© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-84-90

ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, А.Н. Зельцер, С.В. Морданов, Е.В. Бурнашева, Л.П. Сизякина, М.В. Харитонова, Е.В. Рябикина, О.В. Герасимова, Г.Ю. Нагорная, А.А. Мацуга, Л.И. Дятчина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: определение оптимальных схем терапии у больных хроническим лимфолейкозом в зависимости от возраста, коморбидности, прогностических (генетических) факторов, клинической картины. **Материалы и методы:** анализ историй болезни 400 пациентов с хроническим лимфолейкозом, наблюдавшихся в ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ с 2010 по 2020 гг. **Результаты:** иммунохимиотерапия по схемам FCR и FCR-Lite показала высокую эффективность у первичных и предлеченных пациентов по частоте достижения полных и частичных ремиссий и безпрогрессивной выживаемости: у нелеченых пациентов полная клинико-гематологическая ремиссия получена у 61 (71,7%), частичная ремиссия — у 14 (16,4%); у предлеченных соответственно полная ремиссия — у 40 (20,5%), частичная — у 65 (33,8%). **Заключение:** комбинированная терапия по схемам FCR и FCR-Lite — доступный и эффективный метод лечения большинства пациентов с хроническим лимфолейкозом. При уровне лейкозных клеток крови с делецией 17p13 менее 15 % в первой линии иммунохимиотерапии показан ритуксимаб, более 15 % — ибрутиниб (имбрувика). В монорежиме ритуксимаб эффективен в поддерживающей противорецидивной терапии и в лечении аутоиммунных осложнений.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз; иммунохимиотерапия; индивидуализация терапии.

Для цитирования: Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Зельцер А.Н., Морданов С.В., Бурнашева Е.В., Сизякина Л.П., Харитонова М.В., Рябикина Е.В., Герасимова О.В., Нагорная Г.Ю., Мацуга А.А., Дятчина Л.И. Возможности эффективной противоопухолевой терапии больных хроническим лимфолейкозом в зависимости от клинико-лабораторной характеристики заболевания. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(3):84-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-84-90.

Контактное лицо: Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru.

POSSIBILITIES OF EFFECTIVE ANTITUMOR THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA DEPENDING ON THE CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE DISEASE

Yu.V. Shatokhin, I.V. Snezhko, A.N. Zeltser, S.V. Mordanov, E.V. Burnasheva, L.P. Sizyakina, M.V. Kharitonova, E.V. Ryabikina, O.V. Gerasimova, G.Yu. Nagornaya, A.A. Matsuga, L.I. Dyatchina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Purpose: to determine the optimal therapy regimens in patients with CLL, depending on age, comorbidity, prognostic (genetic) factors, clinical picture. **Materials and methods:** analysis of case histories of 400 patients with CLL observed at the Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation from 2010 to 2020. **Results:** Immunochemotherapy according to the FCR and FCR-Lite regimens has shown high efficiency in primary and pre-treated patients in terms of the frequency of achieving complete and partial remissions and achieving progression-free survival. In untreated patients, complete remissions were obtained in 61 (71.7%), partial remissions — in 14 (16.4%); among pre-treated patients, respectively — 40 (20.5%) and 65 (33.8%). **Conclusion:** combination therapy according to the FCR and FCR-Lite regimens is an affordable and effective method of treatment for most patients with CLL. When the level of leukemic blood cells with 17p13 deletion is less than 15%, rituximab should be used in the first line of immunochemotherapy, and ibrutinib (imbruvica) in case of more than 15%. In mono-regimen, rituximab is effective in supportive — anti-relapse therapy and in the treatment of autoimmune complications.

Key words: chronic lymphocytic leukemia; immunochemotherapy; individualization of therapy.

For citation: Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Zeltser A.N., Mordanov S.V., Burnasheva E.V., Sizyakina L.P., Kharitonova M.V., Ryabikina E.V., Gerasimova O.V., Nagornaya G.Yu., Matsuga A.A., Dyatchina L.I. Possibilities of effective antitumor therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia depending on the clinical and laboratory characteristics of the disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2020;1(3):84-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-84-90.

