

**В.В. Войцеховский,¹ Т.В. Есенина,²
К.М. Мишкурова,²
Н.А. Федорова,² В.А. Коротева¹**

ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России¹
г. Благовещенск.
ГАУЗ АО «Амурская областная
клиническая больница»²
г. Благовещенск

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) представляет собой доброкачественную опухоль, её субстрат составляют преимущественно зрелые лимфоциты, которые в подавляющем большинстве случаев имеют В-фенотип [4]. В-клеточный ХЛЛ является одним из самых распространенных гемобластозов [3]. В настоящее время имеются очень широкие возможности терапии этого заболевания. В то же время ХЛЛ – болезнь пожилого возраста: средний возраст пациентов на момент диагностики заболевания составляет 72 года [6, 17]. У таких больных имеется, порой серьезная, сопутствующая патология. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению койко-дней, препятствует проведению полного цикла химиотерапии, увеличивает число осложнений после химиотерапии, способствует обострению многих сочетанных патологий после проведения курсов химиотерапии [9, 13]. Для оценки коморбидности больных ХЛЛ используется шкала CIRC (Cumulative Illness Rating Scale), подразумевающая отдельную оценку ка-

ждой из систем организма. Коморбидность оценивается по сумме набранных баллов [14, 15]. Уровень коморбидности считается существенным при сумме баллов более 6–7. Многие ученые считают этот уровень коморбидности противопоказанием для интенсивной химиотерапии [10, 12], другие это мнение оспаривают [6].

В настоящее время химиотерапия с применением ритуксимаба, флударабина и циклофосамида (RFC) считается стандартом лечения пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию. Применение комбинации этих препаратов позволяет получить общий ответ у 95% первичных больных ХЛЛ, при этом у большинства пациентов (70%) отмечается полная ремиссия [12]. При высоком уровне коморбидности у больных ХЛЛ в качестве альтернативы используется протокол RFC-lite (с редуцированными дозами), комбинация ритуксимаба и бендамустина (RB), ритуксимаба и хлорамбуцила (R-CL), а также различные комбинации с использованием новых препаратов (офатумумаб, обинутузумаб, велтузумаб, ибрутиниб, идевализид) [7, 8, 11, 16], применение которых в России затрудняет их высокая стоимость.

Целью данной работы явилось изучение возможностей современной терапии хронического лимфолейкоза в реальной клинической практике гематологического отделения Амурской областной клинической больницы (АОКБ).

Материалы и методы исследования

В 2006–2015 гг. в Амурской области было диагностировано 104 случая впервые выявленного В-ХЛЛ. Из них у 83 (80%) больных были показания к началу терапии первой линии. У 21 (20%) пациента не было показаний к назначению цитостатической терапии. По данным амбулаторных карт этих больных из областной консультативной поликлиники и историй болезни пациентов, проходивших лечение в гематологическом отделении АОКБ, была изучена эффективность лечения при проведении

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы явилось изучение возможностей современной терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) в реальной клинической практике. Изучены клинко-эпидемиологические особенности ХЛЛ в Амурской области. Исследована структура сопутствующей патологии и ее влияние на проведение первой линии терапии у 83 пациентов с впервые выявленным ХЛЛ. Коморбидность довольно часто встречается при ХЛЛ, увеличивается и утяжеляется с возрастом, имеет прогностическое значение для общей и безрецидивной выживаемости. Наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология при ХЛЛ это заболевания сердца и сосудов, остеохондроз. Наиболее значимые в плане возможностей терапии и прогноза ХЛЛ заболевания – вторая онкопатология, болезни почек, печени, бронхолегочной системы. Эффект терапии у пациентов с ХЛЛ выше при применении стандартной терапии (RFC). У трети пациентов при проведении протокола RFC приходится редуцировать дозы и/или увеличивать интервалы между курсами. Это обусловлено значительной гематологической токсичностью флударабина и уровнем коморбидности.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, лечение. DOI 10.22448/AMJ.2017.2.29-33

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от возраста, в котором диагностировали ХЛЛ (2006 – 2015 гг.)

