

УДК 616-006.446.2

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.10 EDN: HZJHIO

ОСОБЕННОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ© Смирнова О.В.^{1,2}, Кулумаева К.А.²¹Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Россия, 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, 3Г²Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, Россия, 655017, Абакан, ул. Ленина, 92/1*Резюме***Цель.** Изучить влияние терапии на клиническое течение хронического лимфолейкоза.**Методика.** В группу изучения были включены 39 пациентов с ХЛЛ, в возрасте от 51 до 88 лет, проходивших лечение в четвертом терапевтическом отделении в ГБУЗ РХ «Республиканская клиническая больница». Статистическую значимость различий в сравниваемых независимых выборках определили с помощью непараметрического критерия хи квадрат с поправкой Йейтса. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.**Результаты.** Из всех схем лечения наиболее часто применялся протокол RFC у 34 пациентов. Полный ответ был достигнут у 18 больных, частичный ответ – у 10 больных, прогрессирование заболевания выявлено у 6 больных. При первичном поступлении у всех больных ХЛЛ обнаруживались только гематологические изменения, после проведенной терапии расширились гематологические осложнения, добавились геморрагические, инфекционные, церебральные, расстройство желудочно-кишечного тракта, синдром распада клеток. Выявлена высокая коморбидность ХЛЛ с сердечно-сосудистыми и заболеваниями желудочно-кишечного тракта.**Заключение.** Наиболее часто в лечении больных хроническим лимфолейкозом применялся протокол RFC. Комбинация RFC позволяет получить общий ответ у 82% первичных больных ХЛЛ, при этом у 53% пациентов отмечается полная ремиссия. Эффективность цитостатической терапии у пациентов с ХЛЛ выше при применении стандартной терапии RFC относительно всех других программ, и применение протокола RFC достоверно увеличивает вероятность достижения полной ремиссии. При использовании различных схем химиотерапии при ХЛЛ возникали как негематологические, так и гематологические осложнения. Наибольшее количество нежелательных явлений от химиотерапии возникало при схеме лечения FCR, наименьшее – при монотерапии ритуксимабом. Неблагоприятным прогностическим фактором является наличие дополнительных онкологических заболеваний и болезней почек, считаем целесообразным определение клиренса креатинина у всех больных ХЛЛ до начала химиотерапии. Острая сосудистая патология значительно ограничивает возможности проведения химиотерапии у пациентов с ХЛЛ.**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, химиотерапия, ритуксимаб**FEATURES OF PERSONALIZED THERAPY FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN THE REPUBLIC OF KHAKASSIA**Smirnova O.V.¹, Kulumaeva K.A.²¹Scientific Research Institute of medical problems of the North (SRI MPN), 3G, Partizan Zheleznyak St., 660022, Krasnoyarsk, Russia²Khakass State University named after N.F. Katanov, 92/1, Lenin St., 655017, Abakan, Russia*Abstract***Objective.** To study the effect of therapy on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia.**Methods.** The study group included 39 patients with CLL, aged 51 to 88 years, who were treated in the

fourth therapeutic department at the Republican Clinical Hospital. Statistical significance of differences was determined using the nonparametric χ^2 test - Pearson's chi-square test, Fisher's test, chi-square test with Yates correction. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Of all the treatment regimens, the RFC protocol was used most frequently in 34 patients. Complete response was achieved in 18 patients, partial response - in 10 patients; disease progression was detected in 6 patients. At the initial admission, all patients with CLL showed only hematological changes, after the therapy, hematological complications expanded, hemorrhagic, infectious, cerebral, gastrointestinal disorders, and cell decay syndrome were added. A high comorbidity of CLL with cardiovascular diseases and diseases of the gastrointestinal tract was revealed.

Conclusion. The RFC protocol was most often used in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. The combination of RFC allows obtaining an overall response in 82% of primary CLL patients, while 53% of patients have a complete remission. The effectiveness of cytostatic therapy in patients with CLL is higher with standard RFC therapy relative to all other programs, and the use of the RFC protocol significantly increases the likelihood of achieving complete remission. When using various chemotherapy regimens for CLL, both non-hematological and hematological complications occurred. The greatest number of adverse events from chemotherapy occurred with the FCR treatment regimen, the smallest - with rituximab monotherapy. An unfavorable prognostic factor is the presence of additional oncological diseases and kidney diseases; we consider it appropriate to determine creatinine clearance in all patients with CLL before starting chemotherapy. Acute vascular pathology significantly limits the possibilities of chemotherapy in patients with CLL.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, chemotherapy, rituximab

