

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Факторы, влияющие на течение и исход хронического лимфолейкоза по данным гематологических стационаров Красноярского края

В.И. Бахтина^{1,2}, И.В. Демко², А.Н. Наркевич², Д.С. Гушчин³

¹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», ул. Партизана Железняка, д. 3, Красноярск, Российская Федерация, 660022

² ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

³ КГБУЗ «Норильская межрайонная больница № 1», Солнечный пр-д, д. 7а, Норильск, Российская Федерация, 663300

Factors Affecting Course and Outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia: Data from Hematological Hospitals of Krasnoyarsk Region

VI Bakhtina^{1,2}, IV Demko², AN Narkevich², DS Gushchin³

¹ Regional Clinical Hospital, 3a Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

² Professor VF Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

³ Norilsk Inter-District Hospital No. 1, Solnechny pr-d, 7a Norilsk, Russian Federation, 663300

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — гетерогенное по клиническим проявлениям и биологическим особенностям заболевание. Ко времени первичной диагностики опухоли почти 70 % больных старше 65 лет, большинство из них имеют несколько сопутствующих заболеваний. Цель работы — выявить факторы, влияющие на выживаемость, причины летальности у пациентов с ХЛЛ, по данным гематологических стационаров Красноярского края.

Методы. Для выявления наиболее значимых факторов, влияющих на течение и исход ХЛЛ, проведен ретроспективный анализ данных пациентов, умерших в гематологических стационарах Красноярского края. В течение 6 лет зарегистрировано 45 случаев с летальным исходом. Все пациенты наблюдались у гематолога от времени установления диагноза до летального исхода.

Результаты. Показатели выживаемости общей и без прогрессирования определялись в первую очередь выбором и эффективностью терапии первой линии. Прогрессирование основного заболевания и инфекционные осложнения служили основной причиной летального исхода при ХЛЛ.

Заключение. Большинство больных в качестве терапии первой линии получали неадекватное лечение. Анализ сопутствующих заболеваний демонстрирует возможность проведения таким больным более эффективной противоопухолевой терапии, позволяющей добиться длительных полных ремиссий.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, онкогематологические заболевания, сопутствующие заболевания, выживаемость, лечение.

Получено: 16 мая 2016 г.

Принято в печать: 17 июня 2016 г.

ABSTRACT

Background & Aims. B-cellular chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a disease with heterogeneous clinical manifestations and biological characteristics. The age of 70 % of patients is more than 65 years by the date of the diagnosis; most of them have several comorbidities. The aim of the study is to identify factors affecting the survival, as well as to determine causes of mortality in CLL patients (according to data from hematological hospitals of Krasnoyarsk Region).

Methods. In order to identify the most significant factors affecting the course and the outcome of CLL, a retrospective analysis of data on patients who died in hematological hospitals was carried out. 45 cases with the lethal outcome were registered within six years. All patients were under hematologist's supervision after diagnosing the disease, and they were followed throughout the treatment period up to the lethal outcome.

Results. The overall and progression-free survival depended, first of all, on the type of the first line therapy and its efficacy. The progression of the underlying disease and infectious complications became the main reason of the lethal outcome in CLL patients.

Conclusion. Most patients received ineffective treatment as first line therapy. The analysis of the comorbidities showed that a more effective chemotherapy could be performed with achievement of longer complete remissions.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, oncohematological diseases, comorbidities, survival, treatment.

Received: May 16, 2016

Accepted: June 17, 2016

Для переписки: Варвара Ивановна Бахтина, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022; тел. +7(923)357-57-77; e-mail: doctor.gem@mail.ru

Для цитирования: Бахтина В.И., Демко И.В., Наркевич А.Н., Гушин Д.С. Факторы, влияющие на течение и исход хронического лимфолейкоза по данным гематологических стационаров Красноярского края. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):413–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-413-419

For correspondence: Varvara Ivanovna Bakhtina, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Tel: +7(923)357-57-77; e-mail: doctor.gem@mail.ru

For citation: Bakhtina VI, Demko IV, Narkevich AN, Gushchin DS. Factors Affecting Course and Outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia: Data from Hematological Hospitals of Krasnoyarsk Region. Clinical oncology. 2016;9(4):413–9 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-413-419

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) остается неизлечимой злокачественной опухолью. ХЛЛ чаще страдают люди пожилого возраста. Ко времени диагностики заболевания средний возраст составляет 72 года. Почти 70 % больных старше 65 лет, большинство из них имеют несколько сопутствующих заболеваний [1]. Это особенно важно учитывать, когда после противоопухолевого лечения развиваются различные осложнения с одновременным обострением хронических заболеваний. Инфекционные осложнения являются основной причиной смерти больных ХЛЛ. Смертность от инфекций при ХЛЛ составляет 30–50 % всех случаев с летальным исходом [2, 3].

