

Емелина Е. И.¹, Гендлин Г. Е.¹, Никитин И. Г.¹, Поддубная И. В.², Юдин А. А.¹, Дмитриева Е. А.³

¹ – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1,

² – Российская Медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО), 123242, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1,

³ – ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина

Департамента здравоохранения города Москвы», 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

ЗНАЧЕНИЕ КОМОРБИДНОСТИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коморбидность, полиморбидность, хронический лимфолейкоз, ретроспективное исследование, собственное исследование

Ссылка для цитирования: Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г., Поддубная И. В., Юдин А. А., Дмитриева Е. А. Значение коморбидности для больных хроническим лимфолейкозом. *Кардиология*. 2018;58(S10):51–60

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) остается неизлечимым заболеванием, при этом возраст, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний являются первостепенными в выборе лечебной тактики и определяют цели лечения. **Цель.** Оценить реальную коморбидность и полиморбидность пациентов с ХЛЛ, возможную связь заболеваний и состояний, считающихся сопутствующими, с побочными эффектами проводимого лечения. **Материалы и методы.** Работа состояла из двух разделов. В ретроспективном исследовании нами изучены данные больных ХЛЛ Регистра диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний. Кроме того, 124 больных подверглись нашему детальному обследованию и проспективному наблюдению в ходе их подготовки к новому этапу лечения ХЛЛ. **Результаты.** Изучение данных Российского регистра диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний (n=1361) показало, что в нашей стране возраст больных ХЛЛ в момент установления им диагноза в последнем десятилетии увеличился в соответствии с увеличением продолжительности жизни населения Российской Федерации, что может изменять структуру коморбидных заболеваний. Сопоставление ретроспективных и собственных данных (n=124) показало, что диагнозы сопутствующих заболеваний часто выставляются формально (p<0,0001). Это говорит о необходимости тщательного обследования больных ХЛЛ терапевтом и кардиологом. В данном исследовании при адекватной оценке кардиологического и терапевтического статуса больного ХЛЛ рассчитанные индекс Чарлсон и показатель транснозологической полиморбидности были способны определять кумулятивную выживаемость пациентов с ХЛЛ: наличие 3 и более сопутствующих заболеваний и/или индекс Чарлсон 3 и более определяли худший прогноз больных ХЛЛ. **Заключение.** Диагностика и лечение коморбидных заболеваний, имеющих у больных ХЛЛ, требуют участия врачей-специалистов разного профиля в постоянном контакте с онкогематологами.

Emelina E. I.¹, Gendlin G. E.¹, Nikitin I. G.¹, Poddubnaia I. V.², Udin A. A.¹, Dmitrieva E. A.³

¹ – Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997,

² – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya 2/1, building 1, Moscow 123242,

³ – S. P. Botkin Municipal Clinical Hospital ministry of the Moscow Healthcare Department, 2nd Botkinsky proezd 5, Moscow 125284

SIGNIFICANCE OF COMORBIDITY FOR PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

KEYWORDS: COMORBIDITY, POLYMORBIDITY, CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA, RETROSPECTIVE STUDY, OWN STUDY

For citation: Emelina E. I., Gendlin G. E., Nikitin I. G., Poddubnaia I. V., Udin A. A., Dmitrieva E. A.

Significance of comorbidity for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Kardiologiya*. 2018;58(S10):51–60

SUMMARY

Background. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) remains an incurable disease, in which the age, number and severity of comorbidities primarily determine the choice of therapeutic tactics and objectives. **Aim.** To evaluate actual comorbidity and polymorbidity in patients with CLL and a possible relationship between the diseases and comorbidities that are considered concurrent and side effects of the administered treatment. **Materials and methods.** The study consisted of two parts. In a retrospective study, we analyzed records of patients with CLL from the Registry for Diagnostics and Treatment of Lymphoproliferative Diseases. In addition, we thoroughly evaluated and prospectively followed up 124 patients in the course of their preparation to a new stage of CLL treatment. **Results.** Examining data from the Russian Registry for Diagnostics and Treatment of Lymphoproliferative Diseases (n=1361) showed that in Russia, the age of patients with newly diagnosed CLL has increased in the recent decade with the increase in life span, which might change the comorbidity structure. Comparing retrospective and our own data (n=124) showed that diagnoses of concurrent diseases are often recorded formally (p<0.0001). This suggests a need for thorough evaluation of CLL patients by therapists and cardiologists. In this study, where the cardiological and therapeutic status of CLL patients was assessed adequately, the computed Charlson index and the trans-nosological comorbidity index determined the cumulative survival of CLL patients; the presence of three or more concurrent diseases and/or Charlson index >3 suggested a poor prognosis for patients with CLL. **Conclusion.** Diagnosis and treatment of comorbidities in patients with CLL require participation of different medical specialists working in a close contact with oncohematologists.

Количество гемобластозов во всем мире ежегодно увеличивается, и наиболее распространенным вариантом среди взрослого населения является хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). Увеличение продолжительности жизни населения приводит к увеличению распространенности ХЛЛ. По данным зарубежных онкологических регистров, в возрасте старше 65 лет заболевают 70% пациентов, а 43% – старше 75 лет. То есть в практике онкогематологов, занимающихся лечением больных ХЛЛ, проблема ведения пожилого пациента является особенно актуальной [1].

Используемые в настоящее время схемы лечения ХЛЛ позволяют добиться эрадикации минимальной остаточной болезни, однако обладают сравнительно высокой токсичностью, что вызывает настороженность при выборе терапии для пожилых пациентов, то есть коморбидность оказывает существенное влияние на выбор терапии этих больных [2].