Corresponding author: Irina V. Snezhko, i.snezhko@mail.ru.

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — это распространенное опухолевое лимфопролиферативное заболевание, удельный вес которого составляет 22–30% среди всех гемобластозов у взрослых. Рост числа больных ХЛЛ во всём мире и в нашей стране в последние годы обусловлен увеличением темпов заболеваемости, старением населения, увеличением продолжительности жизни пациентов с ХЛЛ на фоне эффективной терапии. В лечении пациентов общепринятыми являются схемы с включением хлорамбуцила (лейкерана), циклофосфамида (эндоксана), винкристина, митоксантрона, флударабина, ритуксимаба (ацеллбия), бендамустина (рибомустина); высокоэффективны, но не всегда доступны обинутузумаб, ибрутиниб, венетоклакс, акалабрутиниб[1,2][1;2;3].

В первой линии терапии ХЛЛ доказана высокая эффективность иммунополихимиотерапии (ИХТ) по схеме RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид)[1,2] [1;2;3]. В то же время RFC приводит к развитию инфекционных осложнений (ИО) и аутоиммунных осложнений (АИО), среди последних наиболее часто встречается гемолитическая анемия (АИГА) (10–25% больных), аутоиммунная тромбоцитопения (АИТ) (2–3% пациентов)[1]. В 9–15% случаев отмечается отсутствие эффекта от ИХТ, возможно развитие резистентности к ИХТ, которая проявляется прогрессирующими на фоне циторедуктивной терапии клинико-лабораторными симптомами, такими как абсолютный лимфоцитоз в периферической крови, тромбоцитопения или анемия (в результате лейкозной лимфоцитарной метаплазии костного мозга), прогрессирующей лимфаденопатией, гепатомегалией, спленомегалией. Предполагаемыми причинами развития резистентности к R (ритуксимаб — это моноклональные антитела к CD20- антигенам) являются следующие: выработка антител к R, утеря поверхностных CD20 (антигенов на поверхности лейкозных клеток), приобретённые дефекты иммунной реактивности, активация вирусных инфекций, гендерные различия (разное время циркуляции в кровотоке у мужчин и женщин), исходная опухолевая масса и так далее. У половины больных с неблагоприятным течением заболевания в лейкозных клетках отмечаются мутации гена TP53. Наиболее неблагоприятной среди этих генетических аномалий является делеция 17p13. При ХЛЛ делеция 17p13 встречается в среднем в 3–10% случаев: содержание клеток с делецией 17p13, превышающее 15%, определяет неблагоприятный прогноз заболевания [2]. Описано появление делеции хромосомы 17p13 при прогрессировании заболевания, иногда в сочетании с другими неблагоприятными хромосомными аберрациями, связанными с хромосомами 6q21 и 11q23 [4]. В последние годы ряд исследователей доказывают наличие эпигенетических механизмов формирования резистентности ХЛЛ, обусловленных не структурными перестройками гена TP53, а уровнем активности белка p53 [5]. Случаи ХЛЛ с гиперэкспрессией гена p53 характеризуются более агрессивным течением, как правило, плохим ответом на ИХТ, развитием множественной лекарственной устойчивости, снижением апоптотической гибели клеток при воздействии проапоптотических агентов (большинства цитостатических лекарственных средств) [5;6;7].

Таким образом, пациенты с ХЛЛ крайне разнородны в зависимости от возраста, коморбидности, прогностических факторов, клинической картины. В связи с этим они требуют индивидуализации прогнозирования заболевания и определения оптимальных схем терапии, что послужило ***целью настоящего исследования***.

Материалы и методы

Материалом исследования явился проспективный и ретроспективный анализ историй болезни 400 пациентов с ХЛЛ (250 мужчин и 150 женщин, медиана возраста — ~ 58 лет), наблюдаемых амбулаторно и стационарно в период с 2010 по 2020 гг. в гематологическом и амбулаторно-поликлиническом отделениях клиники ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» МЗ РФ.

При первичном обращении пациентов в клинику и госпитализации в стационар проводили

[1] Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко, 2018. https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/.