Данные литературы наглядно демонстрируют влияние сопутствующих заболеваний на показатели выживаемости у пациентов с солидными опухолями и онкогематологическими заболеваниями [4–10].

Возраст является независимым предиктором, влияющим на выживаемость [11]. При ХЛЛ часто выбор терапии определяется не биологической характеристикой опухоли, а в большей мере возрастом, числом и тяжестью сопутствующих заболеваний.

Существует множество шкал для оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний. Более всего апробирована в клинических исследованиях шкала кумулятивного индекса коморбидности (КИК) [12, 13]. Эта шкала не учитывает возраст пациента, она основана на оценке 14 систем, в каждой из которых установлено 5 степеней тяжести. Коэффициент КИК представляет собой общую сумму баллов. Шкала создавалась с целью оценить, в какой мере сопутствующие заболевания влияют на течение основного. В системе КИК учитывается множество заболеваний, которые не оказывают существенного влияния на выживаемость и частоту осложнений.

Другим общепризнанным методом оценки сопутствующих заболеваний в гематологии является индекс коморбидности M.E. Charlson [14]. При создании индекса Charlson учитывались болезни, влияющие на смертность в течение первого года наблюдения. При его расчетах суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется 1 балл на каждые 10 лет жизни при возрасте пациента старше 40 лет.

Длительное время «золотым стандартом» терапии ХЛЛ остается программа, предполагающая использование флударабина, циклофосфамида, ритуксимаба (RFC) [15–17]. Несмотря на высокую эффективность режимов с флударабином, их главным недостатком являются инфекционные осложнения и миелотоксичность [18].

С целью уменьшить токсичность приходится редуцировать дозы препаратов или назначать противоопухо-

левые средства, обладающие меньшей эффективностью, но приемлемым профилем токсичности. Это приводит к ухудшению результатов лечения и сокращению продолжительности жизни пациентов [19–21].

Цель настоящего исследования — выявить факторы, влияющие на выживаемость, причины летальности у пациентов с ХЛЛ, по данным гематологических стационаров Красноярского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование включены пациенты, получавшие лечение в гематологических стационарах Красноярского края в период с января 2008 г. по декабрь 2014 г. Число летальных исходов составило 45. Ретроспективный анализ проведен на основании данных амбулаторных карт, историй болезней, протоколов патологоанатомических исследований. Анализ осуществлялся в два этапа. На первом этапе пациенты были разделены на две группы. Группу А составили больные среднего возраста (< 60 лет), а группу В — пожилые пациенты (≥ 60 лет). На втором этапе пациенты повторно разделены на две группы в зависимости от ответа на терапию: 1-я группа — больные, у которых достигнута ремиссия после первого курса противоопухолевого лечения, 2-я группа — ремиссия не достигнута после первой линии терапии. Оценивали степень тяжести заболевания, наличие сопутствующей патологии, эффективность лечения, а также время и причину смерти.

Диагноз ХЛЛ устанавливали при наличии лейкоцитоза в крови за счет зрелых лимфоцитов, коэкспрессирующих CD19, CD5, CD23. Сопутствующую патологию фиксировал лечащий врач в истории болезни. Оценка степени тяжести заболевания, назначение поддерживающей терапии проводились совместно с врачами смежных специальностей.

Выбор программы противоопухолевого лечения осуществлялся лечащим врачом.

Оценку сопутствующих заболеваний проводили с помощью двух наиболее часто используемых в гематологии и онкологии шкал: индекс коморбидности Charlson и КИК.

Оценка эффективности терапии основывалась на физикальных данных и результатах анализов крови, выполняемых перед каждым следующим курсом. Вариантами оценки эффективности терапии были полная ремиссия (ПР), частичная ремиссия (ЧР), стабилизация заболевания, прогрессирование.

Причина смерти была определена лечащим врачом на основании имеющейся информации о заболевании, а в случае проведения секции — по результатам протоколов патологоанатомических заключений.