Введение

В современном мире хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкоза у взрослых лиц. Частота его составляет 4:100 000 в год и увеличивается с возрастом [7]. Хотя это заболевание до сих пор считается неизлечимым, в последнее время произошли существенные изменения в подходах к его терапии, появились новые иммунохимиотерапевтические комбинации, изменяющие естественное течение заболевания с увеличением продолжительности жизни пациентов [19]. Чаще ХЛЛ встречается у мужчин, соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2:1 [1]. Болеют в основном лица старше 50 лет. Большинство случаев ХЛЛ составляет В-клеточная форма (95%). На долю Т-клеточной формы приходится около 5% от всех наблюдений ХЛЛ, в основном регистрируемых в странах Азии [6]. Учитывая, что большинство заболевших – пожилые люди, цели лечения часто в большей мере определяются возрастом, числом и тяжестью сопутствующих заболеваний, нежели биологическими характеристиками опухолевых клеток [15]. Особенностью лимфоцитов при ХЛЛ является их функциональная неполноценность с нарушениями механизмов антителообразования, что приводит к появлению у больных различных инфекционных осложнений [11]. Инфекционные осложнения являются основной причиной смертности больных с ХЛЛ. Смертность от инфекций составляет 30–50 % от всех случаев с летальным исходом [1]. Резистентность к иммунохимиотерапии при данном заболевании имеет неблагоприятное прогностическое значение [11]. Таким образом, возникает вопрос об оптимальной стратегии лечения, которая бы обеспечила максимально вероятную пятилетнюю выживаемость больного ХЛЛ.

Целью работы явилось изучение влияния терапии на клиническое течение хронического лимфолейкоза.

Методика

Исследование на клинической базе Хакасского государственного университета ГБУЗ РХ «Республиканская клиническая больница им. Г. Я. Ремишевской» включало ретроспективную работу с медицинской документацией: формой 003/у: Медицинская карта стационарного больного. В рамках исследования проведен анализ 71 историй болезни каждого курса химиотерапии за период с 2018 по 2019 гг. с изучением и оценкой анамнестических, клинико-

лабораторных данных (развернутый клинический анализ крови, биохимический общетерапевтический анализ крови), данных коагулограммы (для уточнения наличия гемолитических осложнений ХЛЛ), миелограммы, инструментального обследования: УЗИ лимфатических узлов (периферических, внутрибрюшных и забрюшинных) и внутренних органов (органов брюшной полости), также проведен расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта—Голта.

В группу исследования были включены 39 пациентов с установленным диагнозом хронический лимфоцитарный В-клеточный лейкоз, проходившие лечение в четвертом терапевтическом отделении ГБУЗ РХ «Республиканская клиническая больница им. Г. Я. Ремишевской» за период с 2018 по 2019 гг. (71 курс химиотерапии). Возраст пациентов на момент проведения исследования составил от 51 до 88 лет, Ме 69 [61,0-73,0], возраст на момент первичного обращения от 48 до 85 лет, Ме 63 [56,0-69,0].

По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакетов прикладных программ Statistica 8.0 производился статистический анализ. Результаты представлены в виде абсолютных и относительных величин (%). Статистическую значимость различий в сравниваемых независимых выборках определили с помощью непараметрического критерия хи квадрат с поправкой Йейтса. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования было выявлено, что пациенты ХЛЛ получали противоопухолевую терапию сочетаниями препаратов: протокол RFC (ритуксимаб – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап., флударабин – 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3., циклофосфамид – 250 мг/м² в/в кап., дни 1-3) был использован у 34 больных ХЛЛ (47,9%), протокол BR (бендамустин – 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2., ритуксимаб – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап.) применялся у 14 пациентов (19,7%), по данным литературы, комбинация BR является эффективной технологией лечения рецидивирующего и рефрактерного ХЛЛ [16, 17]. Протокол RL (ритуксимаб – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап., лейкеран (хлорамбуцил) – 10 мг/м² внутрь, дни 1-7) получали 10 пациентов (14,1%), RFC-lite (ритуксимаб – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап.; флударабин – 20 мг/м² внутрь, дни 1-3; циклофосфамид – 150 мг/м² внутрь, дни 1-3) – 3 (4,2%) больных, RCOP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкрестин, преднизолон) также 3 (4,2%) человек, монотерапию ритуксимабом назначали 6 (8,5%) пациентам, монотерапию ибрутинибом – 1 (1,4%) (табл. 1).