[2] Никитин Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза: дис. … д-ра. мед. наук: 14.01.21 / Никитин Евгений Александрович. Москва, 2014. – 202 с. eLIBRARY ID: 27225529

подробное изучение жалоб, анамнеза, объективный осмотр, комплексное клиническое и лабораторное обследования для оценки функционального состояния органов и систем, выявления степени распространенности процесса и сопутствующей патологии. Исходно и в динамике лечения оценивались степень активности по шкале Карновского, общесоматический статус по ВОЗ[1]. Диагноз ХЛЛ устанавливался на основании иммунофенотипирования (ИФТ) лимфоцитов периферической крови и костного мозга (CD19+, CD20+, CD23+, CD5+, CD95+). Стадия лейкоза определялась по классификации Binet[3] [1]. Учитывались следующие критерии: возраст (возраст старше 75 лет при ХЛЛ является неблагоприятным прогностическим фактором), стадия заболевания, степень распространённости опухолевого процесса (продвинутые стадии и распространённый процесс коррелируют с неблагоприятным прогнозом), наличие симптомов опухолевой интоксикации (необъяснимая потеря веса более чем на 10% за последние 6 месяцев; необъяснимые подъемы температуры выше 38ºС; профузные ночные поты), сопутствующие заболевания, клинические и лабораторные признаки[1,2] [1]. Уровень β2 – микроглобулина в крови определялся иммунохемилюминесцентным анализом. Выявление делеции 17p13 в клетках периферической крови осуществлялось методом флуоресцентной гибридизации in situ (Fluorescence In Situ Hybridization — FISH) с использованием гибридизационной пробы Vysis LSI p53 (17p13.1) Spectrum Orange («Abbott»). Срок наблюдения за пациентами составил 120±60 месяцев от момента постановки диагноза. В оценке результатов терапии использованы рекомендации NCL и ВОЗ[1,2] [1]. Оценка ответа на терапию ограниченной длительности (при применении ИХТ) проводилась не менее, чем через 2 месяца после окончания терапии. При непрерывном лечении или на фоне поддерживающей противорецидивной терапии (ППТ) оценка ответа проводилась не менее чем через 2 месяца после достижения максимального ответа[1]. Оценка различий между показателями групп наблюдения проводилась по критерию t Стьюдента, при сравнении альтернативных показателей — с помощью «дифференцировочного теста» в модуле «Основные статистики» программы Statistica 6.0. Для выявления взаимосвязей между различными клиническими и анамнестическими характеристиками применялся корреляционный анализ (по методу моментов Пирсона), обсуждались только достоверные коэффициенты корреляции (r). Во всех случаях результаты считались статистически достоверными, если вероятность ошибки была менее 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты

Исходно из 400 пациентов (250 мужчин и 150 женщин) с ХЛЛ длительность заболевания, манифестированную лабораторно и клинически до 6 месяцев, имели 132 человека, от 6 до 36 месяцев — 268 человек. При обследовании А стадия заболевания по Binet выявлялась у 80 человек (20%), В-стадия — у 200 (50%), С-стадия — у 120 пациентов (30%). Симптомы опухолевой интоксикации были выявлены у 220 пациентов (55%), из них у 120 (30%) — с В-стадией, у 100 человек (25%) — с С-стадией; у 180 (45%) они отсутствовали. Количество лейкоцитов в периферической крови варьировалось от $4,5 \times 10^9$ до $486,3 \times 10^9$/л (в среднем, $85,7 \pm 22,15 \times 10^9$/л); относительное содержание пролимфоцитов составило 1,8±0,28%, лимфоцитов — 86,4±2,37%. У пациентов с В- и С-стадиями ХЛЛ концентрация гемоглобина составила 96,2±13,5 г/л, количество эритроцитов, в среднем, составило $3,5 \pm 0,83 \times 10^{12}$ /л, количество тромбоцитов — $102,2 \pm 16,9 \times 10^9$/л.