Возраст	Количество больных в абсолютных величинах	%
До 40 лет	5	6
40 – 49 лет	15	18
50 – 59 лет	21	26
60 – 69 лет	20	24
70 – 79 лет	18	21
80 и более	4	5

различных протоколов терапии ХЛЛ.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение пациентов в зависимости от возраста приведено в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил 58 лет. Отмечено незначительное преобладание мужчин над женщинами – 58% и 42% соответственно. С увеличением возраста пациентов диагностировано увеличение, как числа сопутствующих заболеваний, так и их тяжести. Если в возрастной группе до 40 лет только у одного пациента были выявлены сопутствующие заболевания, то с увеличением возраста число таких больных увеличивалось, как и количество и степень тяжести у них сопутствующих заболеваний. В возрасте старше 60 лет сопутствующая патология была отмечена у всех пациентов (рис. 1).

С увеличением возраста увеличивалось и количество баллов по шкале CIRS. В возрастной группе старше 60 лет количество баллов выше шести диагностировано более чем у 60% пациентов. Преобладала патология сердечно-сосудистой и костно-мышечной (включая остеохондроз и де-

формирующие артрозы) систем (рис. 2).

Лечение по протоколу RFC было начато при первичной диагностике заболевания 30 пациентам (табл. 2).

Полный ответ (ПО) был достигнут у 23 больных (77%), частичный ответ (ЧО) – у 7 больных (23%). В то же время у 10 пациентов (одна треть) в процессе проведения последующих курсов приходилось редуцировать дозу – переводить на протокол RFC-lite, или переводить на монотерапию ритуксима-

бом (рис. 3).

Протокол RFC-lite в качестве первой линии терапии назначался пациентам в возрасте старше 60 лет с высоким уровнем коморбидности. ПО был достигнут у 18 (64%) пациентов, ЧО – у 8 (29%), у 2 больных (7%) ответ не был получен (табл. 2).

Сочетание флударабина с циклофосфаном (протокол FC) проводили при наличии противопоказаний к назначению ритуксимаба (вирусные гепатиты В и С) или его непереносимости. У большинства пациентов (7–55%) был достигнут ЧО, ПО удалось достичь у 4 (30%), у 2 (15%) ответ не был получен (табл. 2).

Следует признать, что при проведении флударабин-содержащих протоколов редуцировать дозы в процессе проведения полного цикла (6 курсов) приходилось в первую очередь из-за гематологической токсичности флударабина, а не в виду высокого индекса коморбидности.

Комбинация бендамустина (рибомустина) и ритуксимаба (RB) переносилась пациентами хорошо, с положительным клиническим эффектом. Небольшое количество пациентов, которым проводился этот курс,

THERAPY OF CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA IN REAL CLINICAL PRACTICE

V.V. Voytsekhovskiy¹, T.V. Esenina¹, K.M. Mishkurova², N.A. Fedorova², V.A. Koroteeva¹

Amur State Medical Academy¹, Blagoveshchensk, Amur Regional Clinical Hospital², Blagoveshchensk

Abstract

The purpose of this work was to study the possibilities of modern therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL) in real clinical practice. Clinical and epidemiological features of CLL in the Amur region have been studied. The structure of concomitant pathology, and its effect on the first-line treatment in 83 patients newly diagnosed with CLL were studied. Comorbidity is quite common in CLL, it increases and becomes severe with age, has prognostic value for general and disease-free survival. The most common concomitant pathology in CLL is heart and vascular disease, osteochondrosis. The most significant in terms of the possibilities of therapy and prognosis of CLL associated pathologies are the second oncology, diseases of kidney, liver, bronchopulmonary system. The effect of therapy in patients with CLL is higher with standard therapy (RFC). One-third of patients with RFC protocol have to reduce doses and / or increase the intervals between courses. This is due to the significant hematologic toxicity of fludarabine and the degree of comorbidity

Key words: chronic lymphatic leukemia, treatment.

объясняется высокой стоимостью бендамустина и его отсутствием в программах федерального обеспечения.