Таким образом, из всех схем лечения наиболее часто применялся протокол RFC у 47,9% пациентов, выявленные различия были статистически достоверны ($p=0,0003$; $p=0,0001$). Эффект противоопухолевой терапии у пациентов с ХЛЛ выше при использовании стандартной терапии RFC [10, 13].

Таблица 1. Схемы лечения, используемые для терапии больных хроническим лимфолейкозом

Схемы лечения	Количество больных	
	Абс. (n)	Отн. (%)
RFC	34	47,9
BR	14	19,7*
RL	10	14,1**
Монотерапия ритуксимабом	6	8,5
RFC-lite	3	4,2
R-COP	3	4,2
Монотерапия ибрутинибом	1	1,4
Всего	71	100

Примечание: *P1 – статистически значимые различия между схемой лечения RFC и схемой лечения BR, $p=0,01$; **P2 – статистически значимые различия между схемой лечения RFC и схемой лечения RL, $p=0,01$

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

Схема терапии	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Прогрессия
RFC (n=34)	18 (53%)	10 (29%)	6 (18%)
RFC-lite (n=3)	2 (67%)	1 (33%)	-
RL (n=2)	-	1 (50%)	1 (50%)

Лечение по протоколу RFC было начато при первичной диагностике заболевания 34 пациентам (табл. 2). Полную ремиссию констатировали при отсутствии лимфатических узлов >1,5 см, отсутствии гепатоспленомегалии, лимфоциты крови <4×10⁹/л, костный мозг нормоклеточный, <30% лимфоцитов, тромбоциты >100×10⁹/л, гемоглобин >110 г/л, нейтрофилы >1,5×10⁹/л. Частичную ремиссию считали при уменьшении лимфатических узлов ≥50%, гепатомегалии – уменьшение ≥50%, спленомегалии – уменьшение ≥50% от величины, на которую увеличена исходно, лимфоциты крови – уменьшение ≥50% от исходного уровня, костный мозг – уменьшение инфильтрации костного мозга на 50%, тромбоциты >100×10⁹/л или повышение ≥50% от исходного, гемоглобин >110г/л или повышение ≥50% от исходного, нейтрофилы >1,5×10⁹/л. Прогрессию болезни констатировали при увеличении размеров ранее пораженных или появлении новых лимфатических узлов, увеличении размеров печени, селезенки и числа лимфоцитов во время терапии. Полный ответ был достигнут у 18 больных (53%), частичный ответ – у 10 больных (29%). Прогрессирование зарегистрировано у 6 (18%) больных. Применение протокола RFC достоверно увеличивает вероятность достижения полной ремиссии [9, 12]. Флударабин подавляет экспрессию белков защиты клеток от системы комплемента (CD55, CD59, CD49) и, таким образом, усиливает действие ритуксимаба. При этом ритуксимаб сенсibiliзирует клетки В-ХЛЛ к действию флударабина и других цитостатиков [18]. В отличие от механизмов действия обычных химиопрепаратов, противоопухолевая активность ритуксимаба в той или иной степени опосредуется прямой индукцией апоптоза, комплемент- и антителозависимой цитотоксичностью. Особенность этого препарата заключается в его способности потенцировать действие многих цитостатиков. Однако, несмотря на разные механизмы противоопухолевой активности, в литературе описано развитие устойчивости к цитостатикам клеточных линий, резистентных к ритуксимабу [4,8]. При прогрессировании заболевания происходит усугубление дисбаланса в соотношении цитотоксической (CD3⁺/CD8⁺) и хелперной (CD3⁺/CD4⁺) субпопуляций Т-лимфоцитов, рост числа NK-клеток [20,28]. Протокол RFC-lite в качестве первой линии терапии назначался пациентам в возрасте старше 70 лет с высоким уровнем коморбидности. Полная ремиссия была достигнута у 2 (67%) пациентов, частичная – у 1 (33%). Лечение по протоколу RL в качестве первой линии назначалось 2 пациентам. При этом у 1 пациента отмечалось прогрессирование заболевания (в анамнезе из-за нарушения функции почек и азотемии, возникла дополнительная миелосупрессия), а в другом случае, напротив, была достигнута частичная ремиссия.

