

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Бахтина В.И.^{1,2}, Демко И.В.², Кравченко С.К.³, Протопопова Е.Б.⁴

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, e-mail: doctor.gem@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск;

³ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва;

⁴ФГБУ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

В-клеточный хронический лимфолейкоз – гетерогенное по клиническим проявлениям и биологическим особенностям заболевание. На момент диагностики заболевания почти 70 % больных старше 65 лет, большинство из них к этому времени имеют несколько сопутствующих заболеваний. Эффект лечения зависит от индивидуальной чувствительности опухолевых клеток, токсичности химиотерапии, сопутствующей патологии. Цель терапии заключается в обеспечении наилучшего качества жизни пациента, и начинать лечение только тогда, когда у больного появляются симптомы болезни. Несмотря на то, что хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) остается неизлечимым заболеванием, за последнее десятилетие произошли значительные достижения в понимании патофизиологии и в подходах к лечению ХЛЛ. В данной статье описаны вопросы диагностики и современные методы лечения этого заболевания.
Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, критерии диагноза, факторы неблагоприятного прогноза, лечение.

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Bakhtina V.I.^{1,2}, Demko I.V.², Kravchenko S.K.³, Protopopova E.B.⁴

¹Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, e-mail: doctor.gem@mail.ru;

²Krasnoyarsk state medical university named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk;

³Hematology Research Center, Moscow;

⁴Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow

B-cell chronic lymphocytic leukemia is a clinical and biological heterogeneous group of neoplastic diseases. By the time of a disease diagnosis nearly 70 % of patients were aged 65 and older, the majority of them by then were having several associated diseases. Treatment results depends from biology of leukemic cells, chemotherapy toxicity and comorbidity. The goal of therapy has been to maintain the best quality of life and treat only when patients become symptomatic from their disease. Although chronic lymphocytic leukemia remains incurable, over the past decade there have been major advances in understanding the pathophysiology of CLL and in the treatment of this disease We review the diagnostic and treatment options in this article.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, diagnostic criteria, unfavorable prognosis factors, treatment.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)/лимфома из малых лимфоцитов – лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются опухолевые клональные лимфоидные клетки, имеющие размеры и морфологию зрелого лимфоцита и иммунофенотип, соответствующий В-лимфоцитам поздних стадий дифференцировки.

В странах Европы и Северной Америки ХЛЛ наиболее распространённый вид лейкоза. В этих странах на его долю приходится около 30 % от всех лейкозов. Ежегодная заболеваемость составляет 3–3,5 на 100000 населения, увеличиваясь до 20 на 100000 после 70 лет. Крайне редок ХЛЛ среди узбеков. Среди жителей Японии ежегодно регистрируется не более одного нового случая в год [2].

Чаще ХЛЛ встречается у мужчин, соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2:1, средний возраст 72 года. Почти 70 % больных – старше 65 лет, большинство

из них к этому времени имеют несколько сопутствующих заболеваний. Это особенно важно учитывать, когда, после химиотерапии, развиваются многочисленные осложнения, обостряются хронические заболевания. Медиана возраста больных, умерших от ХЛЛ, составляет 79 лет [23]. Инфекционные осложнения являются основной причиной смерти больных с ХЛЛ. Смертность от инфекций составляет 30–50 % от всех случаев с летальным исходом [31].

Несмотря на существенный прогресс в терапии, ХЛЛ остаётся неизлечимым заболеванием. Целью лечения в настоящее время является увеличение доли общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при минимальном уровне токсичности. Это особенно важно у пожилых людей, имеющих сопутствующие заболевания [40].

ХЛЛ — самая частая форма лейкоза у кровных родственников [42]. Средний возраст на момент диагностики заболевания среди семейных случаев составляет 58 лет [26].