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics

Таблица 1. Характеристика пациентов с хроническим лимфолейкозом

Показатель	Группа А (n = 23)	Группа В (n = 22)
	Число пациентов, n (± ОШ)	
Медиана (диапазон) возраста, лет	52 (46–59)	65 (60–82)
Пол		
Мужчины	17 (37,8 ± 7,2 %)	12 (26,7 ± 6,6 %)
Женщины	6 (13,3 ± 5,0 %)	10 (22,2 ± 6,2 %)
Стадия заболевания (классификация J. Binet)		
А	4 (8,9 ± 4,2 %)	3 (6,7 ± 3,7 %)
В	13 (28,9 ± 6,8 %)	10 (22,2 ± 6,2 %)
С	6 (13,3 ± 5,0 %)	9 (20,0 ± 5,9 %)
Индекс коморбидности Charlson		
0–2 балла	14 (31,1 ± 6,9 %)	2 (4,4 ± 3,1 %)
3–4 балла	9 (20,0 ± 5,9 %)	12 (26,7 ± 6,6 %)
≥ 5 баллов	0	8 (17,8 ± 5,7 %)
КИК		
0 баллов	3 (6,7 ± 3,7 %)	0
1 балл	0	0
2 балла	3 (6,7 ± 3,7 %)	1 (2,2 ± 2,2 %)
3 балла	1 (2,2 ± 2,2 %)	3 (6,7 ± 3,7 %)
4 балла	2 (4,4 ± 3,1 %)	2 (4,4 ± 3,1 %)
5 баллов	4 (8,9 ± 4,2 %)	3 (6,7 ± 3,7 %)
≥ 6 баллов	10 (22,2 ± 6,2 %)	13 (28,9 ± 6,8 %)

v.19. Проверка количественных данных на подчинение закону нормального распределения выполнялась с использованием критерия Шапиро—Уилка. В связи с тем, что все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, они представлены в виде медианы (диапазона). Все качественные данные представлены в виде доли и ошибки доли (± ОШ).

Точкой отсчета при анализе выживаемости была выбрана дата диагностики ХЛЛ. Завершенным исходом считалась смерть больного независимо от ее причины. Оценка общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), бессобытийной выживаемости (БСВ) в различных группах была проведена с использованием метода Каплана—Мейера. Значения показателей выживаемости представлены в виде медианы и стандартной ошибки (Me ± m). Различия медианы выживаемости в группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана выживаемости во всей когорте включенных в исследование больных составила 33 мес. (диапазон

Таблица 2. Терапия первой линии у пациентов с хроническим лимфолейкозом

Метод лекарственного лечения	Группа А (n = 23; < 60 лет)	Группа В (n = 22; ≥ 60 лет)
	Число пациентов, n (± ОШ)	
FC	2 (4,44 ± 3,1 %)	1 (2,22 ± 2,2 %)
RFC	3 (6,67 ± 3,7 %)	2 (4,44 ± 3,1 %)
СОР	6 (13,34 ± 5,0 %)	3 (6,67 ± 3,7 %)
РСНОР	5 (11,11 ± 4,68 %)	1 (2,22 ± 2,2 %)
Хлорамбуцил	5 (11,11 ± 4,68 %)	13 (28,9 ± 6,8 %)
Циклофосфамид	1 (2,22 ± 2,2 %)	1 (2,22 ± 2,2 %)
Без терапии*	1 (2,22 ± 2,2 %)	1 (2,22 ± 2,2 %)

* 2 пациентам терапия не проводилась в связи с тяжестью состояния.

0–135 мес.), в группе А — 48 мес. (диапазон 0–135 мес.), в группе В — 19 мес. (диапазон 0–67 мес.). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В качестве терапии первой линии в группах использовались различные режимы противоопухолевого лечения при разных стадиях заболевания. Варианты противоопухолевого лечения представлены в табл. 2.

В качестве терапии первой линии в обеих группах большинство пациентов ($n = 18$; ОШ $40,0 \pm 4,68$ %) получали хлорамбуцил.

Противоопухолевый ответ, соответствующий критериям ПР и ЧР, получен у 14 из 45 больных. ПР достигнута только у 4 больных (3 из них моложе 60 лет). При терапии RFC у 3 больных получена ПР: 2 — из группы А, 1 — из группы В. На фоне терапии РСНОР лишь у 1 больного старше 60 лет достигнута ПР. У 10 пациентов констатирована ЧР (9 из них оказались из группы А). Эффект в виде ЧР получен при разных курсах противоопухолевого лечения. Сводные данные непосредственных результатов терапии первой линии представлены в табл. 3.

Стабилизация и прогрессирование зарегистрированы у 29 человек, большинство из них получали терапию хлорамбуцилом. Терапия не проводилась 2 пациентам. Они были сразу госпитализированы в реанимационное отделение стационара.

Интервал между курсами соблюдался у 30 пациентов ($69,7 \pm 7,0$ %) из числа получавших терапию. Инфекционные осложнения были основной причиной несоблюдения межкурсовых интервалов. Всего было зарегистрировано 9 случаев ($20,9 \pm 7,0$ %) тяжелых инфекций (6 — бактериальные, 2 — вирусные и 1 — неуточненная). Лечение инфекционных осложнений практически у всех больных осуществлялось в терапевтических отделениях по месту жительства больных.