У больных в возрасте старше 70 лет с патологией почек использовали комбинацию ритуксимаба и хлорабцила с хорошим клиническим эффектом (табл. 2). Поддерживающую терапию хлорамбуцилом применяли у больных в возрасте старше 80 лет и с высоким индексом коморбидности.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что сопутствующая патология, утяжеляющаяся с возрастом пациентов, оказывает значительное влияние на проводимую им химиотерапию. В то же время не вся сопутствующая патология, диагностированная у наших пациентов (рис. 2), была равнозначной при выборе программы терапии. Остеохондроз, деформирующие артрозы, патология желудочно-кишечного тракта, органов зрения не оказывали значительного влияния на проводимую химиотерапию и прогноз заболевания. У таких пациентов удавалось проводить курсы RFC в полном объеме. Если проводилась редукция доз флударабина и циклофосфана и удлинялись интервалы между курсами, это было обусловлено, в первую очередь, гематологической токсичностью флударабина.

Патология сердечно-сосудистой системы (за исключением инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии), эндокринной, мочеполовой, нервной (за исключением ишемического или геморрагического инсульта) систем умеренно ограничивали лечебную тактику у пациентов с ХЛЛ. В зависимости от количества баллов по шкале CIRS им проводили, как режим

Таблица 2. Первая линия терапии больных ХЛЛ. Схема терапии и ответ на лечение.

Схема терапии	Полный ответ	Частичный ответ	Нет ответа
RFC (n=30)	23 (77%)	7 (23%)	-
RFC-lite (n=28)	18 (64%)	8 (29%)	2 (7%)
FC (n=13)	4(30%)	7 (55%)	2 (15%)
RB (n=3)	2 (67%)	1 (33%)	-
R-CL (n=4)	3 (60%)	2 (40%)	-
CL (n=5)	-	2 (50%)	2 (50%)

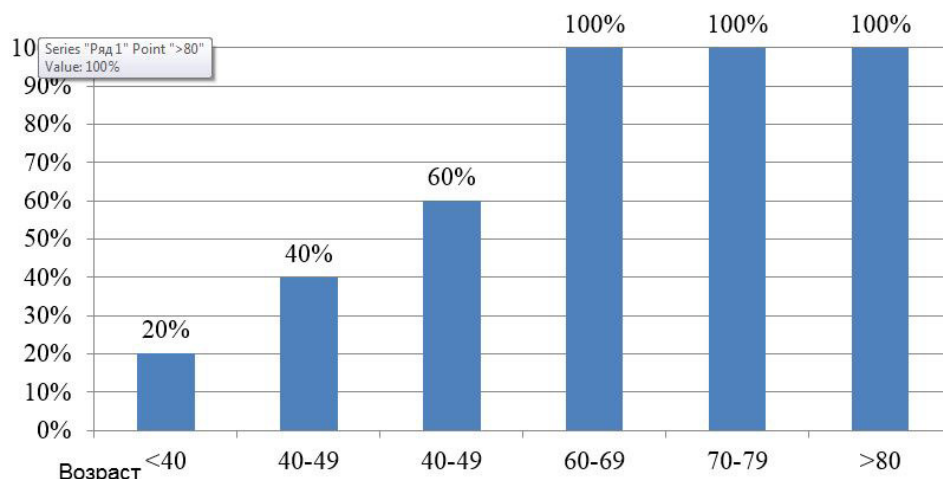


Рисунок 1. Распределение коморбидности в зависимости от возраста и CIRS пациентов, получавших первую линию терапии в АОКБ. Число больных – 83. По крайней мере 1 сопутствующее заболевание – 65 (78%).