Было проведено иммунофенотипирование лимфоцитов аспирата костного мозга пациентов с В (первая группа из 200 человек) и С (вторая группа из 120 человек) стадиями ХЛЛ по Binet. Высокий уровень экспрессии дифференцировочных клеточных маркеров был выявлен: соответственно в I и II группах CD19+ (60,0±3,2% и 85,3±3,8%), CD20+ (34,0±4,0 и 62,0±3,2%), CD23+ (32,0±2,4% и 56,0±2,5%). Низкий уровень маркера, определяющего готовность к апоптозу (CD95+), в 25,3±2,0% и 5,8±1,3% случаях ($p<0,05$) свидетельствует об уменьшении возможного восприятия костномозговыми опухолевыми клетками проапоптотических сигналов, что оказалось более выраженным у пациентов II группы ($p<0,05$). Достоверная обратная корреляция этого показателя с уровнем ЛДГ также свидетельствовала об усугублении иммунных нарушений при увеличении опухолевой массы. Характерное для ХЛЛ снижение содержания иммуноглобулинов G во II группе — до 7,7±0,4 г\л у 95% (при норме 11,0±0,15 г\л ($p<0,001$) в сравнении со снижением G (9,6±0,39 г/л) в I группе у 50% больных — нашло выражение в более высокой частоте инфекционных осложнений (ИО) во II группе. Полученные данные доказывают, что по мере нарастания опухолевой лейкозной массы при ХЛЛ происходит прогрессирование иммунных нарушений, наиболее выраженное при С-стадии заболевания, что приводит к повышению числа ИО.

Среди обследуемых лица старше 65 лет составили 60% — 240 человек (старше 75% — 70 человек (17,5%)), у которых выявлялось различное сочетание сопутствующей общесомати-

[1] Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко, 2018. https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/.
[2] Никитин Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза: дис. … д-ра. мед. наук: 14.01.21 / Никитин Евгений Александрович. Москва, 2014. – 202 с. eLIBRARY ID: 27225529

ческой патологии, оказывающей влияние на тяжесть общего состояния и качество их жизни. Так, патология сердца и сосудов отмечалась у 100%, заболевания желудочно–кишечного тракта, такие как хронический гастродуоденит — у 82%, хронический панкреатит — у 76%, жировой гепатоз — у 84%, дисбактериоз кишечника — у 97%, заболевания мочеполовой системы — у 78%, деформирующие заболевания суставов — у 57%, эндокринопатии — у 45%. Среднее число сопутствующих заболеваний на одного больного составило 10,4±0,4. Для назначения преднизолона имели ограничения пациенты с язвенной болезнью в стадии обострения, сахарным диабетом, ожирением II – III ст.; для назначения антрациклиновых антибиотиков — больные с ИБС, стенокардией напряжения, гипертонической болезнью, недостаточностью кровообращения I – II ст., тяжелыми заболеваниями печени; для назначения флударабина (риск развития тумор-лизис-синдрома) — с распространённым опухолевым процессом в сочетании с почечной патологией, подагрой, с высоким содержанием мочевой кислоты в крови. ХЛЛ как проявление иммунной недостаточности сочетается с доброкачественными и злокачественными опухолевыми заболеваниями. У обследуемых пациентов были выявлены кисты щитовидной, поджелудочной желёз, яичников, фиброзно-кистозные мастопатии, полипоз желудочно-кишечного тракта, в анамнезе — рак кожи, желудка, опухолей гениталий и т.д.: на 1 больного приходилось 0,48 случаев опухолевых заболеваний. Имевшие место эпизоды ИО составили 5,5±0,11 случаев на одного больного.

