

## ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ ЛЕЙКЕРАНОМ ТА ЦИКЛОФОСФАНОМ, УСКЛАДНЕНУ ЦИТОПЕНІЄЮ

©З. П. Мандзій

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** хронічна лімфоїдна лейкемія – це пухлинне захворювання, яке розвивається в кістковому мозку з лімфоїдних клітин. З розвитком лімфоїдної інфільтрації кісткового мозку настає пригнічення еритропоезу, а також автоімунний гемоліз еритроцитів. Проведені нами дослідження показали, що призначення лікування хворим на хронічну лімфоїдну лейкемію, ускладнену імунними цитопеніями, згідно зі стандартними схемами, затвердженими ВООЗ, та терапії супроводу сприяло досягненню більш тривалої ремісії хвороби, поліпшенню загального стану хворого, показників периферичної крові та мієлограми.

**Ключові слова:** лейкемія, лейкеран, циклофосфан, протоколи лікування.

**Вступ.** Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) – це злоякісне лімфопроліферативне захворювання, яке найчастіше буває у людей віком старше 18 років. Поширення ХЛЛ в різних країнах коливається від 0,04 до 4,0 випадків на 100 тисяч населення, а пік захворюваності припадає на вік 50–70 років [2].

Класифікація, що опублікована в 1981 р. французькими вченими J.L. Binet і співавт., набула поширення в Європі й у нашій країні. Згідно з нею, виокремлюють такі стадії ХЛЛ:

- 0 – обмежена лімфоцитозом; середня тривалість життя – 10–12 років;
- стадії I–II – приєднання клінічних проявів (тривалість життя – 4–7 років): стадія I – лімфаденопатія; стадія II – спленомегалія;
- стадії III–IV – виникнення автоімунної патології (тривалість життя – менше 18 міс.): стадія III – автоімунна гемолітична анемія; стадія IV – автоімунна тромбоцитопенія [2].

Характерною особливістю цього виду лейкемії є перевага лімфоцитів у периферичній крові, які можуть досягати 98 %, а також повільне прогресування захворювання, внаслідок чого порушення кровотворення розвивається на пізніх стадіях хвороби [3].

Найчастіше першими клінічними симптомами ХЛЛ є збільшення в розмірах лімфатичних вузлів, анемія (нерідко автоімунна), тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, а також виражена імуносупресія та схильність до інфекційних захворювань [4].

З метою підтвердження діагнозу проводять біопсію кісткового мозку та лімфатичних вузлів з наступним цитогенетичним аналізом. Останнім часом проводять більш детальні дослідження клітин кісткового мозку і периферичної крові методами імунофенотипування та молекулярної генетики, що є дуже важливим при виборі так-

тики лікування та прогнозу щодо медіани виживання пацієнтів [4].

**Методи дослідження.** Захворювання найчастіше зустрічається у віці старше 50 років, чоловіки хворіють у два рази частіше. Перші симптоми хвороби є: слабкість, пітливість, схуднення, збільшення периферичних (шийних, пахових, пахових) лімфовузлів. Лімфаденопатія спостерігається в 80 % хворих. Лімфатичні вузли тістуватої еластичної консистенції, невеликі, рухливі. При пухлинному варіанті лімфовузли великих розмірів, виникають компресійні синдроми, збільшується селезінка, печінка (у 50–70 % хворих) [1].

Критерії встановлення діагнозу ХЛЛ:

- а) лейкоцитоз у периферичній крові понад  $10 \cdot 10^9$ , *1/л зберігається не менше 3 місяців*;
- б) не менше 30 % зрілих лімфоцитів у мієлограмі;
- в) виявлення в мазках крові клітин лейколізу ("тіней" Боткіна–Гумпрехта), число яких зростає із збільшенням кількості лімфоцитів і прогресуванням процесу;
- г) при підрахунку у лімфоцитогамі встановлюється, що більшість клітин (50–70 %) представлена пролімфоцитами;
- д) у кістковому мозку дифузна інфільтрація пролімфоцитами [2].