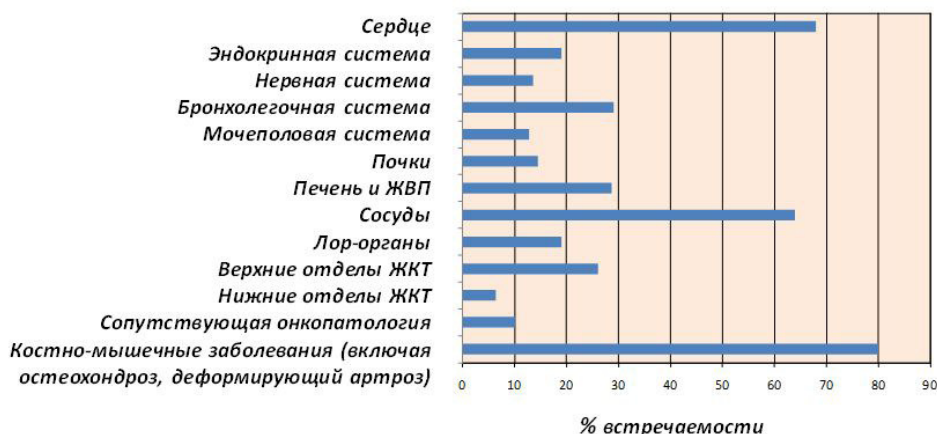


Рисунок 2. Распределение больных ХЛЛ по шкале CIRS (n=83; 2006 – 2015 гг.)

RFC, так RFC-lite и RB.

В то же время патология почек, снижение клиренса креатинина значительно влияли на проведение химиотерапии, ограничивая возможность проведения флударабин-содержащих протоколов. Неблагоприятным прогностическим фактором являлось наличие сопутствующей онкопатологии, заболевания печени. Наличие бронхолегочной патологии (ХОБЛ) также оказывало существенное влияние на проводимую терапию, поскольку обострения

Режим RFC

Общее число больных, получавших лечение по протоколу RFC -

30

Количество пациентов

перевод на RFC-lite

8

перевод на монотерапию
ритуксимабом

2

RFC полный цикл

20

Рисунок 3.

ХОБЛ и развитие пневмонии у подобных пациентов вынуждали удлинять интервалы между курсами и редуцировать дозы цитостатических препаратов [1, 2, 5]. По нашему мнению, при наличии заболеваний почек, в ряде случаев – патологии бронхолегочной системы, пациентам с ХЛЛ рациональнее проводить лечение по протоколу R-CL.

Острая сосудистая патология (инфаркт миокарда, острые тромбоз и эмболия, ишемический или геморрагический инсульты) также значительно ограничивали возможности проведения химиотерапии у пациентов с ХЛЛ: в данных ситуациях в первую очередь основные усилия были направлены на лечение urgentных состояний.

Заключение

Таким образом, можно сделать заключение о том, что эффект цитостатической терапии у пациентов с ХЛЛ выше при применении стандартной терапии (RFC). У трети пациентов при проведении протокола RFC приходится редуцировать дозы и/или увеличивать интервалы между курсами. Важная роль в редукции доз цитостатических препаратов при проведении стандартной терапии ХЛЛ принадлежит гематологической токсичности флударабина. Коморбидность играет важное значение при выборе цитостатической терапии. Большие надежды возлагаются на то, что для большинства больных ХЛЛ в России за счет программ федерального обеспечения станут доступны новые препараты для лечения ХЛЛ, особенно – обинутузумаб и ибрутиниб.

Литература

1. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Леншин А.В., Гаврилова Н.Н., Рабинович Б.А. Морфофункциональное состояние бронхолегочной системы у больных хроническим лимфолейкозом. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания.

2004. № 17. С. 96–101.

2. Войцеховский В.В., Григоренко А.А., Ткачева С.И., Каленбет Л.И., Кострова И.В. Нарушение эндобронхиальной микроциркуляции у больных хроническим лимфолейкозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. № 46. С. 52–57.

3. Воробьев И.А., Харазишвили Д.В. Опухоли лимфатической системы и принципы терапевтической целесообразности // Тер. архив. 2003. № 7. С. 5–7.

4. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. 3-е изд., перераб., доп. М.: Ньюдиамед, 2003. Т. 2. 277 с.

5. Ландышев Ю.С., Филиппова И.С., Войцеховский В.В., Есенин В.В., Скрипкина Н.С., Есенина Т.В.,

Косова Е.М., Городович С.Н. Эпидемиологические исследования хронического лимфолейкоза в Амурской области. // Дальневосточный медицинский журнал. 2006. № 4. С. 51–54.