Комбинированная терапия 230 первичным и предлеченным пациентам с минимальным числом и тяжестью сопутствующих заболеваний, с адекватной функцией почек и без гериатрических проблем была проведена по схеме RFC (R — каждый первый день цикла в дозе 375 мг/м^2, F — 25мг/м^2 поверхности тела и C — 250 мг/м^2 во 2-й, 3-й и 4-й день) (130человек) и RFC-Lite пациентам старше 65 лет (R в 1-й и 15-й дни каждого цикла, F — 20 мг/м^2, C — 150 мг/м^2) (100 человек). Возраст пациентов составил от 38 до 76 лет (медиана — 59 лет), срок наблюдения, начиная с 1-го дня ИХТ, — от 12 до 67 месяцев. Из 85 ранее нелеченных больных все имели признаки прогрессирования заболевания, у 80% (68 больных) выявлялся высокий уровень β2-микроглобулина. У 75 больных (88,2%) был получен общий ответ (ОО), из них у 61 (71,7%) — полная клинико-гематологическая ремиссии (ПР), у 14 больных (16,5%) — частичная ремиссия (ЧР). У 5 пациентов (5,99%) — стабилизация состояния, у 5 (5,99%) — прогрессирование заболевания. Четырёхлетняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) была зафиксирована у 65% пациентов. Время до прогрессирования при ПР составило 60 ±2мес., при ЧР — до 24±2 месяцев.

При лечении 145 пациентов, в том числе 95 человек, предлеченных разными схемами терапии и препаратами (лейкераном, CHOP, монотерапия флударабином, флударабином с циклофосфамидом), и 50 больных с рецидивами ХЛЛ и резистентных к терапии, общий ответ на циторедуктивную терапию был получен у 105 пациентов (53,9%): из них у 40(20,5%) получены ПР, у 65 (33,8%) — ЧР. Стабилизация достигнута у 60 (30,7%), отсутствие ответа — у 30(15,4%).

Однако наряду с высокой эффективностью для применяемых схем характерна миелотоксичность. Было показано, что использование цитостатической терапии по схемам CHOP, FC, RFC приводит к миелосупрессии, что сопровождается ИО, чаще всего пневмониями. Этому же в значительной степени способствует вызываемое флударабином (F) снижение числа Т-лимфоцитов, особенно фракции CD4$^+$ (Т-хелперы). Пневмонии развиваются у 15–20% больных и учащаются вдвое при сочетании F с кортикостероидными гормонами, что требует редуцирования дозы флударабина при использовании в старших возрастных группах. При использовании схем ПХТ CHOP, FC, RFC общее число инфекционных осложнений и пневмоний на 100 курсов при B-стадии по Binet соответственно составило 36,4±5,7 и 5,5±2,2; 46,4±5,8 и 7,9±2,4; 35,2±2,8 и 8,6±1,4 ($p<0,05$). При C-стадии по Binet соответственно составило 70,0±8,0 и 10,0±3,0; 85,2±7,9 и 13,3±3,1; 63,1±4,2 и 13,1±1,9 ($p<0,05$), что требовало назначения антибактериальных, противогрибковых, противовирусных препаратов и иммунокоррегирующих средств. С целью купирования воспалительного процесса и нормализации иммунного статуса были использованы внутривенные иммуноглобулины, такие как иммуновенин, габриоглобин, пентаглобин, привиджен в стандартных дозах у 80% пациентов, что позволило уменьшить продолжительность антибактериальной терапии и сократить длительность пребывания в стационаре.

Тактика проведения поддерживающей противорецидивной терапии (ППТ) ритуксимабом является актуальной у пожилых больных ХЛЛ. Известно, что R не обладает поздней кумулятивной токсичностью. Кроме того, антиген CD20 персистирует на клетках при резидуальной болезни. Наконец, эффективность повторного лечения R составляет не менее 50%. Была проведена оценка эффективности R (в виде однократных введений 1 раз в 3 месяца) после индукционной химиотерапии и ИХТ у 54 больных ХЛЛ в стадии ремиссии (срок наблюдения 24±5месяцев).

Анализ показал, что частота рецидивов и летальных исходов у больных ХЛЛ после проведения как курсовой терапии по схеме RFC, так и FC с последующей ППТ ритуксимабом оказалась достоверно ниже по сравнению с пациентами, которых наблюдали без ППТ (табл. 1, 2).

Анализ БПВ у больных, завершивших программу RFC с ППТ R показал, что медиана БПВ не была достигнута, у больных без ППТ составила

42 месяца (p=0,0032). У больных, получавших комбинацию FC с ППТ ритуксимабом, медиана БПВ не достигнута, у больных без ППТ БПВ составила 24 месяца (p=0,003).