При исследовании течения болезни у 16367 больных ХЛЛ с 1973 по 1996 г. выявлено увеличение частоты вторых опухолей в 1,2 раза [25]. Установлен более высокий риск развития меланомы, лимфомы Ходжкина и острых миелоидных лейкозов среди больных, получавших лечение алкилирующими препаратами, и не был повышен среди не леченных больных и леченных только флударабином [36].

Критериями диагноза ХЛЛ является обнаружение в периферической крови В-лимфоцитов в количестве, превышающем $5 \times 10^9/\text{л}$, наличие в аспирате костного мозга не менее 30 % лимфоцитов и обнаружение специфических маркёров методом проточной цитометрии. Клетки ХЛЛ коэкспрессируют антиген CD5 и В-клеточные маркёры CD19, CD20, CD23. Уровень поверхностных иммуноглобулинов CD20 и CD79b на опухолевых клетках ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах.

Лимфому из малых лимфоцитов диагностируют при наличии лимфаденопатии, спленомегалии, цитопении при условии, что количество В-лимфоцитов в крови не превышает $5 \times 10^9/\text{л}$. Обязательным условием для установления диагноза является биопсия лимфоузла [5].

По клиническому течению ХЛЛ крайне разнороден. Прогноз заболевания зависит от наличия или отсутствия неблагоприятных клинических, морфологических и молекулярно-генетических признаков. Гетерогенность клинико-лабораторных проявлений легла в основу классификации ХЛЛ, разработанной Воробьевым А.И. и Бриллиант М.Д. Выделяют восемь форм заболевания: 1) доброкачественную, 2) опухолевую, 3) прогрессирующую, 4) селезеночную, 5) костно-мозговую, 6) абдоминальную, 7) пролимфоцитарную и 8) лимфоплазмочитарную [3].

К клинико-лабораторным прогностическим маркерам относят лейкоцитоз периферической крови на момент начала терапии, время удвоения лимфоцитов, клиническую стадию заболевания, тип поражения костного мозга, пол, возраст, статус пациента по шкале ECOG и общий соматический статус [6]. Биологию опухоли отражают хромосомные aberrации, определяемые методом FISH, мутационный статус Vh-генов, уровень экспрессии CD 38, ZAP 70. Наиболее распространёнными хромосомными изменениями являются del 13q14 (40-60 %), трисомия 12 хромосомы (15–30 %), del 17p13 (10%) [15].

Анализ кариотипа, клинических проявлений и длительности заболевания показал, что при изолированной делеции 13q наблюдается стабильное состояние и медленное прогрессирование с хорошим ответом на терапию. Прогностическое значение трисомии 12 хромосомы до настоящего момента является предметом дискуссий. Наличие 17p зачастую связано с мутацией гена-супрессора опухоли TP53 и ассоциировано с неблагоприятным течением болезни [35]. Медиана выживаемости больных с трисомией 12 составляет 114 месяцев, с делецией 11q — 79 месяцев, а с делецией 17p — 32 месяца [16].

Мутационный статус JgVh-генов при ХЛЛ отражает наиболее существенные биологические особенности заболевания. По результатам нескольких исследований обнаружено, что медиана выживаемости при современной терапии колеблется от 79 до 119 месяцев при отсутствии мутаций, в то время как при их наличии составляет 200–300 месяцев [29].

Первым маркером, имеющим корреляцию с мутационным статусом, стал CD38+. Пороговый уровень экспрессии CD38+ на лимфоцитах в периферической крови при ХЛЛ составляет 30 % [5]. Медиана выживаемости в CD38-положительной группе составила 109 месяцев, в CD38-негативной — 293 месяца [39]. Выявлена прямая взаимосвязь между отсутствием мутаций IgVh-генов и экспрессией тирозинкиназы ZAP-70, липопротеинлипазы (LPL) и металлопротеазы (ADAM29) [32]. Кроме вышеуказанных факторов, имеется не менее десятка других прогностических факторов, к которым можно отнести мутацию гена BCL6, экспрессию гена BCL2, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), β 2-микроглобулин в сыворотке крови, экспрессию цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Выбор терапии и время начала лечения зависит от возраста, сопутствующей патологии, наличия факторов неблагоприятного прогноза.