6. Стругов В.В., Стадник Е.А., Вирц Ю.В., Силина Т.О., Зарицкий А.Ю. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза. // Клиническая онкогематология. 2016. № 2. С. 162–168.

7. Byrd, J.C., Furman, R.R., Coutre, S.E. et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 (P) in treatment-naive (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients (pts): interim results of a phase Ib/II study. // ASCO Meeting Abstracts. 2012. 30 (Suppl 15). P. 6507.

8. Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety runin. // Leukemia. 2013. 27 (5). P. 1172–1174.

9. Goede V., Cramer P., Busch R., et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. // Haematologica. 2014. 99 (6). P. 1095–1000.

10. Hallek M., Cheson B.D., 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 (12). P. 5446–5456.

11. Kalaycio O.G.N.M., Elstrom R., Farber C., Horne H. Monotherapy with Subcutaneous (SC) Injections of Low Doses of Humanized Anti-CD20 Veltuzumab Is Active in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) // Blood. 2012. P. 120.

12. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. // Journal of Clinical Oncology. 2005. 23 (18). P. 4079–4088.

13. Merli F., Mammi C., Ilariucci F. Integrating oncogeriatric tools into the management of chronic lymphocytic leukemia: current state of the art and challenges for the future. // Current Oncology Reports. 2015. 17 (7). P. 31.

14. Miller M.D., Towers A. Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). Pittsburg, Pa: University of Pittsburg, 1991.

15. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. et al. Rating chronic

medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. // *Psychiatry Res.* 1992. 41. P. 237–248.

16. Wierda W.G., Kipps T.J., Mayer J., Stilgenbauer S. et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. // *Journal of Clinical Oncology.* 2010. 28 (10). P. 1749–1755.

17. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. // *Cancer.* 1997. 80 (7). P. 1273–1283.

Статья поступила в редакцию 17.04.2017

Координаты для связи

Войцеховский Валерий Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Есенина Татьяна Владимировна, заведующая гематологическим отделением ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: esenina-09@mail.ru

Мишкурова Кристина Михайловна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Федорова Наталья Анатольевна, врач гематологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». E-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Коротеева Вероника Андреевна, студентка 6 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000 Благовещенск Амурской области, ул. Горького, 95. E-mail: agma@amur.ru

УДК 616-006.448

**Т.В. Есенина,¹ Н.А. Федорова,¹
К.М. Мишкурова,¹
А.Н. Собко,² Н.С. Скрипкина¹**

ГАУЗ АО «Амурская областная
клиническая больница»¹

г. Благовещенск

ФГБОУ ВО Амурская ГМА

Минздрава России²

г. Благовещенск

ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [5]. ММ составляет 1% онкологических заболеваний и немногим более 10% гемобластозов [5]. Заболевание встречается у людей всех рас, но люди монголоидной расы болеют реже, а люди негроидной – чаще, чем представители белой расы [2]. В последние годы во всем мире отмечается увеличение числа больных ММ [1, 6]. ММ известна как «болезнь пожилого возраста». Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 62 года [2].

Несмотря на множество современных методов терапии, ММ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием [1, 7]. От 20 до 40% больных ММ оказываются нечувствительными к химиотерапевтическому лечению (первичная резистентность), у всех чувствительных к химиотерапии пациентов в различные сроки наступает вторичная резистентность к ранее проводимой терапии [1]. С введением в медицинскую практику мелфалана средняя продолжительность жизни больных ММ достигла 36 месяцев [4]. В течение последних десятилетий прошлого столетия «золотым стандартом» лечения этого заболевания являлась комбинация мелфалана с преднизолоном. Попытки увеличить продолжительность жизни больных с помощью различных схем полихимиотерапии не увенчались успехом [1].

Серьезной проблемой, стоящей на пути возможного излечения ММ, является формирование полирезистентности к проводимой цитостатической терапии [1, 2, 7]. Проблема резистентности опухоли стала исследоваться после открытия роли протеазом в ее формировании. Препаратом, способным ингибировать активность протеазом, является велкейд (бортезомиб). Велкейд – дипептид бороновой кислоты, который является мощным, избирательным и обратимым ингибитором проте-