В исследовании оценивались осложнения ХЛЛ у пациентов до и после химиотерапии по результатам лабораторных данных. При первичном поступлении обнаруживались следующие осложнения: гематологические (изменения в анализах крови) у 39 (100%) больных хроническим лимфолейкозом, проявляющиеся абсолютным лейкоцитозом из-за относительного и абсолютного лимфоцитоза, гемолитические: у 2 пациентов (5,1%) в виде тромбоцитопении и анемии. Тромбоцитопения до начала химиотерапевтического лечения может расцениваться, как аутоиммунное осложнение, которое встречается реже, чем АИГА, всего у 2-3% больных хроническим лимфолейкозом [22,26]. Как правило, тромбоцитопения обнаруживается при длительном существовании заболевания. Тромбоцитопения обусловлена прогрессированием лейкозного процесса, инфильтрацией костного мозга лейкозными клетками и, соответственно, сокращением мегакариоцитарного ростка, а также появлением аутоантител против тромбоцитов. В развитии тромбоцитопении играет роль и повышенное разрушение тромбоцитов в селезенке [27]. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) развивается в течение заболевания у 10-25 % больных хроническим лимфолейкозом, что в 8 раз превышает ее частоту при других гемобластозах [3]. Цитопения при ХЛЛ может быть разного генеза. ХЛЛ чаще (94% случаев) происходит из клетки-предшественницы В-лимфоцитов, при этом могут повышаться содержание Т-клеток, особенно Т-супрессоров в крови и селезенке. Повышенное содержание Т-субпопуляции, приводит к подавлению пролиферации клеток-предшественниц эритропоэза, мегакариопоэза, в частности, БОЕ-Э, КОЕ-ГМ, что способствует развитию анемии и тромбоцитопении [30]. После химиотерапии у больных ХЛЛ обнаруживались следующие осложнения в зависимости от вида проводимой противоопухолевой терапии.

После проведения терапии RFC-lite у 1 пациента (2,6%) отмечались следующие осложнения: агранулоцитоз без очагов инфекции, нейтропения и тромбоцитопения легкой степени тяжести, что не противоречит данным литературы и обусловлено действием препаратов [1]. Согласно собственным результатам, прием ибрутиниба характеризовался умеренной токсичностью, отмечалась тромбоцитопения, нейтропения (2,6%). В исследовании на фоне лечения ибрутинибом не наблюдалось развитие инфекционных осложнений, что подтверждается данными других авторов о том, что риск развития инфекций при приеме ибрутиниба достаточно низкий [24]. Ибрутиниб действует быстро, и у большинства пациентов происходит значительное сокращение массы опухоли в первые несколько недель. Это приводит к восстановлению иммунитета и уменьшению количества инфекций [5]. Ибрутиниб, ковалентный ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК), ингибирует передачу сигналов рецепторов В-клеток и является эффективным при лечении ХЛЛ. ВТК имеет важное значение в эмбриогенезе лимфоцитов, и ее отсутствие приводит к развитию агаммаглобулинемии. Инактивирующие мутации зародышевой линии в ВТК вызывают тяжелый дефект В-клеток и агаммаглобулинемию. Предполагается, что зрелые нормальные лимфоциты, продуцирующие антитела, могут секретировать больше иммуноглобулинов, в то время как в опухолевых клетках при ХЛЛ, снижается выработка иммуноглобулинов, именно они элиминируются ибрутинибом. Кроме того, стимулирующие сигналы, предоставляемые повышением уровня BAFF (фактор активации В-клеток сыворотки), могут способствовать появлению нормальных В-клеток. Режим FCR вызывал нейтропению у 8 пациентов (20,5%), гемолитическую анемию у 6 больных ХЛЛ (15,4%), которая была купирована приемом ГКС, у 2,6% больных наблюдались петехии на коже, носовое кровотечение, кровоизлияния в сетчатку обоих глаз, агранулоцитоз был у 5,1%. Статистически значимых различий в частоте нейтропении и анемии в зависимости от режима химиотерапии не выявлено ($p > 0,05$). Согласно данным различной литературы [3,15] важная роль в редукции доз цитостатических препаратов при проведении стандартной терапии ХЛЛ принадлежит гематологической токсичности флударабина.