В свою очередь, эффективность терапии во многом зависит от соблюдения дозы и режима введения химиопрепаратов. Цель терапии при ХЛЛ — достижение ремиссии. Клинико-гематологические критерии ответа на лечение при В-ХЛЛ не позволяют судить о

глубине ремиссии, т. е. о количестве остающихся лимфоцитов В-ХЛЛ в крови и костном мозге больного. Было доказано, чем ниже уровень остающихся опухолевых клеток В-ХЛЛ, определяемый проточной цитометрией или полимеразной цепной реакцией (ПЦР), тем лучше прогноз заболевания (более длительная ВВП и ОВ). Доказано, что полуколичественные методы определения минимальной остаточной болезни (МОБ) не подходят для клиники. В настоящее время наиболее доступным и широко используемым методом для определения МОБ стала четырехцветная проточная цитометрия.

Первыми препаратами лечения хронического лимфоидного лейкоза являлись уретан, соли мышьяка. С 1905 года и последующие 50 лет основным методом лечения была локальная рентгенотерапия. В настоящий момент лучевая терапия практически не используется. В 1953 году появились алкилирующие препараты, первым из которых стал эмбихин, в настоящий момент используется хлорамбуцил [2]. Согласно результатам исследований не выявлено различий в выживаемости при раннем и отсроченном назначении хлорамбуцила [37]. Вслед за хлорамбуцилом были синтезированы новые алкилирующие препараты, до настоящего момента используют только циклофосфамид (С). Третьим важнейшим этапом в терапии ХЛЛ стало создание пуриновых аналогов. Одним из первых был синтезирован флударабин (F). Практически одновременно получены другие пуриновые аналоги — пентостатин, кладрибин [2].

Первые клинические испытания были проведены у ранее леченных больных и показали высокую эффективность использования флударабина. У 45 % рефрактерных ко всей терапии больных была получена ремиссия: у 13 % — полная ремиссия (ПР) продолжительностью 21 месяц, у 32 % — частичная ремиссия (ЧР) продолжительностью 13 месяцев [27]. Международной рабочей группой по ХЛЛ, исследовавшей 695 больных, оценивалась эффективность СНОР, САР и флударабина у пациентов в стадиях В и С. ПР и ЧР были достигнуты у 66 % больных, получавших САР, у 77 %, получавших СНОР, и у 81 % после лечения флударабином. Число ПР составило 13, 28 и 37 % соответственно. Медиана выживаемости составила 70 месяцев при лечении по схеме САР, 68 месяцев при терапии по программе СНОР, 74 месяца при лечении флударабином [14].

С конца 90-х годов в клинической практике активно используется моноклональное антитело к антигену CD20 — ритуксимаб (R). У ранее не леченных пациентов общий ответ (ОО) от терапии ритуксимабом в монорежиме составляет 51-86 %, частота ПР 4-19 %. В группе, получавшей лечение ранее, общий ответ получен у 25-45 % больных, ПР лишь у 3 %.

Результаты второй фазы рандомизированного исследования эффективности флударабина с ритуксимабом (RF) в различных режимах доказали, что сочетанное применение RF у ранее не леченных больных позволяет достичь полных и частичных

клинико-гематологических ремиссий в 90 % случаев, из них в 47 % – ПР. При лечении флударабином в течение 6 месяцев, с последующим назначением ритуксимаба в течение 2 месяцев, получено лишь 77 % ремиссий, из них 28 % ПР. При медиане наблюдения 23 месяца в обеих группах не была достигнута медиана как безрецидивной, так и общей выживаемости [11].

Высокоэффективными оказались комбинации флударабина с митоксантроном (М) (77 % ремиссий, из них 20 % – ПР), эпирубицином (92 % ремиссий, 40 % – ПР) и циклофосфамидом (88–100 % ремиссий, 35–50 % – ПР).