Таблица 3. Непосредственные результаты первой линии терапии хронического лимфолейкоза

Режим	Группа А (n = 22)				Группа В (n = 21)			
	Число пациентов, n (± ОШ)							
	ПР	ЧР	СЗ	ПЗ	ПР	ЧР	СЗ	ПЗ
FC	0	2 (4,6 ± 3,2 %)	0	0	0	0	0	1 (2,3 ± 2,3 %)
RFC	2 (4,6 ± 3,2 %)	1 (2,3 ± 2,3 %)	0	0	1 (2,3 ± 2,3 %)	0	0	1 (2,3 ± 2,3 %)
СОР	0	2 (4,6 ± 3,2 %)	1 (2,3 ± 2,3 %)	3 (7,0 ± 3,9 %)	0	0	0	3 (7,0 ± 3,9 %)
РСНОР	1 (2,3 ± 2,3 %)	2 (4,6 ± 3,2 %)	1 (2,3 ± 2,3 %)	1 (2,3 ± 2,3 %)	0	1 (2,3 ± 2,3 %)	0	0
Хлорамбуцил	0	2 (4,6 ± 3,2 %)	3 (7,0 ± 3,9 %)	0	0	0	9 (20,9 ± 6,2 %)	4 (9,3 ± 4,4 %)
Циклофосфамид	0	0	1 (2,3 ± 2,3 %)	0	0	0	1 (2,3 ± 2,3 %)	0

ПЗ — прогрессирование заболевания; СЗ — стабилизация заболевания.

Таблица 4. Сопутствующие заболевания у пациентов с хроническим лимфолейкозом, шкала КИК

Сопутствующее заболевание	Абс.	%	ОШ
Сосуды	21	46,7	± 7,4
Артериальная гипертензия	21	46,7	± 7,4
Сердце	11	24,4	± 6,4
Стенокардия, кардиалгия	9	20,0	± 5,9
Недостаточность кровообращения	7	15,6	± 5,4
Перенесенный инфаркт миокарда	3	6,7	± 3,7
Нарушение ритма и проводимости	3	6,7	± 3,7
Дыхательная система	16	35,6	± 7,1
Рецидивирующий бронхит	9	20,0	± 5,9
Пневмония, потребовавшая госпитализации	2	4,4	± 3,1
Бронхиальная астма	1	2,2	± 2,2
Пневмосклероз после > 2 перенесенных пневмоний/ туберкулеза	1	2,2	± 2,2
Стаж курения 10–20 пачка-лет	4	8,9	± 4,2
Стаж курения 20 пачка-лет	8	17,8	± 5,7
Стаж курения 20–40 пачка-лет	3	6,7	± 3,7
Зрение, слух	3	6,7	± 3,7
Существенное снижение зрения, вызванное кровоизлиянием в сетчатку	1	2,2	± 2,2
Хронический гайморит/этмоидит	2	4,4	± 3,1
Верхний отдел ЖКТ	10	22,2	± 6,2
Язвенная болезнь	5	11,1	± 4,7
Хронический гастрит, подтвержденный гастроскопией	4	8,9	± 4,2
Рак желудка, гастрэктомия	1	2,2	± 2,2
Нижний отдел ЖКТ	3	6,7	± 3,7
Хронический колит	1	2,2	± 2,2
Кишечная непроходимость	1	2,2	± 2,2
Активный геморрой	1	2,2	± 2,2
Печень (включая билиарное и панкреатическое дерево)	17	37,8	± 7,2
Желчнокаменная болезнь	8	17,8	± 5,7
Холецистэктомия	4	8,9	± 4,2
Панкреатит	2	4,4	± 3,1
Хронический холецистит	2	4,4	± 3,1
Гепатит В	1	2,2	± 2,2
Почки и мочевые пути	5	11,1	± 4,7
Мочекаменная болезнь	3	6,7	± 3,7
Хроническая почечная недостаточность	2	4,4	± 3,1
Мочеполовая система	11	24,4	± 6,4
Аденома простаты	6	13,3	± 5,1
Гистерэктомия	4	8,9	± 4,2
Хронический цистит	1	2,2	± 2,2
Скелетно-мышечная система, кожные покровы	2	4,4	± 3,1
Остеомиелит	1	2,2	± 2,2
Остеопороз	1	2,2	± 2,2
Неврологические заболевания	1	2,2	± 2,2
Ишемический инсульт без значимых неврологических последствий	1	2,2	± 2,2
Эндокринная система, метаболизм	24	53,3	± 7,4
Ожирение	15	33,3	± 7,0
Сахарный диабет	6	13,3	± 5,1
Гипотиреоз	3	6,7	± 3,7