В настоящее время ХЛЛ остается неизлечимым заболеванием, при этом возраст, количество и тяжесть сопутствующих болезней являются первостепенными в выборе лечебной тактики и определяют цели лечения. Одной из важных причин ухудшения выживаемости пожилых больных является сложность в выборе терапии для лечения пациентов со сниженным соматическим статусом и клинически значимыми сопутствующими заболеваниями. Кроме того, определенную роль играет настороженно завышенная оценка ожидаемой токсичности стандартных режимов терапии ХЛЛ у некоторых пациентов преклонного возраста, приводящая к назначению менее интенсивных схем терапии. В этой связи поиск объективных критериев стратификации рисков является чрезвычайно актуальной задачей [3].

Принципиальное определение термину «коморбидность» дали Н. С. Крамер и М. van den Akker, понимая под ним сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний. Они же предложили первую классификацию коморбидности. Согласно их данным, факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут являться хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экологическая обстановка и генетическая предрасположенность [4].

В реальной клинической практике пациенты одной и той же возрастной группы представляют собой очень разнородную популяцию. Хотя преклонный возраст в целом связан со снижением функции многих органов и систем, психоэмоциональными и когнитивными нарушениями, а также ухудшением адаптационных и компенсаторных возможностей организма, значительная часть пожилых людей соматически и функционально сохранна. В то же время часть пациентов молодого возраста имеет

низкий функциональный и соматический статус. Можно также выделить промежуточную группу пациентов с относительно сохранным соматическим статусом и умеренно сниженным функциональным статусом [5].

В настоящее время экспертный консенсус заключается в том, что одним из ключевых критериев оценки состояния пожилого пациента является количество и тяжесть сопутствующих заболеваний. Считается, что в большинстве случаев пациенты старше 65 лет имеют не менее одного сопутствующего заболевания, а в возрасте старше 75 лет медиана числа сопутствующих заболеваний достигает 4,2. Примерно у 45% больных на момент установления диагноза ХЛЛ имеется, как минимум, одно клинически и прогностически значимое сопутствующее заболевание. Связь количества болезней с показателями выживаемости была показана в ряде наблюдений [6].

Необходимость использования объективных критериев оценки коморбидности привела к появлению целого ряда специализированных шкал. В настоящее время можно констатировать, что ни одна из них не является одновременно универсальной, простой и воспроизводимой в клинической практике. Среди существующих сегодня систем оценки коморбидности наиболее распространены шкала ICED и индекс коморбидности Чарлсон (Mary E. Charlson, 1987 г.). Данный индекс представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза летальности. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста [7].

Целью настоящего исследования явилась оценка реальной коморбидности и полиморбидности пациентов с ХЛЛ, возможной связи заболеваний и состояний, считающихся сопутствующими, с побочными эффектами проводимого лечения.

Материалы и методы

Работа состояла из двух разделов. В ретроспективном исследовании нами изучены данные больных ХЛЛ Регистра диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний – всего данные 1430 больных. Диагноз ХЛЛ был установлен с 1977 по 2015 г. Полные сведения о сопутствующих заболеваниях имелись у 1361 пациента с ХЛЛ (727 женщин, 634 мужчин), показатели которых вошли в нашу статистику.

Кроме того, 124 больных подверглись нашему детальному обследованию и проспективному наблюдению в ходе их подготовки к новому этапу лечения ХЛЛ. Все эти пациенты прошли тщательное клиническое обследование, ЭхоКГ, измерение офисного АД, домашнее измере-

ние АД с ведением дневников, суточное мониторирование АД (СМАД), доплерографию артерий нижних конечностей для выявления периферического атеросклероза, при необходимости суточное (Холтеровское) мониторирование ЭКГ (ХМ), тредмилметрию по протоколу Брюса. Результаты их обследования сравнивались с данными аналогичной по численности и возрастно-половому составу группы, выделенными из изученной нами ретроспективно архивной базы.

В ходе изучения коморбидности в ретроспективном и собственном исследованиях для каждого пациента были определены: основное сопутствующее заболевание, величина индекса коморбидности Чарлсон и полиморбидность. В ретроспективном анализе основным сопутствующим заболеванием при наличии нескольких состояний, имеющихся у больного ХЛЛ, считали то, которое определяет прогноз (например, в случае наличия артериальной гипертензии (АГ) 2-й стадии высокого риска и хронического гастрита, основным заболеванием считалась АГ). Если при сочетании ИБС и АГ в диагнозе фигурировал «атеросклеротический кардиосклероз» (недопустимая формулировка, не являющаяся клиническим диагнозом), основным заболеванием считали АГ, если «постинфарктный кардиосклероз», «постинфарктная аневризма ЛЖ сердца» или «стенокардия» определенного ФК, основным диагнозом становилась ИБС. Такие состояния, как инсульт или его отдаленные последствия, вторая опухоль и фибрилляция предсердий (ФП), считали основным диагнозом.

Полиморбидность понималась нами, как наличие нескольких заболеваний у одного больного [8]. В данном исследовании рассчитывался показатель трансэпидемиологической полиморбидности [9].

Состояния, являющиеся следствием самого ХЛЛ (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения, вторичный иммунодефицит, спленомегалия, вирусная и бактериальная инфекции и т.д.), не включались нами в показатели коморбидности и полиморбидности.

Методы статистического анализа. Использовали непараметрические методы оценки значимости: для сравнения 2 независимых величин использовали метод Манна-

Уитни, при сравнении 3 и более независимых величин – метод Краскелла-Уоллиса с поправкой Бонферрони в необходимых ситуациях. При изучении связи показателей использовалась корреляция Спирмена.

Для оценки выживаемости применяли кривые Каплана-Мейера с оценкой логрангового критерия и критерия Гехана-Уилкоксона.

Для анализа качественных признаков пользовались критерием Х². Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля), абсолютных чисел или процентов.