Также при проведении режима FCR обнаруживались осложнения в виде диареи у 12,8% больных ХЛЛ, лихорадки у 25,6%, пневмонии (2,6%) и герпетических инфекций (5,1%). В патогенезе ХЛЛ развивается дефект апоптоза в циркулирующих опухолевых клетках и лимфоцитах, находящихся в фазах G0/G1, и активная пролиферация клеток иммунной системы, из специализированных ниш микроокружения, так называемых центров пролиферации [23,25]. Основная функция В-лимфоцитов – обеспечение гуморального иммунитета, а конечная стадия развития В-лимфоцита – иммуноглобулин-секретирующая плазматическая клетка. Особенностью лимфоцитов при ХЛЛ является их функциональная неполноценность в связи с тем, что опухолевые клетки вследствие изменений в клеточном геноме не трансформируются до плазматических клеток, что, в свою очередь, способствует резкому снижению выработки иммуноглобулинов в организме больного. Таким образом, сниженное количество иммуноглобулинов является отражением неспособности лейкозных В-лимфоцитов к нормальному антителообразованию и обычно коррелирует с частотой бактериальных инфекций [3, 31]. Присущий заболеванию иммунодефицит еще больше усугубляется лечением. Недостаточное количество и функциональная неполноценность Т-лимфоцитов обуславливают склонность больных к вирусным заболеваниям.

При применении схемы BR зафиксированы гематологические осложнения химиотерапии в виде нейтропении (12,8%), тромбоцитопении (15,3%), лимфопении (7,7%). По данным литературы [4,16], на фоне терапии бендамустином следует регулярно, как минимум 1 раз в неделю контролировать показатели периферической крови из-за его гематологической токсичности. Снижение лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, как правило, наблюдается на 14-20 день, восстановление - через 3-5 недель. Также после лечения протоколом BR наблюдались осложнения у 2,6% больных в виде эпизода повышения АД, потери сознания, судорог (купированы диазепамом, раствором магния сульфат), у 15,3% больных – рвота, тошнота (купированы метоклопрамидом). На фоне проведения курса RL – возникла легкая тромбоцитопения, анемия средней степени тяжести у 2 пациентов (5,1%), лихорадка – у 10,3%. При монотерапии ритуксимабом отмечалась гиперурикемия (5,1%), что также соответствует данным литературы [21, 29]. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Ритуксимаб опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли включает гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение активности ЛДГ. Из осложнений после протокола R-COP выявлялись диарея у 5,1% (при жидком стуле – лоперамид), повышение АД – у 2,6% (табл. 3).

Таблица 3. Частота (%) нежелательных явлений, связанных с химиотерапевтическим лечением больных ХЛЛ

Виды терапии Осложнения	FCR	BR	FCR-lite	R-COP	RL	Ритуксимаб	Ибрутиниб
Нейтропения	20,5	12,8	2,6	-	-	-	2,6
Агранулоцитоз	5,1	-	2,6	-	-	-	-
Тромбоцитопения	-	15,3	2,6	-	5,1	-	2,6
Лимфопения	-	7,7	-	-	-	-	-
Анемия	15,4	-	-	-	5,1	-	-
Геморрагии	2,6	-	-	-	-	-	-
Лихорадка	25,6	-	-	-	10,3	-	-
Инфекции	7,7	-	-	-	-	-	-
Повышение АД	-	2,6	-	2,6	-	-	-
Судороги	-	2,6	-	-	-	-	-
Потеря сознания	-	2,6	-	-	-	-	-
Тошнота / рвота	-	15,3	-	-	-	-	-
Диарея	12,8	-	-	5,1	-	-	-
Гиперурикемия	-	-	-	-	-	5,1	-

Таким образом, на фоне применения различных схем лечения из негематологических осложнений при ХЛЛ чаще возникали инфекционные осложнения (7,7%), лихорадка (41%), диарея (20,5%), тошнота/рвота (15,3%), из гематологических – анемия (20,5%), нейтропения (38,5%), тромбоцитопения (17,9%). По данным исследования наибольшее количество нежелательных явлений от химиотерапии возникало при схеме лечения FCR, наименьшее – при монотерапии ритуксимабом. Гиперурикемия, обусловленная лечением ритуксимаба, связана с массивной гибелью лимфоцитов с CD20⁺-рецептором.