Высокоэффективным и менее токсичным при лечении 20 пожилых пациентов с рецидивами ХЛЛ после ИХТ показал себя режим BR (до 6 курсов комбинации бендамустина и ритуксимаба): было достигнуто увеличение БПВ до 36,6 месяца.

У 12% (48 человек) из 400 обследуемых пациентов отмечались эпизоды АИГА и (или) АИТ, что приводило к необходимости назначения глюкокортикостероидов. Среднее число эпизодов АИО на одного больного составило 0,7±0,11. При АИГА пациенты были предлечены хлорамбуцилом, флударабином, циклофосфамидом. Средний возраст составил 58,2±6,2 года. В условиях стационара 38 человек с ХЛЛ с АИО получили лечение R (300 мг на введение с кратностью 1 раз в неделю № 3-4): 23 — с АИГА, 12 — с АИТ, 3 — с аутоиммунным васкулитом. После проведенной терапии у всех пациентов была достигнута стабилизация состояния.

Из 400 пациентов 190 больным (средний возраст — 57,4±23,7 лет, 87 мужчин и 103 женщины) было проведено цитогенетическое обследование, которое у 52% выявило единичные хромосомные нарушения, у 25% — две хромосомные аберрации, в остальных случаях — комплексные хромосомные нарушения (23%). У первичных больных в течение 11,8±7,2 месяцев от момента постановки диагноза ХЛЛ делеция 17p13 с количеством интерфазных клеток от 2 до 98% была обнаружена у 85 человек (44,7%), причем у 12,6% из них (у 24 пациентов) содержание клеток с делецией 17p13 превышало 15%, что определяло неблагоприятный прогноз заболевания. Уровень клеток с делецией 17p13 в большом проценте (21–98%) составил 55,4±23,7%. Между процентом выявления лейкозных клеток с делецией 17p13 и стадией лейкоза, полом и возрастом больных значимой корреляции обнаружено не было (p>0,15) [8].

Контрольное исследование через 12 месяцев у 44 пациентов с незначимым уровнем клеток, имеющих делецию 17p13, показало нарастание уровня у 12 пациентов (37,5%) до 22,5%, что коррелировало (p<0,1) с ранними рецидивами заболевания и формированием вторичной резистентности к цитостатическому лечению. В то же время у 20 пациентов увеличение числа клеток, содержащих делецию 17p13, не имело статистически значимых различий. Их не было выявлено у 12 больных с достижением полной клинико-гематологической ремиссии заболевания после проведения ПХТ.

Динамическое обследование 24 пациентов с благоприятным течением ХЛЛ к третьему году наблюдения позволило выявить прогрессию клона клеток с делецией 17p13 (22±7%) у 16 пациентов, что сочеталось с рецидивом заболевания и формированием вторичной резистентности к курсам ИХТ по схеме R-FC. Восемь пациентов, у которых через год лечения не выявлялись мутированные лейкозные клетки, к третьему году наблюдения сохраняли ремиссию заболевания и по-прежнему оставались негативными по клону клеток с делецией 17p13[8].

При высоком исходном уровне опухолевого клона клеток с делецией 17p13 у 10 пациентов с I стадией и 6 пациентов со II стадией ХЛЛ наблюдалось прогрессирование заболевания, несмотря на противорецидивное введение ритук-

Таблица 1

Частота рецидивов и летальных исходов у больных ХЛЛ после проведения курсовой терапии по схеме RFC с последующей ППТ ритуксимабом

Событие	Больные, абс (%)		P
	группа с ППТ, n= 28	группа без ППТ, n= 65	
Ранний рецидив	0(0)	2(3%)	0,563
Поздний рецидив	0(0)	20 (30,7%)	0,001
Летальный исход	0(0)	10(15,4%)	0,015

Таблица 2

Частота рецидивов и летальных исходов у больных ХЛЛ после проведения курсовой терапии по схеме FC с последующей ППТ ритуксимабом

Событие	Больные, абс (%)		P
	группа с ППТ, n=26	группа без ППТ, n= 60	
Ранний рецидив	0(0)	14(23,3%)	0,001
Поздний рецидив	4(15,4%)	36(60%)	0,0001
Летальный исход	15(10,3%)	22 (36,7%)	0,002

симаба, и спустя 3 года они имели III стадию ХЛЛ по Binet. Ремиссия заболевания не была достигнута у 12 больных с высоким содержанием в крови клеток, имеющих делецию 17p13, без статистически значимого увеличения данных клеток через 12±3 месяца (p>0,15).