Результаты

Одним из важных факторов коморбидности считается возраст пациента, определяющий возможность наличия ассоциированных с ним заболеваний. В расчетах индекса Чарлсон на каждое десятилетие возраста больного к баллам, выражающим тяжесть сопутствующего заболевания, прибавляется от одного (после 50 лет) до четырех (при возрасте от 80 до 89 лет) баллов. В ретроспективном исследовании женщины, страдающие ХЛЛ, оказались старше мужчин: 63,0 (55,7–70,7) лет – возраст женщин, 59,9 (53,8–66,4) лет – мужчин ($p < 0,0001$).

Интересно, что медиана возраста пациентов в момент установления диагноза ХЛЛ и больных женщин, и больных мужчин повышалась в зависимости от периода диагностики. В таблице 1 приведен возраст пациентов на момент выявления ХЛЛ в различные десятилетия, полученные в ретроспективном анализе.

В нижней строке таблицы 1 даны показатели ожидаемой продолжительности жизни в нашей стране в эти периоды (<http://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>). Как видим, возраст больных в момент диагностики ХЛЛ повышается соответственно увеличению средней продолжительности предстоящей жизни в эти периоды. Поскольку за 1977–1999 гг. в исследуемой базе оказалось немного данных ($n=34$), мы сравнили показатели 2 больших периодов: 1977–2009 гг. и 2010–2015 гг. Аналогично исследованию 3 периодов времени, представленных выше, в момент выявления диагноза ХЛЛ в более ранний период времени медиана возраста пациентов в моменты

Таблица 1. Возраст больных на момент установления диагноза ХЛЛ

Период установления диагноза ХЛЛ	1977–1999 гг.	2000–2009 гг.	2010–2015 гг.	p
Возраст женщин (лет)	55,2 (52,3–62,6) n=23	61,2 (53,2–68,4) n=265	64,2 (56,8–72,2) n=439	<0,0001
Возраст мужчин (лет)	49,6 (45,4–60,2) n=11	57,6 (50,5–64,7) n=175	60,6 (54,6–67,4) n=448	<0,0001
p	0,17	0,0011	<0,0001	
Возраст всех больных ХЛЛ в регистре (лет)	54,5 (47,7–60,7) n=34	59,5 (52,6–67,3) n=440	62,3 (56,0–70,6) n=887	<0,0001
Ожидаемая продолжительность жизни в РФ (лет)	66,0–67,4	65,5–68,7	68,8–70,9	

Таблица 2. Количество наблюдений и доля больных различных возрастных групп в момент выявления ХЛЛ

Возраст и период установления диагноза ХЛЛ	Женщины, n (%)			Мужчины, n (%)		
	<50 лет	50–69 лет	70 и более	<50 лет	50–69 лет	70 и более
Возраст в момент выявления ХЛЛ						
1997–2009 гг.	45 (57,7%)	231 (51,3%)	75 (37,7%)	54 (52,9%)	154 (36,8%)	35 (30,1%)
2010–2015 гг.	33 (42,3%)	219 (48,7%)	124 (62,3%)	48 (47,1%)	264 (63,2%)	79 (69,3%)
	78	450	199	102	418	114
p	0,001			0,002		

Таблица 3. Количество основных кардиологических заболеваний у больных ХЛЛ, обследованных нами и представленных в базе данных

Источник данных	Возраст в момент выявления ХЛЛ (лет)	Женщины, n (%)	Заболевания сердечно-сосудистой системы				
			Нет, n (%)	АГ, n (%)	ИБС, n (%)	ФП, n (%)	БКС, n (%)
Данные архива (n=124)	60,6 (52,3–67,7)	44 (35,8)	24 (19,3)	26 (21,0)	17 (13,7)	0	0
Собственные данные (n=124)	60,0 (51,0–66,5)	42 (33,9)	7 (5,65)	98 (79,0)	3 (2,42)	10 (8,1)	3 (2,42)
p	0,42	0,79	0,0011	<0,001	0,0011	0,0125	0,081
			<0,0001				

Нет – сопутствующие заболевания отсутствуют, БКС – болезни клапанов сердца.

выявления ХЛЛ составила 59,8 (53,0–67,5) лет, n=594, а в более позднем периоде – 62,3 (56,2–70,7) года, n=767 (p<0,0001). В таблице 2 представлены возрастные группы пациентов, которым был установлен диагноз ХЛЛ в эти периоды времени.

Из таблицы 2 хорошо видно, что в противоположность бытующему мнению о том, что онкологические и онкогематологические заболевания молодеют, число и доля женщин и мужчин, у которых выявлен ХЛЛ в молодом возрасте, меньше в нынешнем десятилетии по сравнению с предыдущим, в то время как доля пациентов, которым диагноз установлен в пожилом возрасте, к настоящему времени увеличивается.

Наиболее частым основным сопутствующим заболеванием в анализируемой базе данных регистра пациентов с ХЛЛ оказалась АГ (n=366; 26% от общего числа больных, как основной диагноз; в 501 случае в качестве и основного, и фонового заболевания – 36,8%), различные формы ИБС в данных регистра были выявлены в 12,6% случаев (n=172). У 24,8% (n=337) больных сопутствующих заболеваний не было. Остальные заболевания в качестве основного сопутствующего имелись в небольшом количестве случаев: патология желудочно-кишечного тракта – 5,5% (n=75), болезни органов дыхания – 4,6% (n=63), СД 2 типа – 5,1% (n=69), вторая опухоль – 3,8% (n=52), ФП – 1,0% (n=14), нетяжелые заболевания почек – 1,6% (n=22).