ХЛЛ – болезнь пожилого возраста, в подавляющем большинстве у таких больных имеется сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, эндокринной, мочеполовой, нервной систем. 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 [2, 8]. Так по результатам нашего исследования у 3 пациентов с ХЛЛ проведение курсов химиотерапии было прервано и отсрочено в связи с острой сосудистой патологией (острый инфаркт миокарда (1 пациент), острое нарушение мозгового кровообращения (2 пациента)), все лечебные мероприятия были направлены на устранение неотложных состояний. При оценке коморбидности заболевания сердечно-сосудистой системы при ХЛЛ встречаются наиболее часто (74,4%; $p=0,03$). В остальном были выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта (51,3%), эндокринной системы (25,6%), костно-мышечной системы (10,3%) (табл. 4).

Таблица 4. Коморбидность хронического лимфолейкоза с другими заболеваниями (%)

Сопутствующие заболевания	ХЛЛ
1. Заболевания сердечно-сосудистой системы	74,4*
2. Заболевания дыхательной системы	5,1
3. Заболевания ЖКТ	51,3**
4. Костно-мышечные заболевания	10,3
5. Заболевания нервной системы	7,7
6. Заболевания ЛОР-органов	5,1
7. Заболевания эндокринной системы	25,6
8. Заболевания мочеполовой системы	28,2
9. Онкологические заболевания	17,9

Примечание: *P1 – статистически значимые отличия сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы со следующими заболеваниями: дыхательной системы, мочеполовой системы, нервной системы, эндокринной системы, костно-мышечных заболеваний, заболеваний лор-органов, онкологических заболеваний, $p<0,05$; **P2 – статистически значимые отличия сопутствующих заболеваний ЖКТ со следующими сопутствующими заболеваниями: дыхательной системы, мочеполовой системы, нервной системы, эндокринной системы, костно-мышечных заболеваний, заболеваний лор-органов, онкологических заболеваний, $p<0,05$

По данным литературы [14, 24], заболевания представленных систем не оказывает значительного влияния на проводимую химиотерапию. У таких пациентов удается проводить курсы химиотерапии в полном объеме. Неблагоприятным прогностическим фактором является наличие сопутствующей онкопатологии и заболеваний почек. Согласно литературы [18], нарушение функции почек приводит к замедлению элиминации метаболитов флударабина и циклофосфида, широко распространено среди пожилых. В нашей работе мы дополнительно провели расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта. Так, снижение расчетного клиренса креатинина менее 90 мл/мин отмечается у 46% пациентов, из них у 15% – снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин. Следовательно, при выборе режима химиотерапии необходимо учитывать у пациента наличие сопутствующих заболеваний, и их возможность обострения после курсов программной терапии.

Заключение

Наиболее часто в лечении больных хроническим лимфолейкозом применялся протокол RFC (34 пациента (47,9%)). Комбинация ритуксимаба, флударабина и циклофосфида (RFC) позволяет получить общий ответ у 82% первичных больных ХЛЛ, при этом у 53% пациентов отмечается полная ремиссия, что доказывает эффективность проводимой терапии. Эффективность цитостатической терапии у пациентов с ХЛЛ выше при применении стандартной терапии RFC относительно всех других программ. Применение протокола (RFC) является стандартом лечения пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию. В целом, при использовании различных схем химиотерапии при ХЛЛ возникали как негематологические (лихорадка и инфекционные осложнения), так и гематологические осложнения (анемия, нейтропения, тромбоцитопения).

Наиболее часто из сопутствующих заболеваний у больных ХЛЛ встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы (74,4%). Неблагоприятным прогностическим фактором является наличие дополнительных онкологических заболеваний и болезней почек, считаем целесообразным определение клиренса креатинина у всех больных ХЛЛ до начала химиотерапии. Острая сосудистая патология (инфаркт миокарда, острые тромбоз и эмболия, ишемический или геморрагический инсульты и т.д.) значительно ограничивают возможности проведения химиотерапии у пациентов с ХЛЛ. У 3 из 34 больных с ХЛЛ (8,8%) было отсрочено проведение курсов химиотерапии у 3 пациентов в связи с неотложными состояниями.

