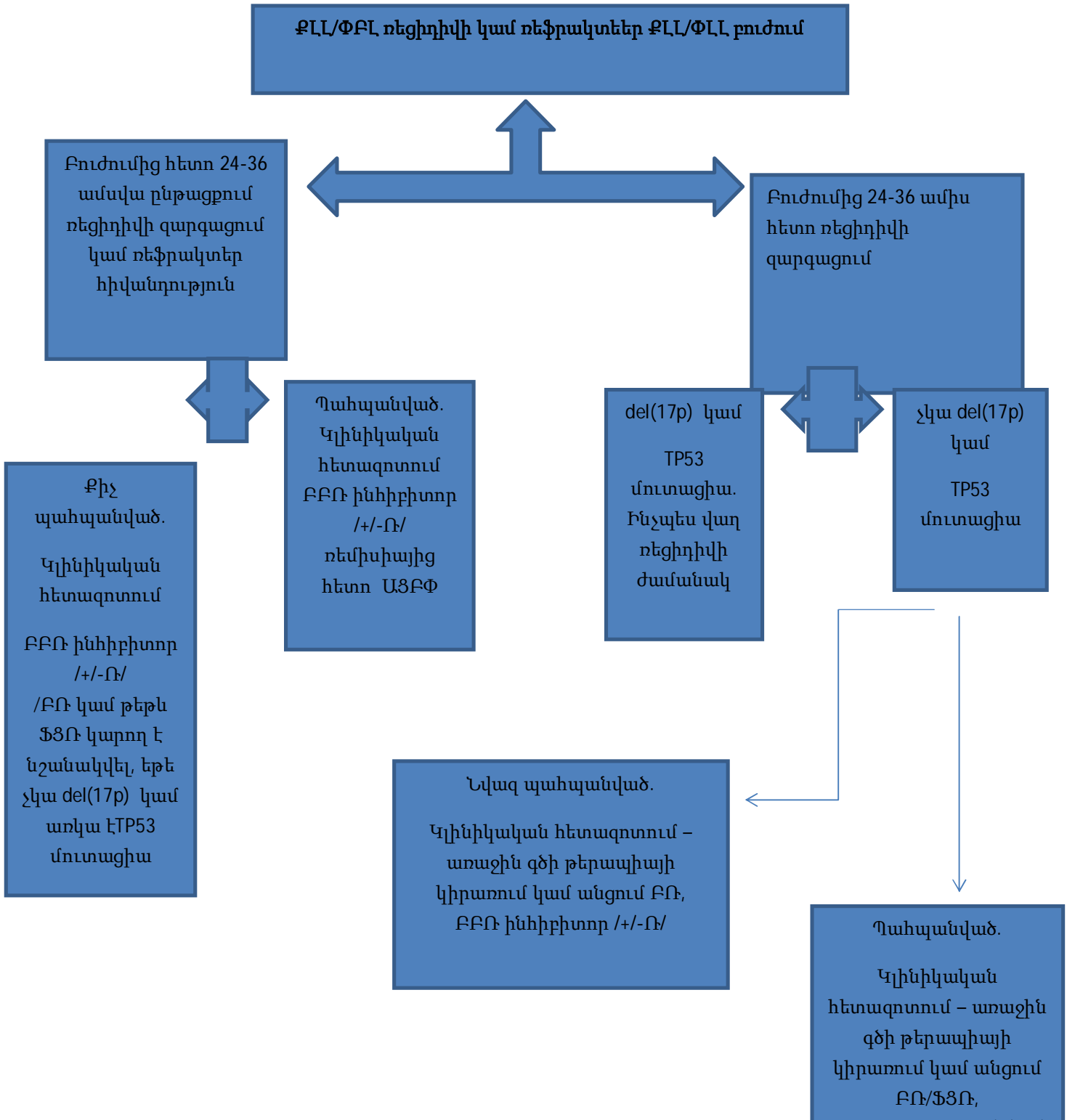
Արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխպատվաստման դերը

Խորհուրդ. ԲLL-ի դեպքում աուտոլոգ ցողունային բջիջների փոխպատվաստումն արդյունավետ չէ [I, A] [25]:

Այլոգեն ցողունային բջիջների փոխպատվաստումը պետք է ցուցված լինի քիմիաինունաթերապիայից հետո վաղ ռեցիդիվի ժամանակ կինազային ինհիբիտորների կամ BCL2 անտագոնիստների արդյունքում ռեմիսիա արձանագրած պացիենտների համար և/կամ del(17p) կամ TP53 մուտացիաների առկայության դեպքում: Այսպիսի իրավիճակներում այլընտրանքային տարբերակ է համարվում ինհիբիտորներով երկարատև բուժումը: Որոշումը պետք է հիմնված լինի փոխպատվաստման և հիվանդության ռիսկերի (օրինակ համատեղելի դոնորի առկայություն, հիվանդի տարիքը և ուղեկցող հիվանդություններ, բուժման նկամաբ զգայությունը) և այլոգեն փոխպատվաստման ռիսկերի և հաջողությունների քննարկումի հետո հիվանդի արտահայտած ցանկության վրա [22]:

Խորհուրդ. Այլոգեն փոխպատվաստումը ցուցված է բուժման տարբեր ծրագրերի նկատմամբ արդյունավտություն չցուցաբերող պացիենտների համար [III, B]

Նկար 2. Առաջին գծի բուժում: ՔԼԼ՝ խրոնիկական լիմֆոլեյկոզ, ՓԼԼ փոքր լիմֆոցիտար լիմֆոմա, ԲԲՌ B բջջային ռեցեպտոր (BCR B-cell receptor), Ռ Ռիտուքսիմաբ, ԲՌ՝ Բենդամուստին+Ռիտուքսիմաբ, ՖՅՌ՝ Ֆլյուդառաբին, ցիկլոֆոսֆան և Ռիտուքսիմաբ, ԱՅԲՓ ալլոգեն ցղունային բջիջների փոխպատվաստում



ՔԼԼ բարդությունների բուժում

Աուտոիմուն ցիտոպենիա ունեցող պացիենտների բուժումը անհրաժեշտ է իրականացնել չարորակ լիմֆոմաների, մասնավորապես ՔԼԼ կոնսետուս կոնֆերանսի կողմից մշակված ESMO-ի ուղեցույցի համաձայն [26]:

Խորհուրդ. Աուտոիմուն ցիտոպենիա ունեցող պացիենտների մեծամասնությունը լավ արձագանքում է կորտիկոստերոիդներով բուժմանը [III, B]:
Կորտիկոստերոիդներով բուժմանը չարձագանքող պացիենտների համար նախքան սպլենէկտոմիա իրականացնելը այլընտրանքային տարբերակ է համարվում Ռիտուքսիմաբի կիրառությունը [III, B]:

Կայուն աուտոիմուն ցիտոպենիա ունեցող պացիենտների համար խորհուրդ է տրվում բուժել հիմքում ընկած ՔԼԼ:

ՔԼԼ-ով պացիենտների մոտ հաճախակի հանիպում են ինֆեկցիոն բարդություններ, այդ պատճառով իմունասուպրեսոր դեղամիջոցների, օրինակ կորտիկոստերոիդների կիրառությունը անհրաժեշտ է սահմանափակել՝ հասցնելով հնարավորինս նվազագույնի:

Խորհուրդ. Կանխարգելիչ նպատակով համակարգված իմունոգլոբուլինի կիրառումը չի անդրադառնում ընդհանուր վերապրելիության վրա [27, 28], և ցուցված է միայն արտահայտված հիպոգամմագլոբուլինեմիա կամ կրկնվող ինֆեկցիաներ ունեցող պացիենտների համար [I, A]: Հակաբիոտիկների և հակավիրուսային դեղամիջոցների կախարգելիչ կիրառությունը ցուցված է կրկնվող ինֆեկցիաների և/կամ ինֆեկցիայի առաջացման խիստ բարձր ռիսկի դեպքում /օր. պուրինային անալոզների կամ Բենդամուստինի օգտագործմամբ քիմիաթերապիայի ընթացքում պնևմոցիստիսի պրոֆիլակտիկա Կո-տրիմիքզոլով [IV, B]: ՔԼԼ-ի վաղ շրջանում խորհուրդ է տրվում իրականացնել Պնեվմոկոկերի ինչպես նաև սեզոնային գրիպի նկատմամբ պատվաստում

[IV, B]:

Պատասխանի/ռեմիսիայի գնահատում

Ռեմիսիայի գնահատումը ներառում է մանրամասն ֆիզիկական և արյան քննությունների իրականացում:

Խորհուրդ. ԱՌ գնահատելու նպատակով իրականացվում է ոսկրածուծի քննություն [III, B] [1]: Ռեմիսիայի գնահատման նպատակով կարող են իրականացվել կրծքավանդակի ռենտգեն և որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտություն կամ ՀՇ այն դեպքերում երբ նախքան բուժումը դիտվել են շեղումներ [IV, C] [1]:

Նվազագույն մնացորդային հիվանդության /ՆՄՀ/ գնահատումը 4-գունային ցիտոմետրայի միջոցով ունի մեծ պրոգնոստիկ նշանակություն [29, 30]: Բուժումից հետո ՆՄՀ-բացասական պացիենտների մոտ դիտվում է երկարատև ռեմիսիա և ապրելիություն: Բուժումից հետո ՆՄՀ-դրական ցուցանիշի կլինիկական հետևանքները մնում են անորոշ, բացառությամբ այլոգեն փոխպատվաստումից հետո պացիենտների դեպքերի, արդյոք ՆՄՀ-դրական ազդանշանը կարող է ազդել/արագացնել իմունոսուպրեսիբլ բուժման նվազեցման կամ հակալեյկոզային պահպանողական բուժման մեկնարկի գործընթացը: Հետևաբար կլինիկական հետազոտություններից դուրս, ՆՄՀ գնահատում, ընդհանուր առմամբ, խորհուրդ չի տրվում իրականացնել որպես հետբուժական մոնիտորինգ:

Անհատական բժշկություն

Անհատական կամ ճշգրիտ բուժման սկզբունքները ՔԼԼ-ի համար մնում են անիրական: Առկա են բազմաթիվ ապացույցներ, որ ռիսկի գործոնների համապարփակ գնահատումը ՔԼԼ-ի վաղ շրջանում բարձրացնում է անհատական պրոգնոզի կանխատեսումը [7]: Սակայն հաճախ լիարժեք պրոգնոստիկ գնահատումը չի ունենում կլինիկական հետևանքներ: Ուստի ՔԼԼ-ով պացիենտների նախնական գնահատումը կարող է իրականացվել սահմանափակ ցուցանիշներով: Մինչդեռ, երբ ՔԼԼ դառնում է սիմպտոմատիկ և բուժման կարիք է առաջանում, անհրաժեշտ է կատարել լիարժեք գենետիկ հետազոտում: Այս իրավիճակում գենետիկ շեղումները, օրինակ TP53 մուտացիան, կարող է փոխել բուժման մարտավարության ընտրությունը: Ավելին հիվանդի ընդհանուր վիճակը և ուղեկցող հիվանդությունները (կումուլյատիվ հիվանդությունների ռեյտինգային սանդղակով գնահատում [31]) կարող են ազդել բուժման ընտրության վրա:

Հետագա հսկողություն և հեռավոր հետևանքներ

ՔԼԼ անբուժելի հիվանդություն է: Այդ պատճառով կյանքի ընթացքում հսկողությունը ցուցված է բոլոր պացիենտների համար:

Ասիմպտոմատիկ հվանդների հսկողությունը պետք է ներառի արյան ընդհնուր քննության և ավշահանգույցների, լյարդի ու փայծաղի շոշափման իրականացում յուրաքանչյուր 3-12 ամիսը մեկ՝ կախված հիվանդության զարգացումից: Հատուկ ուշադրություն է պահանջում աուտոհմուն ցիտոպենիանիաների առաջացումը: ՔԼԼ-ով պացիենտներն ունեն 2-7 անգամ երկրորդային ուռուցքների զարգացման բարձր հակվածություն (գլխավորապես սոլիդ ուռուցքներ, նաև երկրորդային միելոդիսպլազիա կամ սուր միելոբլաստային [եյկոզ] հիմնականում:

Փոխակերպումը դիֆուզ խոշոր B բջջային լիմֆոմայի /ԴԽԲԲԼ- DLBCL/ կամ Հոջկինի լիմֆոմայի /ՀԼ/ հանդիպում է ՔԼԼ պացիենտների 2-15% մոտ բուժման ընթացքում: Ախտորոշումը պետք է հաստատվի ավշահանգույցի հյուսվածքաբանական քննությամբ (բիոպսիա կամ էքսցիզիոն բիոպսիա):