Согласно исследованию испанской группы, включающих 69 пациентов в возрасте до 65 лет с впервые диагностированным ХЛЛ, к флударабину и циклофосфану добавляли митоксантрон. Общий ответ составил 90 %, МОБ-отрицательный полный ответ составил 26 %, МОБ-положительный полный ответ 38 %, ЧР – 26 %. Тяжелая нейтропения (3 или 4 степени) развилась у 10 % пациентов. Инфекционные осложнения были зарегистрированы в 9 % случаев, соответственно. Медиана продолжительности ответа составила 37 месяцев. У пациентов с делецией 17p ПР достичь не удалось [8].

В одном из исследований оценено сочетанное применение флударабина в сочетании с разными дозами циклофосфамида и митоксантрона у 60 пациентов с рецидивирующей или резистентной формой ХЛЛ. Полный ответ получен у 30 пациентов (50 %), из них 10 случаев (17 %) – с МОБ-отрицательным, и 17 (28 %) с частичным ответом. Средняя продолжительность ответа составила 19 месяцев. Основными осложнениями являлись инфекции – 8 %, нейтропения, тошнота и рвота. На фоне лечения летальность от инфекционных осложнений составила 5 % [9].

Некоторые исследователи пытались получить более высокий показатель ремиссии, добавляя дексаметазон (D) к флударабину и циклофосфамиду. Большое количество работ посвящено FMD-режиму, применение которого позволяет получить до 94 % ответов (47 % ПР), даже у пациентов, леченных ранее интенсивной терапией. А при использовании данного протокола в качестве терапии I линии частота достижения ПР оказалась еще выше (79 %) при общем ответе у 95 % больных. Чрезвычайно важно обратить внимание на то, что при достижении ПР в 82 % случаев регистрировались молекулярные ремиссии и в 84 % ПР сохранялись в течение 2-х лет. Из побочных эффектов данной комбинации отмечались лишь оппортунистические инфекции [1].

Группой исследователей из Барселоны использовалось сочетание химиопрепаратов флударабин, циклофосфамид, митоксантрон, ритуксимаб (R-FCM). Было проведено шесть курсов терапии. Достигшие ответа пациенты в качестве поддерживающей терапии получали ритуксимаб каждые 4 месяца. ОО, ПР при отсутствии МОБ, ПР при наличии МОБ, ЧР –

составили 93 %, 46 %, 36 % и 11 % соответственно. Тяжелая нейтропения развивалась у 13 % пациентов. Большие и малые инфекции были зарегистрированы у 8 % и 5 % пациентов соответственно. Установлено, что более поздние стадии, делеция 17p или высокий уровень бета-2-микроглобулина в сыворотке крови коррелируют с более низкой вероятностью достижения ПР [10].

В 2010 году опубликованы данные российских ученых, где была дана оценка эффективности различных режимов терапии ХЛЛ, включающих флударабин (RFC, FCM, FC). В исследование было включено 229 больных, из них 78 получали программу RFC, 72 – FCM, 79 – FC. В результате применения комбинации RFC клинически значимый лечебный эффект получен у 96 % больных, ПР у 80 % первичных больных и у 53 % ранее леченных пациентов. При назначении программы FCM положительный ответ отмечен у 93 % больных, ПР – у 75 % первичных и у 42 % ранее леченных пациентов. При лечении FC общий эффект составил 80 %, ПР наблюдалась у 41 % первичных и у 14 % ранее леченных больных. Сравнительный анализ ответа на терапию показал, что результативность комбинации RFC достоверно превышает эффективность программ FCM и FC без повышения токсичности, что позволяет рассматривать режим RFC в качестве программы выбора в терапии ХЛЛ [4].

Комбинированная терапия с флударабином, циклофосфамидом и ритуксимабом (FCR) в настоящее время является стандартом первой линии лечения ХЛЛ. Однако из-за токсичности режим FCR может применяться только у пациентов без выраженных сопутствующих заболеваний [17].