Основываясь на высокой эффективности у больных ХЛЛ с нарушениями в гене TP53 (делецией и мутацией) [9; 10] зарегистрированных в Российской Федерации препаратов ибрутиниб и венетоклакс, 8-ми из указанных пациентов, резистентных к ИХТ, был назначен препарат ибрутиниб в дозе 420 мг в сутки. Длительность приема препарата составила от 6 месяцев до 2 лет. Тяжелые инфекции в первые месяцы приема препарата (пневмония, синусит) отмечались у 4-х пациентов, в дальнейшем по мере регрессии опухолевой симптоматики число инфекционных эпизодов уменьшилось. У 4-х пациентов достигнута ПР, у 3-х — ЧР, у 1-го — стабилизация состояния. Небольшое количество пациентов и малый срок наблюдения не позволяют сделать собственные заключения.

Обсуждение

Полученные данные показывают, что ИХТ по схемам FCR и FCR-Lite показала высокую эффективность у первичных и предлеченных наших пациентов по частоте достижения ПР и ЧР и достижения БПВ: у нелеченых пациентов ПР достигнуты у 61 (71,7%), ЧР — у 14 (16,4%); соответственно у предлеченных ПР — у 40(20,5%), ЧР — у 65 (33,8%). Однако пациенты с В-ХЛЛ исходно имеют дефекты иммунной системы, которые прогрессируют по мере нарастания опухолевой лейкозной массы и наиболее выражены при С-стадии заболевания. В сочетании с миелотоксичностью используемых схем это обусловливает большое число ИО. Проведённый анализ показал эффективность применения схем с использованием ритуксимаба как в первой линии химиотерапии, так и в случаях лечения резистентных форм, рецидивов заболевания, АИО, поддерживающей терапии.

Заключение

Проведённые исследования показали, что схемы FCR и FCR-Lite с включением ритуксимаба, флударабина, циклофосфана широко используются при В-ХЛЛ и являются эффективными у большинства первичных и предлеченных пациентов по частоте достижения ПР и ЧР и достижению БПВ. Однако в целях уменьшения инфекционных осложнений, особенно у лиц старших возрастных групп, необходимо стремиться к использованию более безопасных схем ХТ. В монорежиме ритуксимаб эффективен в ППТ и в лечении АИО.

Уровень клеток крови с делецией 17p13 менее 15% у больных ХЛЛ не определяет тяжесть заболевания и чувствительность к цитостатическому лечению. Этим пациентам в первой линии ИХТ показан ритуксимаб, который, как правило, не вызывает необратимой элиминации клеток с делецией 17p13, но замедляет рост опухолевого клона. Это может определять достижение более продолжительной клинико-гематологической ремиссии заболевания и приводить к значительному улучшению отдаленного прогноза заболевания.

Обнаружение среди опухолевых лейкозных клеток форм с делецией 17p13 в количестве более 15% позволяет выделить группу больных для назначения препарата ибрутиниб.

Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Благодарность. *Всем сотрудникам подразделений РостГМУ за содействие в выполнении работы.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Гематология: национальное руководство.* Под ред. проф. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. ISBN 978-5-9704-3327-0
2. Hallek M., Fisher K., Fingerle-Rowson G. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open-label, phase III trial. *Lancet.* 2010;(376):1164-1174. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
3. Rosenquist R., Cortese D., Bhoi S., Mansouri L., Gunnarson R. Prognostic markers and their clinical applicability in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand? *Leukemia & Lymphoma.* 2013;54(11):2351–2364. doi: 10.3109/10428194.2013.783913.
4. Kaur Pr. *Chronic Lymphocytic Leukemia.* Springer International Publishing AG. 2018. Doi: 10.1007/978-3-319-70603-0, ISBN 978-3-319-70603-0.
5. Кондраковский П.М. Дубиков А.И., Дорошевская А.Ю. Нарушения в системе белка p53 и их влияние на патогенез хронических лимфопролиферативных заболеваний. *Онкогематология.* 2011;(3):65-75. Doi: 10.17650/1818-8346-2011-6-3-65-75
6. Rafei H., Kharfan-Dabaja M.A. Treatment of Del17p and/or aberrant TP53 chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.* 2018;(11):1–12. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.04.002.
7. Никитин Е.А., Северина Н.А., Обухова Т.Н., Бидерман Б.В., Кисиличина Д.Г., Наумова Е.В. и др. Нарушения гена TP53 у больных хроническим лимфолейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2012;5(4):316-322. eLIBRARY ID: 22483449.
8. Шатохин Ю.В., Зельцер А.Н., Снежко И.В., Сизякина Л.П., Шатохина О.Н. Хронический лимфолейкоз: причины резистентности к циторедукторной терапии. *Цитокины и воспаление*. 2018;17(1- 4):31-37. eLIBRARY ID: 416727019.
9. Колбин А.С., Вилюм И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения ибрутиниба в первой линии терапии хронического лимфолейкоза

у пациентов с делецией 17р. *Качественная клиническая практика.* 2015;(1):32-43. eLIBRARY ID: 23597169
10. Moreno C., Byrd J.C., Hillmen P., O'Brien S., Barrientos J.C., Reddy N.M., et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: updated efficacy and safety of the RESONATE study with up to four years of follow-up. EHA 2017, Abstract S769. *EHA Library*. 06/25/17;182056;S769.

Информация об авторах

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Снежко Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Морданов Сергей Викторович, к.м.н., заведующий лабораторным отделом медико-генетического центра, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7924-4945; e-mail: labmed@mail.ru.

Зельцер Анастасия Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2680-6518. e-mail: azelcer@yandex.ru.

Бурнашева Ева Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7818-4776. e-mail: burnash-eva@yandex.ru.

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-5716-4397. e-mail: mzisakina@mail.ru.

Харитонова Мария Владимировна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: mari.kharitonova.80@mail.ru.

Рябикина Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7382-8827. e-mail: ryabikel@mail.ru.

Герасимова Ольга Викторовна, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-78302015. e-mail: olga0921g@gmail.com.

Нагорная Галина Юрьевна, к.м.н., заведующая КДЛ, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2074-777X. e-mail: g.nagornaya@inbox.ru.

Мацуга Андрей Александрович, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3557-3373. e-mail: andrey.matsuga@yandex.ru.

Дятчина Людмила Ивановна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-6824-6141. e-mail: ldyatchina@bk.ru.

Information about the authors

Yuri V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, head Department of Hematology and Transfusiology (with a course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics) Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Irina V. Snezhko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Sergey V. Mordanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory Department of the Medical Genetic Center, Assistant of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7924-4945. e-mail: labmed@mail.ru.

Anastasia N. Zeltser, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Central Scientific Research Laboratory of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2680-6518. e-mail: azelcer@yandex.ru.

Eva V. Burnasheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Internal Medicine No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7818-4776. e-mail: burnash-eva@yandex.ru.

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-5716-4397. e-mail: mzisakina@mail.ru.

Maria V. Kharitonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: mari.kharitonova.80@mail.ru.

Elena V. Ryabikina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7382-8827. e-mail: ryabikel@mail.ru.

Olga V. Gerasimova, Assistant Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-78302015. e-mail: olga0921g@gmail.com.

Galina Yu. Nagornaya, Cand. Sci. (Med.), Head of CDL, Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2074-777X. e-mail: g.nagornaya@inbox.ru.

Andrey A. Matsuga, Assistant of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3557-3373. e-mail: andrey.matsuga@yandex.ru.

Lyudmila I. Dyatchina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-6824-6141. e-mail: ldyatchina@bk.ru.