Наиболее пожилыми оказались больные с ХЛЛ и ИБС (67,7 (61,0–73,4) лет), близкий возраст оказался у паци-

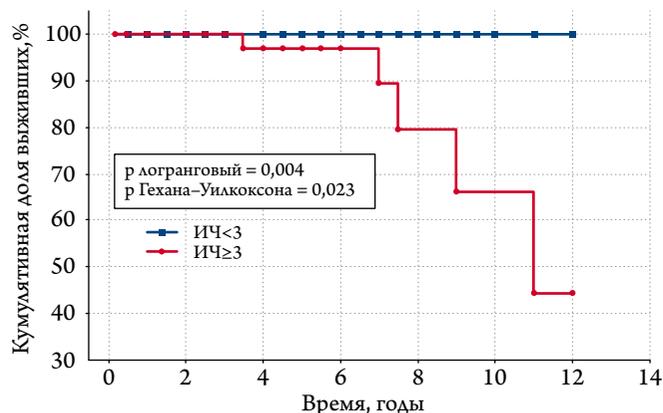
ентов с выявленными вторыми опухолями [65,1 (54,9–71,7) лет. Наиболее молодыми были пациенты с заболеванием почек [56,8 (49,5–64,1) лет], с гепатитами [57,6 (47,7–62,6) лет] и пациенты без сопутствующих заболеваний [57,6 (52,0–63,7) лет]. Возраст больных с АГ, СД и ФП был близким: 63,5 (56,8–70,6) года, 62,9 (57,3–69,0) года и 62,0 (59,4–73,2) года соответственно (p<0,0001).

Анализ базы данных также показал, что доля больных ХЛЛ без коморбидных состояний, выявленных в этом десятилетии, увеличилась почти в 2 раза в сравнении с теми, у кого лейкоз был выявлен в период с 1977 по 2009 г. (с 8,4 до 16,4%). В то же время число пациентов с АГ, ИБС, СД и т. д. мало отличалось (p=0,0004).

Индекс коморбидности Чарлсон сильно коррелировал с возрастом больных ХЛЛ, представленном в базе данных (r=0,82; n=1361, p<0,0001). Характерно, что он слабее связан с показателем полиморбидности (r=0,42; n=1361, p<0,0001), а последний слабо коррелирует с возрастом (r=0,18; n=1361, p<0,0001). Медиана значений индекса Чарлсон в ретроспективном исследовании одинакова – 2,0 (1,0–3,0) в обоих десятилетиях, но ее средняя величина больше у больных ХЛЛ, выявленном в 2010–2015 гг., чем в период 1977–2009 гг.: 1,96 (n=593) против 2,17 (n=767); p=0,029.

В изучаемой базе данных представлены показатели б1 умершего больного. К сожалению, в этой базе нет сведений о продолжительности жизни этих пациентов. Простое разделение показателей на таковые умерших и живущих на момент исследования не выявило сколь-

Рисунок 1. Выживаемость больных ХЛЛ с индексом Чарлсон больше и меньше 3

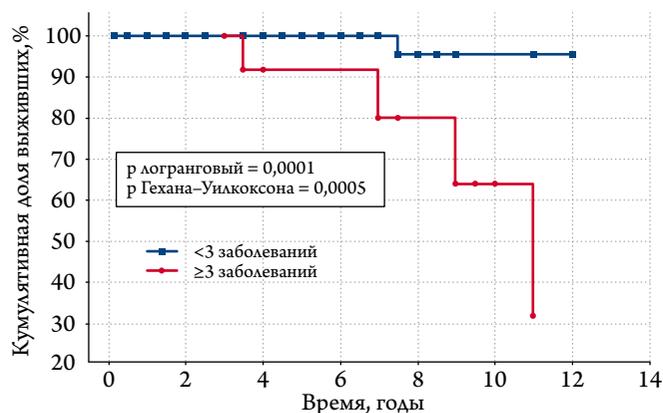


ко-нибудь значимых различий в их антропометрических данных, возрасте, величинах индекса Чарлсон, показателе полиморбидности и преобладания какого-либо сопутствующего заболевания в группе умерших.

Нам удалось выделить из исследуемой базы данные пациентов такого же возраста и полового состава с установленным диагнозом ХЛЛ в те же годы (с 1999 по 2016 гг.), что и у больных, обследованных нами. В этих двух группах пациентов нам удалось сопоставить количество сопутствующих кардиологических и других заболеваний (табл. 3).

Таким образом, в сопоставимых по возрасту, в котором был диагностирован ХЛЛ, и половому составу группах имеются высоко статистически значимые различия в выявлении ССЗ. Обращают на себя внимание значительно большее количество выявлений АГ и значительно меньшее количество, а также доля пациентов с ИБС в группе больных, обследованных нами, в сравнении с данными регистра. При этом даже при добавлении к архивным данным 124 больных выявленную АГ, в качестве фонового заболевания, ее количество и доля ($n=41, 33,1\%$) были

Рисунок 2. Выживаемость больных ХЛЛ с полиморбидностью больше и меньше 3 сопутствующих заболеваний



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



Снижает внезапную смертность на 1/3¹
Снижает количество госпитализаций²
Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.
2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010
3 - Udelson.JF. Et d., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Кулавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

существенно ниже, чем в обследованной нами группе. Кроме того, в нашей группе пациентов было 10 (8,1%) больных с ФП, в то время как по архивным данным в сопоставимой по численности и возрастно-половому составу группе таких больных не было вовсе. При этом у 10 больных с ФП и ХЛЛ нами было выявлено 4 случая с постоянной и персистирующей формами ФП, не диагностированной до этого. Важно, что у 3 больных с ФП она возникла в момент введения ритуксимаба. Способность мабтеры вызывать аритмии, в том числе ФП, известна [10].

Нами не было выявлено ни одного желудочно-кишечного заболевания, только 1 случай СД, лишь 3 случая серьезных заболеваний легких (легочные заболевания, протекающие с бронхоэктазами во всех случаях). Количество вторых опухолей было приблизительно одинаково и в группе обследованных нами пациентов, и по данным архива: 5 (4,0%) и 4 (3,2%) соответственно. Интересно, что индекс Чарлсон в изучаемых группах и показатель полиморбидности статистически значимо не различались: 2,0 (1,0–3,0) (n=124) в обеих группах, p=0,16 и 1,0 (1,0–2,0) (n=124) в обеих группах, p=0,99 соответственно.