Не нужно забывать, что ХЛЛ является болезнью пожилых людей и зачастую сопутствующая патология и тяжёлые осложнения могут стать препятствием к назначению терапии RFC. Выбирая курс, необходим взвешенный подход, ведь в настоящий момент данное заболевание является не излечимым, нужно соблюдать баланс между токсичностью и эффективностью.

Одним из подходов к терапии пожилых больных, страдающих ХЛЛ, является применение курса RFC в редуцированных дозах (RFClite). В одном из исследований проводили терапию RFC lite 50 пациентам в возрасте 58 лет. Средняя продолжительность ответа составила 22,3 месяца (5,2–42,5). Нейтропения III–IV степени была отмечена в 13 % случаев во время проведения циклов ПХТ [20]. Кроме того, для пожилых больных можно использовать терапию лейкеран (хлорамбуцил) в комбинации с ритуксимабом. В исследование данной схемы было включено 100 пациентов, средний возраст 70 лет (43–86), медиана наблюдения 30 месяцев. Общий ответ составил 84 %, ПР достигнуты в 10 %. Терапия R-хлорамбуцил увеличивает частоту ответа в большей степени, чем хлорамбуцил в монорежиме, хотя ремиссии достигаются в меньшей степени, чем при RFC [24].

Большое количество работ посвящено назначению к химиотерапии интерферонов, что способствует увеличению безрецидивной выживаемости у пациентов с индолентными лимфомами, к которым можно отнести лимфому из малых лимфоцитов. Общий ответ у пациентов, которым ранее не проводили терапию по поводу основного заболевания, составил 75 %, у ранее леченных больных — 76 %. Медиана до прогрессии заболевания составила 12 месяцев. Токсичность III степени проявлялась нейтропенией у 39 % больных, анемией — у 17 %, тромбоцитопенией — у 5 % [30].

С 2008 года в США одобрен к применению лекарственный препарат бендамустин, обладающий бифункциональной алкилирующей активностью и антиметаболическими свойствами пуриновых аналогов. На фоне лечения бендамустином отмечено улучшение показателей частоты объективного ответа (68 % против 31%) и полного ответа (31 % против 2 %) по сравнению с хлорамбуцилом. Также на фоне терапии бендамустином отмечено значительное увеличение ВВП по сравнению с хлорамбуцилом (21,6 против 8,3 месяцев) [28].

Доказана высокая эффективность бендамустина в комбинации с Ритуксимабом (протокол CLL2M) [19]. Общий ответ на терапию составил 90,9 %: у 36 (32,7 %) больных наблюдалась ПР, у 61 (55,5 %) — ЧР и у 3 (2,7 %) — нодальная ЧР. У 10 (9,1 %) пациентов была зарегистрирована стабилизация заболевания. Однако среди 7 пациентов с делецией 17p только у 3 (42,9 %) была получена ЧР.

Продолжением этой работы служит многоцентровое открытое рандомизированное исследование III фазы CLL10, в котором комбинация BR сравнивается со стандартом терапии первой линии FCR. Всего в исследование включено 688 пациента без делеции 17p. Данная работа подтвердила преимущество эффективности терапии FCR, где были более высокие показатели ПР, беспрогрессивной и бессобытийной выживаемости. Преимуществом программы BR стало меньшее количество инфекционных осложнений, что особенно важно для ослабленных и пожилых больных [17].

Серьёзной проблемой в терапии ХЛЛ остаётся рефрактерность к флударабину, которая ассоциируется с резистентностью к другим цитостатикам и низкой медианой ОБ, не превышающей 1–2 лет.