Խորհուրդ. Պոզիտրոն Էմիսիոն շերտագրությունը /ՊԷՇ-PET/ կարող է օգտակար լինել բիոպսիայի օջախը ընտրելու համար [IV, C]: ՔԼԼ փոխակերպումը ՀԼ-ի հանդիսանում է առանձին հիվանդություն, որի ժամանակ քիմաթերապիայի կիրառությունը հաճախ արձանագրվում են երկարատև ռեմիսիաներ: Փոխակերպումը դիֆուզ խոշոր B բջջային լիմֆոմայի կոչվում է Ռիխտերի փոխակերպում, որը սովորաբար ունի վատ պրոգնոզ, բացառությամբ կլոնալ ոչ հարազատ de novo ԴԽԲԲԼ: ՌՓ-ան բուժման ծրագրերը ընդգրկում են ԴԽԲԲԼ-ի բուժման ծրագրերում կիրառվող

դեղամիջոցները, ինչպիսիք են՝ Ռիտուքսիմամբը և CHOP (Ցիկլոֆոսֆան, Վինկրիստին, Դոքսոռոբիցին և Դեքսամետազոն):

Խորհուրդներ. Առավել ինտենսիվ բուժական ծրագրերը, օրինակ Ռիտուքսիմամբ + Hyper CVAD (Ցիկլոֆոսֆան, Վինկրիստին, Դոքսոռոբիցին և Դեքսամետազոն՝ փոփոխելով Մետոտրեքսատի և Ցիտառաբինի հետ) կամ OFAR (Օբսալիպլատին, Ֆյուրառաբին, Ցիտառաբին և Ռիտուքսիմաբ) չեն ցուցաբերում R-CHOP-ից ավելի բարձր արդյունավետություն [IV, B]: ՌՓ-ան ժամանակ ռեմիսիայի տևողությունը հիմնականում կարճատև է և կլոնալ հարազատ ԴԽԲԲԼ-ով բոլոր պացիենտների (դոնորի առկայություն) դեպքում պետք է խորհուրդ տրվի ալոզեն ԱՏԲՓ –ի իրականացում (դոնորի առկայության և պահպանված լինելու դեպքում) [IV, B]:

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և հնարավոր խոչընդոտներ

ՔԼԼ ախտորոշման և բուժման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Արյունաբանական կենտրոնում և ՔԼԼ ախտորոշումով և բուժումով զբաղվող ալ բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- *Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),*
- *Շարունակական ինֆերակտիվ կրթական միջոցառումներ*
- *Աուդիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ*
- *Ֆինանսական մեխանիզմներ*

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում ՔԼԼ պացիենտների համալիր ախտորոշման և բուժման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք: ՔԼԼ ախտորոշումը, առաջին գծի բուժումը, ռեցիտիվի և/կամ ռեֆրակտեր դեպքերի բուժումը, բարդությունների բուժումը և ռեմիսիայի գնահատումը և հետագա հսկողությունը հանդիսանում են նմանատիպ գործելակարգերի օրինակներ:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող շրջանների: Շրջանների վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը: Ստորև ներկայացվում են ՔԼԼ ախտորոշման և բուժման աուդիտի հետևյալ օրինակելի ցուցանիշներ.

- **Ծայրամասային արյան կամ ոսկրածուծի իմունաֆենատիԱՌԱորման մեթոդով հետազոտության իրականացում**
- **q17 դելեցիայի ստուգում < 65տ պացիենտների մոտ**
- **Հիվանդության շրջանի հստակ գնահատում ըստ ուղեցույցի**
- **ՔԼԼ վաղ շրջանում «սպասել և հսկել» (watch and wait) ստանդարտ բուժական մոտեցման կիրառություն**

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտներն են.