Тем не менее индекс коморбидности Чарлсон и количество сопутствующих заболеваний (полиморбидность) даже в такой небольшой по численности обследованных нами группе больных ХЛЛ (n=124) статистически значимо влияли на их выживаемость во времени от момента диагностики (рис. 1 и 2).

Интересно, что в настоящем исследовании возраст в момент постановки диагноза не влиял на дальнейшую продолжительность жизни. Из рисунков 1 и 2 видно, что статистическая значимость воздействия полиморбидности на выживаемость больных ХЛЛ от момента постановки диагноза выше, чем индекса Чарлсон.

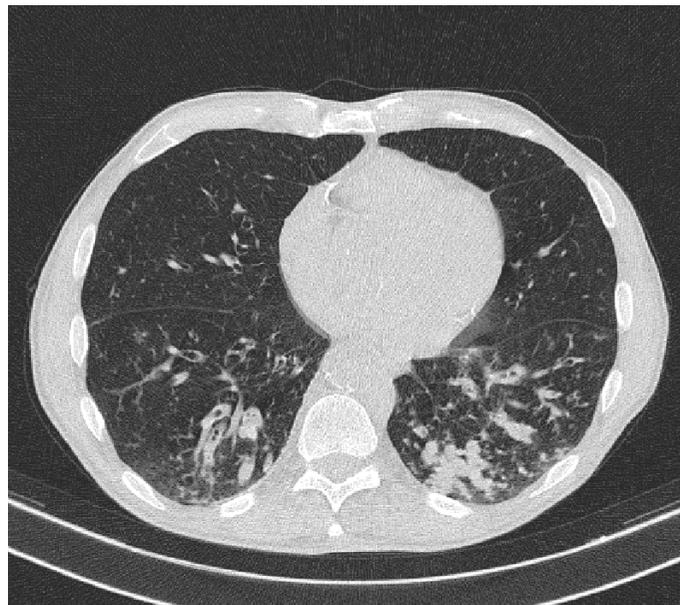
Нам представляется крайне важным различать коморбидные состояния и заболевания, возникающие, как побочное действие лечения ХЛЛ. При этом существуют возможности изменения течения ранее существовавшего заболевания и проявления токсичности, которые принимаются за сопутствующую болезнь. Для иллюстрации этого положения представляем 2 клинических случая.

Клинический пример 1.

Пациент Я., 80 лет, ХЛЛ, стадия С по J. Vinet, IV стадия по K. Rai. Спленэктомия в 2007 г. Многократные введения ритуксимаба, 6 циклов СVP (циклофосфан + винкристин + преднизолон), курсов BR (бендамустин + ритуксимаб) в 2014 г., с 2017 г. – терапия ибрутинибом.

Лекарственный токсический пневмонит (рентгенологические полиморфные признаки организующейся пневмонии, констриктивного бронхиолита) был выявлен в 2013 г. Также были выявлены очаговый пневмосклероз

Рисунок 3. Компьютерная томограмма от 13 ноября 2016 г.



Картина бронхиолита. Цилиндрические бронхоэктазы в нижних отделах легких. В клинике заболевания эпизоды лихорадки до фебрильных значений, кашель, отхождение гнойной мокроты

в S5 правого легкого, бронхоэктазы с локализацией в нижних отделах легких, контаминация *Aspergillus spp.*, хроническая рецидивирующая цитомегаловирусная инфекция. Течение легочного заболевания характеризовалось частыми обострениями с высокой температурой. До выявления ХЛЛ бронхолегочными заболеваниями не страдал.

При многосрезовой спиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки от 16.11.2017 г. картина бронхиолита, цилиндрических бронхоэктазов в нижних отделах легких (рис. 3). Функциональные легочные тесты (спирометрия) от 16.11.2017 г. без особенностей. При бронхоскопии (макроскопически) признаки деформирующего трахеобронхита, атрофического бронхита с большим количеством гнойного секрета. В лабораторном обследовании уровень галактоманнана в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) 4,626 (положительный индекс более 1), повторное исследование БАЛ – 1,640. В общем анализе крови прослеживалась тенденция к транзиторной эозинофилии более 0,7x10⁹/л.

В скрининговых биохимических тестах без особенностей. При неоднократных исследованиях отделяемого из бронхов (мокроты и БАЛ) выявлен меняющийся микробиологический пейзаж, выявлена репликативная активность цитомегаловируса. Геномный материал микобактерий и пневмоцист не был получен.

Применялись различные схемы курсового антибактериального лечения, а также использование вариконазола. При повторных МСКТ органов грудной клетки, включая проведение позитронно-эмиссионной МСКТ, имели

место прежние изменения в базальных отделах легких без выраженной динамики.

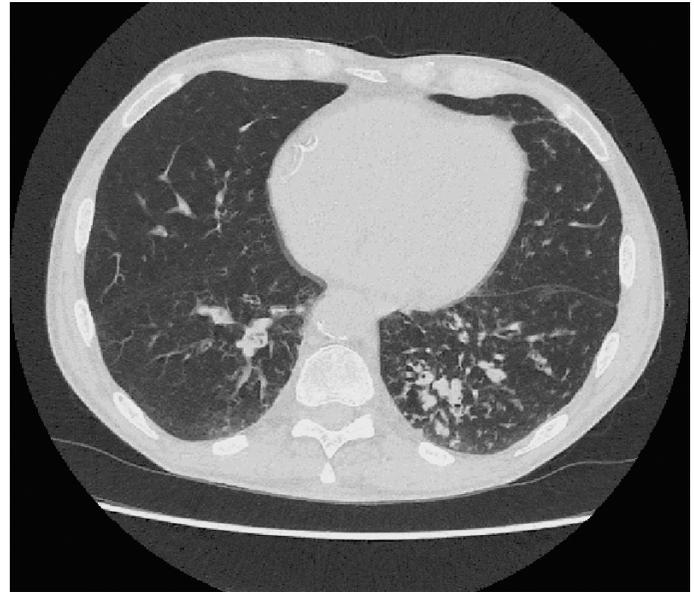
Клинические и анамнестические данные (наличие ХЛЛ, проведенные курсы полихимиотерапии, появление неспецифических симптомов периодической лихорадки и кашля на фоне лечения ритуксимабом), результаты МСКТ и неоднократных бронхоскопий (интерстициальные изменения легочной ткани, бронхоэктазы, наличие маркеров аспергиллеза и изменяющегося бактериологического пейзажа отделяемого из бронхов) позволили предположить наличие у пациента лекарственного пневмонита с вторичными бронхоэктазами с частыми обострениями в виде рецидивирующего бронхита на фоне иммунодефицитного состояния.