**Лікування.** Абсолютне число лейкоцитів і лімфоцитів не впливає на ухвалення рішення про початок терапії. Специфічні показання для початку терапії: значна лімфаденопатія, спленомегалія, рецидивуючі інфекції. Гемолітична анемія та імунна тромбоцитопенія вимагають невідкладного лікування незалежно від наявності інших симптомів.

Критерії призначення лікування хворим на ХЛЛ:

- загальні симптоми інтоксикації (схуднення, слабкість, гарячка, нічний піт);
- значна спленомегалія або лімфаденопатія з симптомами стискування;
- термін подвоєння лімфоцитозу менше 12 місяців;
- дифузний тип лімфоїдної інфільтрації кісткового мозку;
- анемія і/або тромбоцитопенія, зумовлені лейкемічною інфільтрацією кісткового мозку, або автоімунні [2].

У стандартних схемах застосовують алкілозуючі агенти: хлорамбуцил (лейкеран) чи циклофосфан (ендоксан). Лейкеран у дозі 0,1–0,2 мг/кг маси тіла ефективно знижує лейкоцитоз у 70–78 %. При автоімунних ускладненнях (анемії, тромбоцитопенії) застосовують преднізолон, ін'єкції гамаглобуліну. Такий підхід до лікування покращує самопочуття у хворих і дозволяє контролювати захворювання протягом багатьох років при індивідуальному підборі режиму лікування. Циклофосфан має більш виражений протипухлинний ефект і показаний при генералізації процесу. При пухлинних варіантах показана поліхіміотерапія (ПХТ) за схемами ЦОП (циклофосфан 400 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно 5 днів, онковін (вінкристін) 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в 1-й день, преднізолон по 60 мг/м<sup>2</sup> перорально протягом 5 днів [5].

В останні роки з'явилися повідомлення про успішне застосування при ХЛЛ нових аналогів пурину: 2-хлордіоксиденозину (2-Cld, кладрибін), флударабіну (FAMP) і 2-діоксикоформіцину (DCF-пентостатин) [1].

Під спостереженням перебувало 45 хворих (29 жінок і 16 чоловіків) на ХЛЛ III і IV стадій згідно з класифікацією Rai. Вік обстежених коливався у межах від 55 до 75 років. Тривалість захворювання – від 1 до 5 років. Усі обстеження проводили до початку будь-якого іншого лікування. Діагноз ХЛЛ верифікували на підставі вивчення клінічних ознак (лімфопроліферативного, анемічного та гіпоксичного синдромів), змін периферичної крові та даних мієлограми. III стадію ХЛЛ діагностували у 23 хворих (9 чоловіків та 14 жінок), IV – у 22 хворих (8 чоловіків та 14 жінок). Хворим рекомендували дієту, що включала продукти з підвищеним вмістом вітамінів.

Основним препаратом патогенетичного лікування у хворих з III стадією був лейкеран, який призначали по 2 мг тричі на день залежно від вираженості лейкемічної проліферації процесу і стану показників периферичної крові. Оскільки у хворих спостерігалася анемія середнього ступення тяжкості, то хворим також призначали преднізолон із розрахунку 1 мг/кг маси хворого. Терапія супроводу призначалась у вигляді

дезінтоксикаційної терапії: глюкоза, аскорбінова кислота, вітамінотерапія, імуномодулятори, гепатопротектори та ін.

Контроль клініко-гематологічних показників (кількість еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів, пролімфоцитів, а також даних мієлограми: лімфоцити) проводився на 5-7-й день при позитивних гематологічних зрушеннях та на 21-й день – період явного зниження лімфопротерації.