Алемтузумаб (Кэмпас), представляющий собой анти-CD52 антитела, применялся в лечении резистентных форм ХЛЛ. Алемтузумаб индуцирует клинический ответ у 40 % пациентов с рефрактерным течением ХЛЛ и у 80 % пациентов при использовании в терапии первой линии [33]. В отличие от большинства других схем при ХЛЛ алемтузумаб оказался одинаково эффективен у пациентов с делецией 17p хромосомы по сравнению с другими цитогенетическими подгруппами. Добавление алемтузумаба к программе FCR

способствовало достижению быстрого ответа у пациентов с рецидивирующим течением ХЛЛ, но сопровождалось большим количеством инфекционных осложнений как во время проведения терапии, так и после ее окончания [7].

В течение пяти последних лет появились моноклональные анти-CD20 антитела нового поколения. Хорошие результаты в лечении ХЛЛ получены при использовании офатумумаба. Офатумумаб – это полностью человеческое моноклональное антитело к CD20 антигену, обладающее способностью ингибировать раннюю активацию В-лимфоцитов. В международном исследовании 138 больных были разделены на две группы: 59 человек, резистентных к флударабину и алемтузумабу (FA-реф.), 79 – устойчивых к флударабину (BF-реф.), и наличием противопоказаний к назначению алемтузумаба. Группа BF-реф. характеризовалась большой опухолевой массой (лимфатические узлы более 5 см). Общий процент ответа составил 58 % в первой группе и 47 % второй. Полная регрессия симптомов заболевания и улучшение общего самочувствия достигнуты в 57 % и 48 % случаев соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования и ОВ составила 5,7 и 13,7 месяцев в FA-реф. группе, и 5,9 и 15,4 месяцев в BF-реф. группе, соответственно [41]. Обинутузамаб – глико-инженерное гуманизированное моноклональное антитело II типа, которое специфически связывается с особым белком-антигеном CD20 на поверхности злокачественных В-лимфоцитов.

В открытом рандомизированном 2-этапном 3-групповом исследовании «CLL11» (III фаза) сравнивали безопасность и эффективность комбинации «обинутузамаб + хлорамбуцил» (G-Clb) с хлорамбуцилом в монорежиме (Clb; этап 1a), а также оценивали эффективность комбинации G-Clb в сравнении ритуксимаба в сочетании с Clb (R-Clb; этап 2) у пациентов с ранее не леченным ХЛЛ и, как минимум, одним сопутствующим заболеванием и (или) клиренсом креатинина < 70 мл/мин. Согласно полученным результатам на всех этапах медиана ВВП была значимо больше в группе G-Clb [22].

Всем молодым, соматически сохранным первичным больным с делецией 17p рекомендуется поиск донора для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Применение трансплантации аутологичных стволовых клеток крови не оправдало себя в связи с развитием большого числа рецидивов.

Несмотря на появление новых препаратов, пациенты с делецией (17p)/TP53 мутацией представляют группу с неблагоприятным прогнозом. Перспективным направлением в лечении больных из группы высокого риска является таргетная терапия – использование препаратов, направленных на BCR-ассоциированные киназы. К ним относятся фостаматиниб – ингибитор Syk, PCI-32765 (ибрутиниб) – ингибитор Btk, CAL-101 (идедалисиб) – ингибитор PI3K. Эти препараты демонстрируют достаточно высокую эффективность.

Характерной особенностью действия препаратов является быстрый регресс лимфоузлов в сочетании с преходящим лимфоцитозом, что, вероятно, связано с мобилизацией клеток из тканей в кровоток [12]. Согласно рекомендациям группы исследователей из Германии, при обнаружении (17p)/TP53 мутации в первой линии необходимо назначение PCI-32765 или CAL-101 в сочетании с ритуксимабом. Использование CAL-101 сопровождалось развитием большого числа инфекционных осложнений, у части больных со смертельным исходом. К настоящему моменту, в связи с участвовавшими осложнениями, часть исследований закрыты.

Согласно результатам наблюдений за пациентами, принимавших ибрутиниб в течение трёх лет, обнаружено уменьшение гематологической токсичности и количества инфекционных осложнений, при этом отмечено увеличение частоты общего ответа на терапию и длительность ремиссий [13].