Исследование сопутствующих заболеваний

При оценке по шкале КИК медиана баллов составила 6 (диапазон 0–12 баллов). Из всей когорты больных 21 человек (46,7 ± 7,4 %) имел по крайней мере одно сопутствующее заболевание III степени тяжести

Таблица 5. Сопутствующие заболевания у пациентов с хроническим лимфолейкозом, шкала М.Е. Charlson

Сопутствующее заболевание	Абс.	%	ОШ
Инфаркт миокарда (в последние 5 лет)	3	6,67	± 3,72
Застойная сердечная недостаточность	8	17,78	± 5,7
Цереброваскулярная болезнь	1	2,22	± 2,20
Хроническая обструктивная болезнь легких	5	11,11	± 4,68
Язвенная болезнь	5	11,11	± 4,68
Цирроз печени без портальной гипертензии, хронический гепатит	2	4,44	± 3,07
Сахарный диабет (без осложнений)	4	8,89	± 4,24
Сахарный диабет с поражением органов	1	2,22	± 2,20
Почечная недостаточность	3	6,67	± 3,72

по критериям КИК. Большинство пациентов из группы А имели сумму баллов менее 6, только у 10 человек (22,2 ± 6,2 %) было 6 баллов и более. В группе В 13 пациентов (28,89 ± 6,8 %) имели сумму баллов 6 и более и лишь 9 больных — менее 6 баллов. Данные по сопутствующей патологии представлены в табл. 4.

Наиболее распространенным заболеванием была артериальная гипертензия ($n = 21$; 6,7 ± 7,44 %), ожирением страдало 15 больных (33,3 ± 7,0 %), у 9 пациентов (20,0 ± 5,9 %) наблюдался рецидивирующий бронхит.

Медиана индекса коморбидности Charlson составила 3 балла (диапазон 0–6 баллов). В группе А все пациенты имели сумму баллов не более 4, в группе В 8 человек (17,8 ± 5,7 %) имели более 4 баллов. Сопутствующие заболевания у пациентов с ХЛЛ согласно шкале Charlson представлены в табл. 5.

Наиболее часто в качестве сопутствующей патологии встречалась застойная сердечная недостаточность — у 8 человек (17,8 ± 5,7 %).

Медиана ОВ всех больных, включенных в исследование, составила 26 ± 6 мес. (рис. 1). Медиана БСВ и ВБП во всей когорте больных оказалась одинаковой и составила 4,0 ± 0,7 мес. (рис. 2 и 3).

Наиболее значимым показателем, влияющим на выживаемость, оказался ответ на терапию первой линии. С этой целью пациенты были разделены на 1-ю и 2-ю группы. В 1-й группе после первой линии терапии достигнута ПР или ЧР, медиана ОВ составила 43,0 ± 15,9 мес. Во 2-й группе, когда при первой линии терапии ПР или ЧР не достигнута, медиана ОВ была 20,0 ± 6,1 мес. ($p = 0,026$). В 1-й группе ВБП составила 19,0 ± 4,9 мес., во 2-й группе — 4,0 ± 0,6 мес. ($p = 0,006$); медиана БСВ — 17 ± 3,7 и 4,0 ± 0,6 мес. в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,003$) (рис. 4–6).

В группе с ПР/ЧР только 2 из 14 пациентов были старше 60 лет.

При изучении влияния сопутствующих заболеваний на выживаемость взаимосвязи не выявлено. Отсутствие отрицательного влияния сопутствующих заболеваний согласно шкале КИК на ОВ ($p = 0,109$), БСВ ($p = 0,068$) и ВБП ($p = 0,118$) было статистически незначимо. Также отмечено статистически незначимое влияние сопутствующих заболеваний на выживаемость согласно индексу Charlson: ОВ ($p = 0,102$), БСВ ($p = 0,655$), ВБП ($p = 0,886$).