- ԲԼԼ-ի ախտորոշման և բուժման համար անհրաժեշտ հետազոտական որոշ մեթոդների/սարքավորումների բացակայություն
- ԲԼԼ-ի բուժման համար անհրաժեշտ սպեցիֆիկ դեղամիջոցների (Իբոնուսինիբ, Իդելալիսիբ, Բենդամուստին, Ֆյուդառաբին, Ռիտուքսիմաբ, Օֆատումումաբ կամ Օբինուտուգումաբ), այդ թվում մի շարք հակասնկային դեղամիջոցների և հակաբիոտիկների բարձր արժեք և ՀՀ-ում գրանցման բացակայություն:
- ԲԼԼ-ի բուժման համար անհրաժեշտ որոշ բուժական մոտեցումների (Ալլոգեն ՑԲՓ) բարձր արժեք:

Հավելված 1.

Ցուցումների որոնման, գնահատման և դասակարգման համակարգ (GRADE)

I	Ապացույց ամենաքիչը մեկ մեծ ՊԲՎՓ, որը ունի լավ մեթոդոլոգիա /սխալի ցածր հնարավորություն/ կամ մետաանալիզ կամ լավ հսկվող ռանդոմիզացված հետազոտություն՝ առանց հետերոգեն խմբերի
II	Փոքր ՊԲՎՓ սպասվող սխալով /ցածր մեթոդոլոգիա/ կամ նման հետազոտությունների մետաանալիզ կամ հետերոգենություն ունեցող հետազոտություն
III	Առաջահայաց ուղիորտային հետազոտություն
IV	Հետահայաց կոհորտային հետազոտություն կամ դեպք-կոնտրոլ հետազոտություն
V	Հետազոտություն առանց ստուգիչ խմբի, դեպքերի նկարագրություն, փորձագետի կարծիք

Երաշխավորման մակարդակ

A	Արդյունավետության ուժեղ ապացույցներ՝ էական կլինիկական օգուտ, խիստ երաշխավորվում է
B	Արդյունավետության ուժեղ կամ չափավոր ապացույցներ, սակայն սահմանափակ կլինիկական օգուտ, հիմնականում երաշխավորում
C	Արդյունավետության անբավարա ապացույցներ կամ օգուտը չի գերակշռում

	անհաջողության դիսկը /կողմանկի ազդեցություն, արժեք .../, կամավոր ընտրություն
D	Արդունավետության դեմ չափավոր ապացույցներ կամ բացասական արդյունք, հիմնականում չի երաշխավորվում
E	Խիստ հակացուցումներ

Գրականություն

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
2. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008; 359: 575–583.
3. Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2015; 29: 329–336.
4. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–206.
5. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219–234.
6. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980–2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood* 2009; 114: 2044–2050.
7. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014; 124: 49–62.
8. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910–1916.
9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.

10. Wang L, Lawrence MS, Wan Y et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2011; 365: 2497–2506.
11. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 2014; 123: 3247–3254.
12. Villamor N, Conde L, Martinez-Trillos A et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia* 2013; 27: 1100–1106.
13. Landau DA, Carter SL, Stojanov P et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell* 2013; 152: 714–726.
14. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1840–1847.
15. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002; 99: 1023–1029.
16. Dighiero G, Maloum K, Desablens B et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1506–1514.
17. Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol* 2010; 28: 1863–1869.
18. Kay NE, Geyer SM, Call TG et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109: 405–411.
19. Eichhorst B, Fink AM, Busch R et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood* 2014; 124: Abstract 19.

20. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101–1110.
21. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the phase III study complement 1 (OMB110911). *Blood* 2013; 122: Abstract 528.
22. Dreger P, Schetelig J, Andersen N et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014; 124: 3841–3849.
23. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213–223.
24. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997–1007.
25. Brion A, Mahé B, Kolb B et al. Autologous transplantation in CLL patients with B and C Binet stages: final results of the prospective randomized GOELAMS LLC 98 trial. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 542–548.
26. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24: 561–576.
27. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 902–907.

Պատասխանատու համակարգող՝

Սմբատ Դաղբաշյան, բ.գ.դ., պրոֆեսոր, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան
պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության ամբիոնի վարիչ, Պրոֆ.
Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի տնօրեն:

Աշխատանքային խմբի անդամներ՝

- Մելքիկյան Ն. Ա., արյունաբան, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի բուժ. գծով փոխտնօրեն
- Ալավերդյան Մ. Ս., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Այնաջյան Ա. Հ., բ.գ.թ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Հակոբյան Ե.Կ., բ.գ.թ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Սևոյան Ա.Դ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի արյունաբան