Литература (references)

1. Бахтина В.И., Демко И.В., Кравченко С.К., Протопопова Е.Б. Хронический лимфолейкоз // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №3. – С. 126-139. [Bakhtina V.I., Demko I.V., Kravchenko S.K., Protopopova E.B. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2016. – N3. – P. 126-139. (in Russian)]
2. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Мишкурова К.М. и др. Терапия хронического лимфолейкоза в реальной клинической практике // Амурский медицинский журнал. – 2017. – №2. – С. 29-33. [Voitsekhovskii V.V., Esenina T.V., Mishkurova K.M. i dr. *Amurskii meditsinskii zhurnal*. Amur Medical Journal. – 2017. – N2. – P.29-33. (in Russian)]
3. Горячева С.Р., Сорокина Т.В., Аль-Ради Л.С. и др. Возможности терапии рецидива хронического лимфолейкоза, отягощенного аутоиммунными осложнениями // Медицинский совет. – 2018. – №10. – С.92-96. [Goryacheva S.R., Sorokina T.V., Al'-Radi L.S. i dr. *Meditsinskii sovet*. Medical Advice. – 2018. – N10. – P. 92-96. (in Russian)]
4. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. Современные возможности лечения хронического лимфоцитарного лейкоза. Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т.6, №19. – С. 106-118. [Danilenko A.A., Shakhtarina S.V., Falaleeva N.A. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. Siberian Journal of Oncology. – 2020. – V.6, N19. – P. 106-118. (in Russian)]
5. Дмитриева Е.А., Никитин Е.А., Маркова Е.Е., Птушкин В.В. Частота и факторы, предрасполагающие к инфекциям, у больных хроническим лимфолейкозом, получающих ибрутиниб // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – №12. – С. 438-448. [Dmitrieva E.A., Nikitin E.A., Markova E.E., Ptushkin V.V. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye*

- issledovaniya i klinicheskaya praktika. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice.* – 2019. – №12. – P. 438-448. (in Russian)]
6. Загретдинова Д.Р., Газдалиева Л.М. Применение иммунокорректирующих препаратов при хроническом лимфолейкозе // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4. – С. 459-461. [Zagretdinova D.R., Gazdalieva L.M. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik. International Student Scientific Bulletin.* – 2018. – N4. – P.459-461. (in Russian)]
 7. Захарова М.Н., Коробкин А.В., Киселева М.О. и др. . Результаты терапии хронического лимфолейкоза // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2015. – №2. – С.31-33. [Zakharova M.N., Korobkin A.V., Kiseleva M.O. i dr. *Vestnik Chelyabinskoi oblastnoi klinicheskoi bol'nitsy. Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.* – 2015. – N2. – P.31-33. (in Russian)]
 8. Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т., Селило Ю.Н. Заболеваемость и результаты терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом взрослого населения Гродненской области в 2005-2012 гг. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – №4. – С. 94-96. [Zukhovitskaya E.V., Fiyas' A.T., Selilo Yu.N. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Journal of Grodno State Medical University.* – 2013. – N4. – P. 94-96. (in Russian)]
 9. Клинушкина Е. Ф., Катаева Е. В., Голенков А. К., Митина Т. А. Современная противоопухолевая терапия хронического лимфолейкоза и иммунологические критерии эффективности лечения // Вестник гематологии. – 2020. – Т.16, №4. – С.16–34. [Klinushkina E. F., Kataeva E. V., Golenkov A. K., Mitina T. A. *Vestnik gematologii. Bulletin of Hematology.* – 2020. – V.16, N4. – P. 16-34. (in Russian)]
 10. Крячок И.А. Хронический лимфолейкоз: Новое в лечении подходы к терапии первой линии и их эволюция // Клиническая онкология. – 2013. – №3. – С. 121-129. [Kryachok I.A. *Klinicheskaya onkologiya. Clinical oncology.* – 2013. – N3. – P. 121-129. (in Russian)]
 11. Куркина Н.В., Репина Е.А., Машнина Н.Н. Применение ибрутиниба при рефрактерном течении хронического лимфолейкоза и у пациентов группы высокого риска // Клиническая онкогематология. – 2019. – №12. – С.278–281. [Kurkina N.V., Repina E.A., Mashnina N.N. *Klinicheskaya onkogematologiya. Clinical oncohematology.* – 2019. – N12. – P. 278-281. (in Russian)]
 12. Морозова О.М., Усс Е.В., Могилевцев М.И., Усс А.Л. Преимущества использования иммунохимиотерапии в первой линии терапии хронического лимфолейкоза // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2018. – Т.4, №1. – С. 56-61. [Morozova O.M., Uss E.V., Mogilevtsev M.I., Uss A.L. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa. Hematology. Transfusiology. Eastern Europe.* – 2018. – V.4, N1. – P. 56-61. (in Russian)]
 13. Никитин Е.А., Дмитриева Е.А. Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза // Клиническая онкогематология. – 2017. – №10. – С. 271-281. [Nikitin E.A., Dmitrieva E.A. *Klinicheskaya onkogematologiya. Clinical oncohematology.* – 2017. – N10. – P. 271-281. (in Russian)]
 14. Никитин Е.А. Выбор терапии у пожилых больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №13. – С. 16-20. [Nikitin E.A. *Effektivnaya farmakoterapiya. Effective pharmacotherapy.* – 2017. – N13. – P. 16-20. (in Russian)]
 15. Петрова С.А., Газдалиева Л.М. Биохимические аспекты диагностики хронического лимфолейкоза // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – №4. – С. 481-484. [Petrova S.A., Gazdalieva L.M. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik. International Student Scientific Bulletin.* – 2018. – N4. – P. 481-484. (in Russian)]
 16. Рыбас А. В. Хронический лимфолейкоз // Вестник молодого ученого. – 2015. – №4. – С. 40-45. [Rybas A. V. *Vestnik molodogo uchenogo. Bulletin of the Young scientist.* – 2015. – N4. – P.40-45. (in Russian)]
 17. Семочкин С.В., Аршанская Е.Г., Захаров О.Д. и др. Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты ретроспективного исследования // Онкогематология. – 2015. – №1. – С.16-23. [Semochkin S.V., Arshanskaya E.G., Zakharov O.D., Kotelnikova A.N. i dr. *Onkogematologiya. Oncohematology.* – 2015. – N1. – P. 16-23. (in Russian)]
 18. Стадник Е.А., Стругов В.В., Вирц Ю.В., Зарицкий А.Ю. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза // Клиническая онкогематология. – 2016. – №9. – С. 162-175. [Stadnik E.A., Strugov V.V., Virts Yu.V., Zaritskii A.Yu. *Klinicheskaya onkogematologiya. Clinical oncohematology.* – 2016. – N9. – P. 162-175. (in Russian)]
 19. Стадник Е.А., Стругов В.В., Вирц Ю.В., Зарицкий А.Ю. Хронический лимфолейкоз. Рекомендации по диагностике и лечению // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – №6. – С. 5-15. [Stadnik E.A., Strugov V.V., Virts Yu.V., Zaritskii A.Yu. *Byulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. Bulletin of the Almazov Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology.* – 2012. – N6. – P. 5-15. (in Russian)]
 20. Чуксина Ю.Ю., Шевелев С. В., Инюткина Н.В. и др. Иммунологические факторы прогноза при оценке