Анализ летальности

Показания к экстренной госпитализации в стационар были у 28 (62,22 %) человек. Состояние этих больных

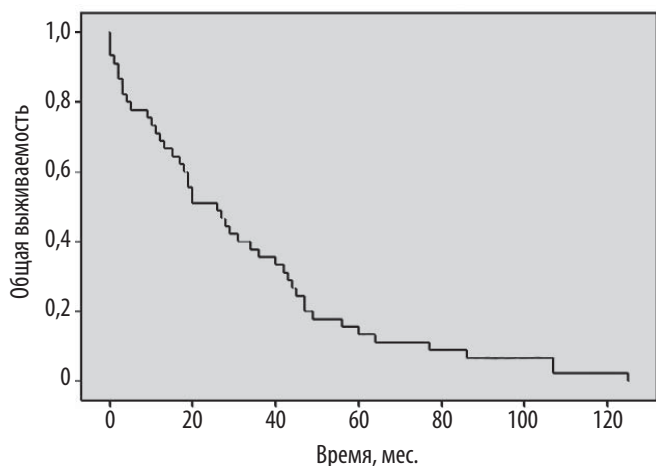


Рис. 1. Общая выживаемость больных хроническим лимфолейкозом, включенных в исследование ($n = 45$) (медиана 26 мес.)

Fig. 1. The overall survival rates of CLL patients enrolled in the study ($n = 45$) (median: 26 months)

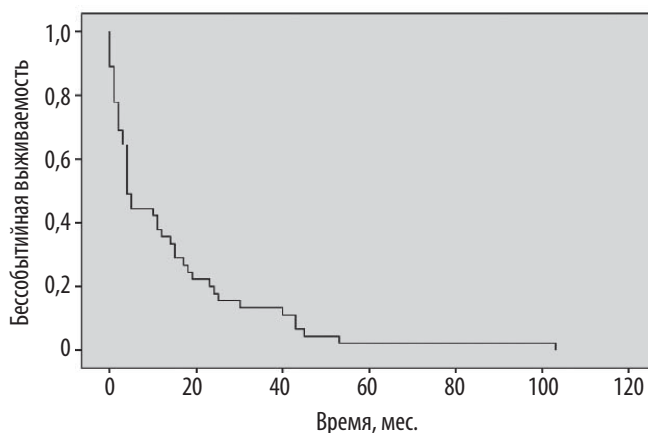


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость больных хроническим лимфолейкозом, включенных в исследование ($n = 45$) (медиана 4 мес.)

Fig. 2. The event-free survival rates of CLL patients enrolled in the study ($n = 45$) (median: 4 months)

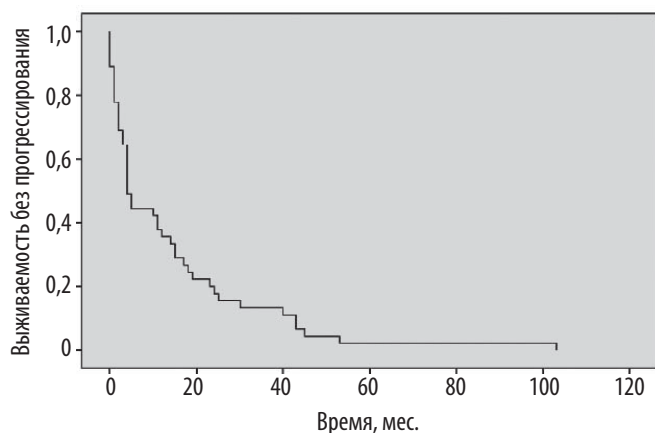


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования больных хроническим лимфолейкозом, включенных в исследование ($n = 45$) (медиана 4 мес.)

Fig. 3. The progression-free survival rates of CLL patients enrolled in the study ($n = 45$) (median: 4 months)

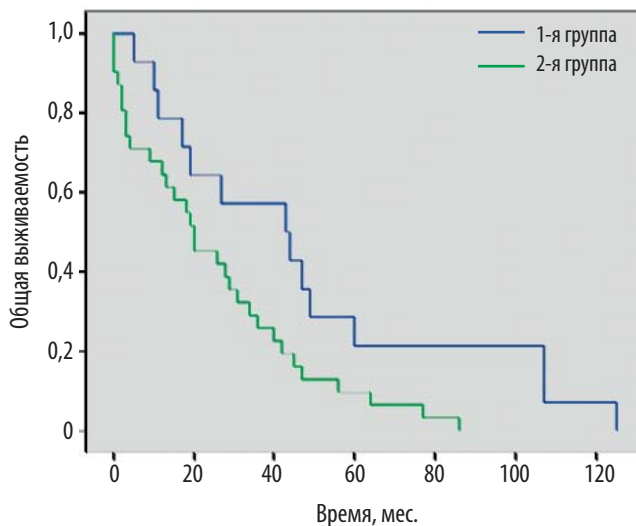


Рис. 4. Общая выживаемость больных хроническим лимфолейкозом в группах с различным ответом на терапию первой линии ($n = 45$; $p = 0,026$)

Fig. 4. The overall survival rates of CLL patients in groups with various responses to the first line therapy ($n = 45$; $p = 0.026$)