Известно, что ритуксимаб способен вызывать различные пневмотоксические эффекты, которые могут быть, с одной стороны, проявлениями лекарственно индуцированного интерстициального заболевания – лекарственного пневмонита, сочетающего различные клинико-рентгенологические паттерны повреждения легочной ткани, в том числе острое диффузное альвеолярное повреждение [11, 12].

С другой стороны, этот препарат вызывает вторичное повреждение легочной ткани вследствие формирования иммунодефицитного состояния с развитием характерных бронхолегочных оппортунистических инфекций (аспирегиллеза, кандидоза, пневмоцистной инфекции), а также индуцирует легочное повреждение в виде ANCA-ассоциированного васкулита и антифосфолипидного синдрома [13, 14].

Пациенту был назначен преднизолон в дозе 30 мг внутрь, ингаляционная небулайзерная терапия амикацином 200 мг 3 раза в сутки, амфотерицином В 2000 ЕД 3 раза в сутки. Получен положительный эффект от лечения: эпизоды лихорадки прекратились, интенсивность кашля значительно уменьшилась. Определяется положительная динамика при проведении МСКТ органов грудной клетки: уменьшение площади изменений уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, умень-

Рисунок 4. Компьютерная томография органов грудной клетки от 24 мая 2017 г.

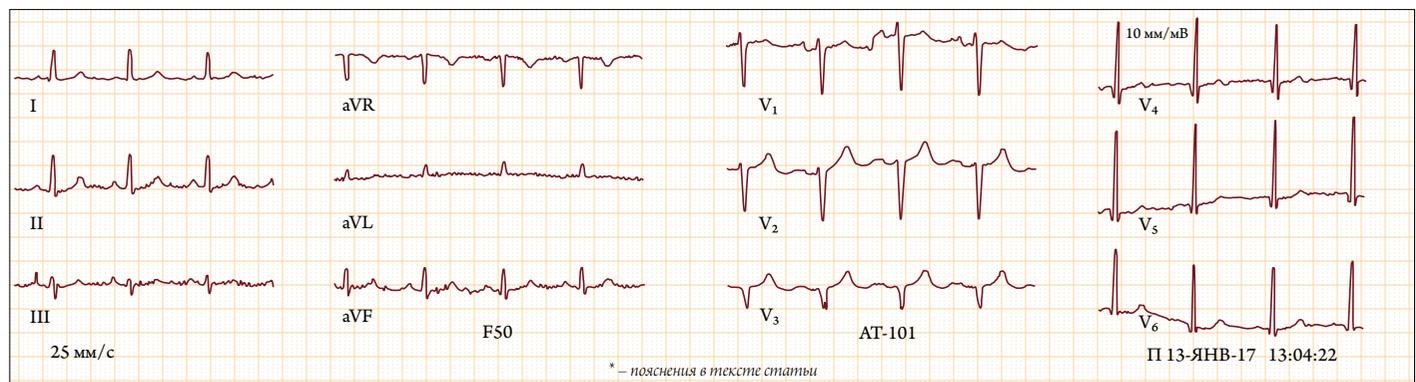


Положительная динамика изменений: уменьшение площади изменений уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, уменьшение рентгенологической выраженности симптома «дерева в почках»

шение рентгенологической выраженности симптома «дерева в почках» и межсегментарной консолидации. Уменьшение выраженности медиастинальной лимфоаденопатии (рис. 4).

Оба процесса – и лекарственный пневмонит, и инфекционный процесс в легких – являются по отношению к друг другу отягощающими факторами. Длительное использование системных кортикостероидов усиливает проявления иммунодефицита и увеличивает морфологические изменения легочной ткани за счет трансформации хронических интерстициальных изменений в фиброз и усиления выраженности бронхоэктазов за счет тракционного эффекта. Течение инфекционного процесса увеличивает скорость изменений в архитектонике легочной ткани, что приводит к быстрому формированию паттерна обычной интерстициальной пневмонии – формированию сотового фиброза легких и развитию дыхательной

Рисунок 5. Электрокардиограмма* больного Ш.



* – пояснения в тексте статьи

недостаточности. Таким образом, в данном случае течение коморбидного заболевания имело характер лекарственного пневмонита.

Клинический пример 2.

Больной Ш., 77 лет. Диагноз: ХЛЛ, стадия В. Состояние после 6 курсов FCR-Lite в 2011 г. (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), первый поздний рецидив. Синдром Рихтера – диффузная В-крупноклеточная лимфома с вовлечением желудка. Проведено 3 курса терапии по программе R-СНОР-14 (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), последний курс 08.12.2016 г.