- эффективности лечения больных хроническим лимфолейкозом по программе R-FC // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. – №9. – С.349–354. [Chuksina Yu.Yu., Shevelev S. V., Inyutkina N.V. i dr. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. Actual problems of humanities and natural sciences. – 2014. – N9. – P. 349-354. (in Russian)]
21. Asim A., Clint D. Chronic Lymphocytic Leukemia and the Side Effects of Therapy: 2017 Review // Missouri Medicine. – 2017. – N114. – P. 195-198.
 22. Boccellato E., Vitale C., Montalbano M. et al. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs // Cancers. – 2020. – V.12, N2. – P. 282-288.
 23. Demir C., Ekinci O. Clinical and serological autoimmune complications in chronic lymphocytic leukemia. Wien. Klin. Wochenschr. – 2017. – N129. – P. 552-557.
 24. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. – 2018. V.21, N131. – P. 2745-60.
 25. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment // American Journal of Hematology. – 2019. – V.16, N94. – P. 1266-1287.
 26. Lancet Oncol. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. – 2016. – V.6, N17. – P. 779-790.
 27. Milne K., Sturrock B., Chevassut T. Chronic Lymphocytic Leukaemia in 2020: the Future Has Arrived // Current Oncology Reports. – 2020. – V.22, N4. – P. 36-45.
 28. Puente X., Bea S, Valdes-Mas R, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature. – 2015. – V.15, N7 – P.519-524.
 29. Rai K., Jain P. Chronic lymphocytic leukemia – Then and now // American Journal of Hematology. – 2016. – V.11, N92. – P. 330-340.
 30. Rodrigues C.A., Gonçalves M.V., ValérioIkoma M.R. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia // Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. – 2016. – V.38. – P. 346-357.
 31. Sun C., Tian X., Lee Y.S. et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. Blood. – 2015. – V.126. – P.9-13.

Информация об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент, руководитель лаборатории клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, профессор кафедры внутренних болезней МПСИ Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Кулумаева Карина Александровна – студентка МПСИ Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.