В последнее время активно ведутся исследования по использованию ингибиторов белков семейства Bcl-2 (AT-101), ABT-263 (навитоксакс) и ABT-199 (венетоксакс). Первоначально перспективным казалось использование ABT-199 в монотерапии, но в дальнейшем выявили важный побочный эффект — тромбоцитопению [34]. В одном из протоколов лечения разовая доза ABT-199 у трех пациентов с резистентным ХЛЛ привела к лизису опухоли в течение 24 часов [38]. Несмотря на хорошие результаты, связанные с применением новых препаратов, их механизм действия и потенциальная выгода от их комбинации с традиционными препаратами ещё требует более тщательного изучения.

Иммунотерапия и химиотерапия усугубляют имеющуюся у больных ХЛЛ гипогаммаглобулинемию. Более того, химиотерапия приводит к подавлению всех звеньев иммунного ответа, что чревато увеличением риска развития инфекционных осложнений, существенно ограничивающих возможности проведения специфического лечения и служащих в большинстве случаев одним из звеньев танатогенеза. Прогноз для выздоровления зависит от целого ряда причин, таких как течение основного заболевания, состояние гранулоцитарного ростка кроветворения, возбудителя инфекционного заболевания, его распространенности, локализации инфекции, чувствительности возбудителя инфекционного заболевания к лекарственным препаратам, а также наличия сопутствующей патологии. В целях определения роли сопутствующей патологии в выживаемости больных германская группа по изучению лимфом провела два многоцентровых исследования, включив в них в общей сложности 555 больных ХЛЛ. Пациентов разделили на три группы в зависимости от проводимой химиотерапии: получавшие флударабин с циклофосфамидом, монотерапию флударабином, а также хлорбутин. Исследования доказали, что наиболее эффективным в качестве терапии первой линии является комбинированное применение флударабина с циклофосфамидом, а коморбидность является независимым негативным

фактором прогноза. Так, ОВ пациентов, имевших два и более сопутствующих заболевания, составила 71,7 против 90,2 месяцев в группе пациентов с одним заболеванием или отсутствием сопутствующей патологии. ВВП в первой и второй группе составила соответственно 21 % и 31,5 %. На подобное сочетание данных, а именно – низкой общей и беспрогрессивной выживаемости больных первой группы с индексом коморбидности ≥ 2 хочется обратить особое внимание, поскольку высокая частота прогрессирования ХЛЛ в данной группе связана с редуцированием доз противоопухолевых препаратов из-за сопутствующей патологии с целью минимизирования осложнений. Стремление уменьшить летальность, обусловленную лекарственной токсичностью, привело к увеличению частоты рецидивов и прогрессирования ХЛЛ, что, в конечном итоге, отразилось на общей выживаемости больных и привело к ее сокращению [21].

Таким образом, разработка алгоритмов терапии хронического лимфолейкоза должна базироваться на следующих основных позициях: во-первых, следует применять наиболее эффективные противоопухолевые режимы; во-вторых, в лечении необходимо учитывать не только цитогенетические особенности ХЛЛ, а также возраст больных и сопутствующую патологию; в-третьих, следует совершенствовать сопроводительную терапию, призванную минимизировать лекарственно-обусловленную летальность.

Список литературы

1. Бессмельцев С.С. Место и роль флударабина в терапии больных неходжкинскими лимфомами // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 24. – С. 1119-1125.
2. Волкова М. А. Клиническая онкогематология, руководство для врачей. – 2 изд. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.
3. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Руководство по гематологии. – М.: Медицина, 1985. Т.2 – 368 с.
4. Загоскина Т.П. Сравнительная оценка эффективности флударабинсодержащих режимов и иммунохимиотерапии при хроническом лимфолейкозе // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 1. – С. 35-39.
5. Никитин Е.А. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического лимфолейкоза (версия 2012) // Клиническая онкогематология. – 2013. – Т. 6, №1. – С. 99-109.
6. Стадник Е.А. Современная лекарственная терапия и прогностические факторы при хроническом лимфолейкозе. Обзор литературы и собственные данные // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 3. Приложение. – С. 41-52.