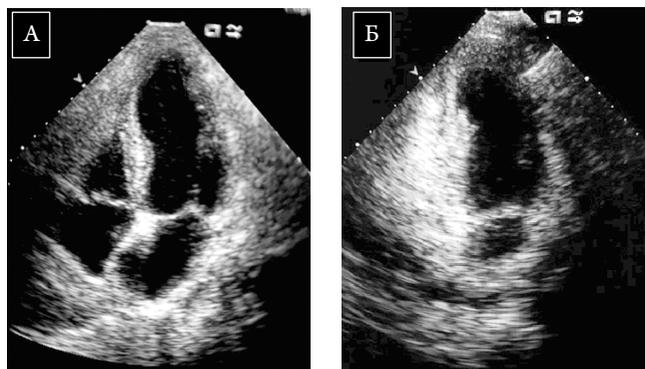
Со слов пациента именно после курсов FCR он почувствовал слабость, у него снизилась переносимость физической нагрузки. На ЭКГ (рис. 5) имеются минимальные изменения, заключающиеся в отсутствии роста зубца RV_3 и наличии небольшого зубца QV_3 , которые тем не менее могли свидетельствовать об очаговом поражении миокарда ЛЖ сердца. При ЭхоКГ исследовании больного выявлен циркулярный верхушечный гипокинез ЛЖ (рис. 6А и 6Б), незначительная дилатация ЛЖ (конечно-диастолический объем ЛЖ – 150,3 мл), незначительное снижение глобальной фракции изгнания ЛЖ – 41,5% (по Симпсону), митральная регургитация 2-й степени струей, близкой к гемодинамической значимости. При этом у пациента Ш. не было клинической картины ИБС, в анамнезе не было данных о перенесенном ИМ. При исследовании на тредмиле по протоколу Брюса клинических проявлений стенокардии и ишемических изменений на ЭКГ выявлено не было. Физическая нагрузка была прекращена при достижении субмаксимальной ЧСС для его возраста и ощущения слабости.

Таким образом, у нашего пациента имелись очаговые изменения в миокарде ЛЖ, которые кардиологами обычно трактуются как постинфарктные. В доступной литературе описаны побочные сердечно-сосудистые эффекты флударабина, проявляющиеся в виде гипотензии и загрудинных стенокардитических болей, а также возможность развития ИМ при применении ритуксимаба [15, 16]. В данном случае были применены оба препарата. Клинической картины ИБС и ИМ не наблюдалось, а ухудшение состояния больной связывает непосредственно с применением схемы FCR. По-видимому, сыграло роль и лечение с использованием схемы, включающей доксорубин. В настоящее время пациент находится под нашим наблюдением и получает лечение иАПФ и блокаторами β -адренергических рецепторов.

Обсуждение

Таким образом, нами произведен анализ коморбидности и транснозологической полиморбидности

Рисунок 6. Эхокардиографическое исследование больного Ш.



6 А – апикальная четырехкамерная позиция, систола.
6 Б – апикальная двухкамерная позиция, систола.
В обеих позициях виден циркулярный гипокинез верхушки ЛЖ

больных ХЛЛ – самым часто встречаемым лейкозом у взрослых [17]. Выявление сопутствующих заболеваний оказывает влияние на выбор тактики лечения ХЛЛ, поэтому изучение коморбидности остается важной задачей. Считается, что возраст больных ХЛЛ в момент диагностики этого заболевания в нашей стране ниже, чем в странах Европы, соответственно более низкому возрасту ожидаемой продолжительности жизни в России [17]. Нами показано, что он увеличивается соразмерно увеличению продолжительности жизни населения в РФ. При этом в последнем десятилетии почти в 2 раза увеличивается число пациентов, которым устанавливается диагноз ХЛЛ в пожилом и старческом возрасте, в связи с чем возрастает количество сопутствующих заболеваний, ассоциированных со старением (ИБС, вторые опухоли и т. д.).

Тем не менее сравнение двух одинаковых по численности групп больных ХЛЛ, выявленном в одном возрасте в одни и те же годы, с одинаковым соотношением мужчин и женщин показало совершенно разную структуру коморбидности. В группе пациентов с ХЛЛ, тщательно обследованных нами, значительно чаще выявлялась АГ и реже ИБС, чем в данных аналогичной группы пациентов, имеющих в изученном регистре. Мы полагаем, что это связано с тем, что в изучаемый нами регистр вошли результаты достаточно формального обследования, в котором АГ часто не выявлялась, а ИБС выставлялась в соответствии с бытующим мнением, что в определенном возрасте должна быть коронарная болезнь. Это косвенно подтверждается и тем, что в ретроспективном анализе данных всех 1361 больного возраст пациентов с ИБС статистически значимо превосходил возраст почти всех пациентов. Мы при обследовании больных с ХЛЛ выставляли диагноз стенокардии или постинфарктного кардиосклероза только при наличии всех признаков этих состояний с тщательной оценкой жалоб, анамнеза, с при-

менением нагрузочных проб на тредмиле, ЭхоКГ исследования [18].

Также обращает на себя внимание плохая диагностика ФП. К сожалению, ФП нередко возникает у этих пациентов и, как показала данная работа, часто не диагностируется. В базе данных изученного регистра случаев выявленной аритмии было 22 (1,62%) из 1361, в отобранных 124 из них – 0, и то, и другое статистически значительно отличалось от 10% выявленных нами. По-видимому, тщательное выявление и оценка сопутствующих заболеваний позволили правильно рассчитать индекс. Мы не переоцениваем значение индекса Чарлсон и оценку полиморбидности, но в нашем случае они продемонстрировали возможность предсказать выживаемость пациентов с ХЛЛ. Следует признать, что и шкала Чарлсон, и показатель полиморбидности оценивались нами в разное время жизни пациентов, тем не менее, они предсказывали их выживаемость в сроки от момента выявления ХЛЛ. Это свидетельствует о том, что коморбидность и полиморбидность у больных ХЛЛ должна оцениваться регулярно, по-видимому, не реже 1 раз в год при участии терапевта и кардиолога, а также при необходимости других специалистов – эндокринолога, уролога и др.