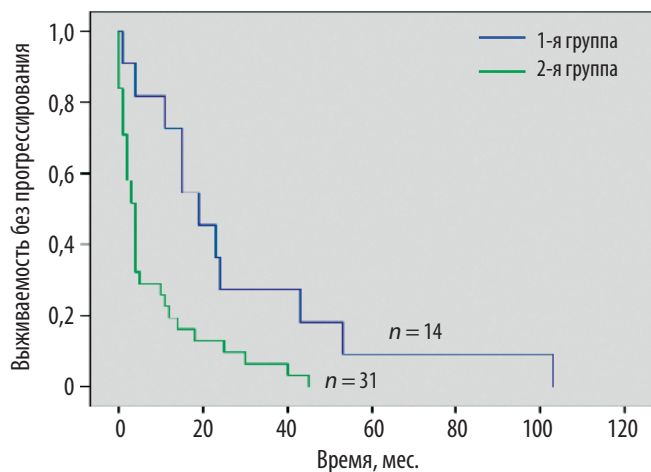


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования больных хроническим лимфолейкозом в группах с различным ответом на терапию первой линии ($n = 45$; $p = 0,006$)

Fig. 5. The progression-free survival rates of CLL patients in groups with various responses to the first line therapy ($n = 45$; $p = 0.006$)

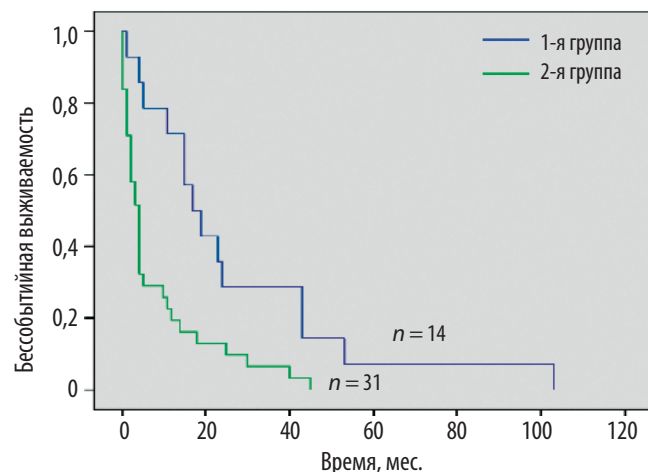


Рис. 6. Бессобытийная выживаемость больных хроническим лимфолейкозом в группах с различным ответом на терапию первой линии ($n = 45$; $p = 0,003$)

Fig. 6. The event-free survival rates of CLL patients in groups with various responses to the first line therapy ($n = 45$; $p = 0.003$)

оценивалось как тяжелое и очень тяжелое. Из приемного покоя в отделение реанимации вскоре после госпитализации было переведено 5 (11,11 %) пациентов. Причиной экстренной госпитализации у 15 (33,33 %) человек стали проявления прогрессирования ХЛЛ (выраженный анемический синдром, геморрагический синдром, тяжелый интоксикационный синдром, гиперпластический синдром, нарушение функции органов и систем). У 11 (24,44 %) пациентов причиной экстренной госпитализации были инфекционные осложнения. В связи с развитием острого нарушения мозгового кровообращения 1 (2,22 %) пациентка поступила сразу в отделение реанимации. Пациенты, госпитализированные в плановом порядке ($n = 17$; 37,78 %), имели признаки прогрессирования заболевания.

Из 32 (71,11 %) больных, поступивших в стационар, причиной госпитализации которых было прогрессирование ХЛЛ, провести противоопухолевое лечение удалось 18 (40 %). Остальным 14 пациентам тяжесть состояния не позволила начать противоопухолевое лечение.

Средняя длительность пребывания в стационаре после последней госпитализации составила 12,3 дня. Из них в отделении гематологии средний койко-день составил 10, в отделении реанимации — 2,3.

Инфекционные осложнения в последнюю госпитализацию были зарегистрированы у 28 (62,22 %) пациентов. Наиболее часто диагностировалась пневмония — у 27 (60 %) больных, в 3 случаях (6,67 %) доказана ее вирусная этиология. Патологоанатомическое исследование было выполнено в 36 случаях (80 ± 3 %). Совпадение по основному диагнозу наблюдалось у 32 ($88,9 \pm 5,2$ %) больных, по осложнениям — у 31 ($86,1 \pm 5,8$ %), по непосредственной причине смерти — у 30 ($83,3 \pm 6,2$ %). Наиболее частой непосредственной причиной смерти было прогрессирование основного заболевания — у 17 пациентов ($37,78 \pm 7,2$ %). Смерть от инфекционных осложнений была зарегистрирована у 16 больных ($35,56 \pm 7,1$ %). Медиана возраста умерших в стационаре составила 61 год (диапазон 49–83 года), средний возраст — 62,7 года.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании не было критериев включения и исключения. Истории болезней пациентов, умерших в стационаре в течение 6 лет, подвергнуты ретроспективному анализу.