7. Badoux X.C. Cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab, and rituximab as salvage therapy for heavily pretreated patients with chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 8. – P. 2085-2093.
8. Bosch F. Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: High response rate and disease eradication // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 155-161.
9. Bosch F. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukaemia // *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 119, № 4. – P. 976-984.
10. Bosch F. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone: a new, highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 27. – P. 4578-4584.
11. Byrd J.C. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712) // *Blood*. – 2003. – Vol. 101, №1. – P. 6-14.
12. Byrd J.C. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 1 – P. 32-42.
13. Byrd J.C. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib // *Blood*. – 2015. – Vol. 125, № 16. – P. 2497-2506.
14. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials CLL. Trialists' Collaborative Group // *J. nat. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91, № 10 – P. 861-868.
15. Dewald G.W. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukemia // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 121, № 2. – P. 287-295.
16. Döhner H. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 26. – P. 1910-1916.
17. Eichhorst B. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of The CLL10 Trial, an international, randomized study of the German CLL study group (GCLLSG) // *Blood*. – 2013. – Vol. 122, № 21. – P. 526.
18. Eichhorst B. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, № 16. – P. 3382-3391.

19. Fischer M. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 26. – P. 3209-3216.
20. Foon K.A. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 4. – P. 498-503.
21. Goede V. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials // *Haematologica.* – 2014. – Vol. 99, № 6. – P. 1095-1100.
22. Goede V. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 12. – P. 1101-1110.
23. Gribben J.G. How I treat CLL up front // *Blood.* – 2010. – Vol. 115. – P. 187-197.
24. Hillmen P. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 12. – P. 1236-1241.
25. Hisada M. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2001. – Vol. 98, № 6. – P. 1979-1981.
26. Ishibe N. Clinical characteristics of familial B-CLL in the National Cancer Institute Familial Registry // *Leuk. Lymphoma.* – 2001. – Vol. 42, № 1. – 2. – P. 99-108.
27. Keating M.J. Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 1989. – Vol. 74. – P. 19-25.
28. Knauf W.U. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 26. – P. 4378-4384.
29. Kröber A. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 1410-1416.
30. Lynch J.W. Phase II study of fludarabine combined with interferon-alfa-2a followed by maintenance therapy with interferon-alfa-2a in patients with low-grade non-hodgkin's lymphoma // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 25, № 4. – P. 391-397.
31. Molica S. Infections in chronic lymphocytic leukemia: risks factors and impact on survival and treatment // *Leuk. Lymphoma.* – 1994. – Vol. 13, № 3-4. – P. 203-214.
32. Opezzo P. The LPL/ADAM29 expression ratio is a novel prognosis indicator in chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – P. 650-657.
33. Rai K.R. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, № 18. – P. 3891-3897.

34. Roberts A.W. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: Results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.30, № 5. – P.488-496.
35. Seiffert M. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia // *Leuk. Lymphoma.* – 2012. – Vol. 53. – P. 1023-1031.
36. Schöllkopf C. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia // *Int. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 121, № 1. – P. 151-156.
37. Shustik C. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation // *J. of hematology and oncology.* – 1988. – Vol. 6, № 1. – P. 7-12.
38. Souers A.J. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets // *Nat. Med.* – 2013. – Vol.19, № 2. – P. 202-208.
39. Thunberg U. CD38 expression is a poor predictor for VH gene mutational status and prognosis in chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2001. – Vol. 97. – P. 1892-1894.
40. Thurmes P. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia // *Leuk. Lymphoma.* – 2008. – Vol. 49, № 1. – P. 49-56.
41. Wierda W.G. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 10. – P. 1749-1755.
42. Yuille M.R. Familial chronic lymphocytic leukaemia: a survey and review of published studies // *Br. J. Haematol.* – 2000. – Vol. 109, № 4. – P. 794-799.