Нами также продемонстрировано два клинических случая, в которых коморбидные заболевания легких и сердца были, по сути, осложнением лечения. При этом потребовалось деятельное участие в диагностике этих состояний пульмонолога и кардиолога. Наша работа говорит о том, что терапевты и кардиологи должны неформально участвовать в оценке коморбидности и полиморбидности онкогематологических больных, знать особенности воздействия препаратов, применяемых в этой области, на течение сопутствующих заболеваний у этой категории больных. В настоящее время много говорится о кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков, широко применяемых в онкологии, однако многие другие препараты, воздействие которых на здоровые органы менее выражено, могут стать причиной изменения течения сопутствующего заболевания или вызвать осложнение, которое может быть принято за коморбидную патологию. Об этом должны хорошо знать терапевты и кардиологи практического звена здравоохранения.

Заключение

В нашей стране возраст больных ХЛЛ в момент установления им диагноза в последнем десятилетии увеличился в соответствии с увеличением продолжительности жизни населения РФ, что может изменять структуру коморбидных заболеваний. Сопоставление ретроспективных и собственных данных показывает, что диагнозы сопутствующих заболеваний часто выставляются формально. Это говорит о необходимости тщательно-

современный диуретик 
Тригрим
торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

-  Снижает сердечно-сосудистую смертность ¹
-  Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов ²
-  Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален ^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

ЛСР-004423/09

¹Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507-13.

²Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН

142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03
www.akrixin.ru

го обследования больных ХЛЛ терапевтом и кардиологом. При тщательном исследовании кардиологического и терапевтического статуса больного ХЛЛ рассчитанные индекс Чарлсон и показатель транснозологической полиморбидности способны определять кумулятивную выживаемость пациентов с ХЛЛ. В настоящем исследовании наличие 3 и более сопутствующих заболеваний

и/или индекс Чарлсон 3 и более определяли худший прогноз больных ХЛЛ. Диагностика и лечение коморбидных заболеваний, имеющих у больных ХЛЛ, требуют участия врачей-специалистов разного профиля при постоянном контакте с онкогематологами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Gribben JG. Chronic lymphocytic leukemia: planning for an aging population. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2010;10 (9):1389–94. DOI:10.1586/era. 10.127
- Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, Aymerich M, Gine E, Moreno C et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood*. 2009;114 (10):2044–50. DOI:10.1182/blood-2009-04-214346
- Merli F, Mammi C, Piarucci F. Integrating Oncogeriatric Tools into the Management of Chronic Lymphocytic Leukemia: Current State of the Art and Challenges for the Future. *Current Oncology Reports [Internet]*. 2015 [cited 2018];17 (7). DOI:10.1007/s11912-015-0454-0
- Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2008;49 (1):49–56. DOI:10.1080/10428190701724785
- Del Giudice I, Mauro FR, Foà R. Chronic lymphocytic leukemia in less fit patients: «slow-go.» *Leukemia & Lymphoma*. 2011;52 (12):2207–16. DOI:10.3109/10428194.2011.606386
- Стругов В.В., Стадник Е.А., Вирец Ю.В., Силина Т.О., Зарицкий А.Ю. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2016;9 (2):162–75. [Strugov V.V., Stadnik E.A., Wirtz Yu.V., Silina T.O., Zaritsky A.Yu. Significance of age and concomitant diseases in the therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Clinical oncohematology*. 2016; 9 (2):162–75.] DOI:10.21320/250 0-2139-2016-9-2-162-175
- Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G 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
- Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т., Дзахова С.Д., Хавинсон В.Х. Полиморбидность в гериатрии. Практическая онкология. 2015;16 (3):83–90. [Aryev A.L., Ovsyannikova N.A., Aryeva G.T., Dzakhova S.D. Polymorbidity in geriatrics. *Practical oncology*. 2015;16 (3):83–90.]
- Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Пospelova Т.И., Долгова Н.А., Поляков В.Я. Особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней. Бюллетень сибирского отделения российской академии медицинских наук. 2014;34 (2):44–9. [Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M., Pospelova T.I., Dolgova N.A., Polyakov V.Ya. The peculiarity of polymorbidity in a modern clinic of internal diseases. *Bulletin of the SB RAMS*. 2014;34 (2):44–9.]
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37 (36):2768–801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211
- Kang HJ, Park JS, Kim D-W, Lee J, Jeong YJ, Choi SM et al. Adverse pulmonary reactions associated with the use of monoclonal antibodies in cancer patients. *Respiratory Medicine*. 2012;106 (3):443–50. DOI:10.1016/j.rmed.2011.11.009
- Franzen D, Ciurea A, Bratton DJ, Clarenbach CF, Latshang TD, Russi EW et al. Effect of rituximab on pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;37:24–9. DOI:10.1016/j.pupt.2016.02.002
- Arulkumaran N, Suleman R, Cecconi M, Kiely P, Chua F. Rituximab Associated Pneumonitis in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis: *Journal of Clinical Rheumatology*. 2012;18 (1):39–41. DOI:10.1097/RHU.0b013e31823ee5bf
- Faillace C, Carvalho JF de. Antiphospholipid syndrome development after rituximab treatment. *Joint Bone Spine*. 2012;79 (2):200–1. DOI:10.1016/j.jbspin.2011.07.001
- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23 (30):7685–96. DOI:10.1200/JCO.2005.08.789
- Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Asher E, Abu Much A, Horowitz Y et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: A case report and review of the literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42 (3):356–62. DOI:10.1111/jcpt.12522
- Поддубная И.В., Савченко В.Г., Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Аль-Ради Л.С., Бабичева Л.Г. et al. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2016;1–324. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases 2016 under the guidance of prof. I.V. Poddubnoy, prof. V.G. Savchenko. 2016. 324p. ISBN: 978-5-4465-1286-7.]
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ et al. 2014 ACC/AHA/AAATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014;130 (19):1749–67. DOI:10.1161/CIR.0000000000000095

Материал поступил в редакцию 04/07/2018