Пациенты с ХЛЛ — пожилые люди. Терапию, особенно первой линии, следует назначать с учетом не паспортного, а биологического возраста. Выбор терапии первой и последующих линий во многом определяет дальнейшую судьбу пациента.

Благодаря Федеральной программе стали доступны высокоэффективные препараты, позволяющие добиться стойких ПР. Пациенты, проживающие как в крупных городах, так и в отдаленных регионах, могут получать одно и то же лечение.

Согласно нашим результатам, значительная часть больных в качестве терапии первой линии получала малоэффективное лечение. Анализ сопутствующих заболеваний показал возможность проведения этим больным более эффективной химиотерапии, позволяющей добиться длительных ПР. Статистически значимой связи между сопутствующими заболеваниями и выживаемостью в нашем исследовании не установлено ($p > 0,05$).

Инфекционные осложнения и прогрессирование основного заболевания являются основной причиной смерти больных ХЛЛ. В 1 случае пациентка с впервые установленным диагнозом ХЛЛ умерла из-за сердечно-сосудистой недостаточности. В другом наблюдении причиной смерти пациента стало кровотечение.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена зависимость медианы ОВ, ВБП и БСВ от непосредственных результатов терапии первой линии.
2. Увеличение медианы ОВ и ВБП было статистически значимо у больных моложе 60 лет с ремиссией после терапии первой линии.
3. Отсутствие отрицательного влияния сопутствующих заболеваний на ОВ и ВБП статистически незначимо из-за малого числа наблюдений.
4. По данным настоящего анализа, возраст умерших пациентов оказался меньше в сравнении с данными литературы.
5. У пациентов с отсутствием ремиссии летальный исход может быть обусловлен наиболее часто прогрессированием ХЛЛ и инфекционными осложнениями.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность коллективу гематологического отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», коллективу отделения гематологии и химиотерапии КГБУЗ «Краевая клиническая больница», личную признательность сотрудникам КГБУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро» В.А. Хоржевскому и С.В. Гаппоеву за помощь в подготовке материалов статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood*. 2010;115(2):187–97. doi: 10.1182/blood-2009-08-207126.
2. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian H, et al. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood*. 1987;69(3):929–36.
3. Molica S. Infections in chronic lymphocytic leukemia: risks factors and impact on survival and treatment. *Leuk Lymphoma*. 1994;13(3–4):203–14. doi: 10.3109/10428199409056283.
4. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1335–41. doi: 10.1200/jco.2010.31.2330.

5. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007;109(7):1376–83. doi: 10.1002/cncr.22537.
6. Kos FT, Yazici O, Civelek B, et al. Evaluation of the effect of comorbidity on survival in pancreatic cancer by using "Charlson Comorbidity Index" and "Cumulative Illness Rating Scale". *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126(1–2):36–41. doi: 10.1007/s00508-013-0453-9.
7. Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2009;94(5):602–6. doi: 10.3324/haematol.2009.005702.
8. Wang S, Wong ML, Hamilton N, et al. Impact of age and comorbidity on non-small-cell lung cancer treatment in older veterans. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1447–55. doi: 10.1200/jco.2011.39.5269.
9. Strati P, Chaffe K, Achenbach S, et al. Comorbidity and cause of death in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Cancer Res*. 2015;75(15): Abstract 5267. doi: 10.1158/1538-7445.am2015-5267.
10. Goede V, Paula Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014;99(6):1095–100. doi: 10.3324/haematol.2013.096792.
11. Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):49–56. doi: 10.1080/10428190701724785.
12. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(5):622–6. doi: 10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x.
13. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164–74. doi: 10.1016/S0140-6736.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
15. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med*. 1998;129(7):559–66. doi: 10.7326/0003-4819-129-7-199810010-00010.
16. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood*. 2011;117(11):3016–24. doi: 10.1182/blood-2010-08-304683.
17. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230–9. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61125-8.
18. Bouvet E, Borel C, Oberic L, et al. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2013;98(1):65–70. doi: 10.3324/haematol.2012.070755.
19. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41(3):237–48. doi: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.
20. Parmlee PA, Thuras PD, Katz IR, et al. Validation of Cumulative Index Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(2):130–7. doi: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb06377.x.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