**Результати й обговорення.** Основними скаргами обстежуваних хворих з III стадією перетіку ХЛЛ були: підвищена втомлюваність, погіршення пам'яті, м'язова слабкість, періодичний біль у ділянці серця, швидка втомлюваність. Анемічні симптоми: серцебиття, задишка, запаморочення, шум у вухах. Спостерігали невмотивовану гарячку, профузне пітіння, прогресуючу втрату маси тіла. Найчастішими клінічними проявами ХЛЛ були системне збільшення, нерідко симетричне, периферичних лімфатичних вузлів у вигляді конгломератів тістоподібної консистенції, не болючих. Збільшення селезінки ± печінки різного ступеня. З прогресуванням захворювання в разі розвитку анемії спостерігали блідість чи субіктеричність (при гемолізі) шкіри та слизових. В загальному аналізі крові відмічали збільшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів, пролімфоцитів. За даними мієлограми встановлено значне збільшення кількості лімфоцитів. Дані клінічні симптоми супроводжувалися достовірним зниженням гемоглобіну, еритроцитів (табл. 1).

Внаслідок лікування лейкераном у хворих з III стадією ХЛЛ поліпшення загального самопочуття та зменшення клінічних симптомів відбулося протягом першого тижня. Водночас покращилися показники периферичної крові, рівень Hb та еритроцитів на 5–7-й день підвищився (табл. 1). Ці зрушення супроводжувалися зниженням кількості лейкоцитів та лімфоцитів. На 21–27-й день лікування в даній групі хворих покращилися всі клінічні ознаки захворювання та нормалізувалися показники вмісту еритроцитів, Hb, знизилось ШОЕ. На 21–27-й день значно зменшився лейкоцитоз та лімфоцитоз а також зменшилась кількість лімфоцитів у мієлограмі.

У групі хворих на ХЛЛ IV стадії відмічали підвищену втомлюваність, серцебиття, задишку, запаморочення, шум у вухах, пітіння, прогресуючу втрату маси тіла. Найчастіше клінічними проявами ХЛЛ були системне збільшення периферичних лімфатичних вузлів у вигляді конгломератів тістоподібної консистенції, не болючих, не спаяних із шкірою та навколишніми тканинами. Збільшення селезінки, печінки різного ступеня

**Таблиця 1.** Показники загального аналізу крові у хворих на ХЛЛ III стадії за R1a (M±m)

Показник	До лікування (n=23)	5–7 день (n=23)	21–23 день (n=23)	Норма (n=16)
Еритроцити 10 <sup>12</sup> , 1/л	2,24±0,09*	3,34±0,08*	3,62±0,11*	4,32±0,07
Hb, г/л	70,33±1,68*	79,59±1,04*	79,85±0,39*	135,90±1,06
Лейкоцити 10 <sup>9</sup> , 1/л	54,44±1,39*	43,33±1,87*	24,59±1,52*	6,37±0,32
Лімфоцити %	82,43±1,69*	71,39±1,42*	48,39±1,89*	22,19±1,16
Пролімфоцити %	28,13±0,84*	20,65±0,61*	7,83±0,69*	–

**Примітка.** \* – достовірність показників порівнянно з нормою (p < 0,01).

ня. З прогресуванням захворювання в разі розвитку анемії відмічали блідість та субіктеричність шкіри та слизових. В загальному аналізі крові значне зниження кількості еритроцитів та гемоглобіну, а також збільшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів, пролімфоцитів. Окрім цього, у загальному аналізі крові різного ступення зниження тромбоцитів, аж до проявів геморагічного синдрому у вигляді петехіальних крововиливів. За даними мієлограми відмічали значне збільшення кількості лімфоцитів. Даній групі хворих призначали циклофосфан, оскільки він має більш виражений протипухлинний ефект і показаний при генералізації процесу. Лікування проводили у вигляді поліхіміотерапії (ПХТ) за схемами ЦОП (циклофосфан 400 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно 5 днів, онковін (вінкрістин) 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в 1-й день, преднізолон по 60 мг/м<sup>2</sup> перорально протягом 5 днів.

Покращення загального стану спостерігали уже в кінці першого тижня. Зменшилися прояви гіпоксичного та лімфопроліферативного синдромів. Водночас спостерігали значне підвищення кількості еритроцитів, вмісту Hb та тромбоцитів (табл. 2). Знизився рівень лейкоцитів та лімфоцитів. За даними мієлограми рівень лімфоцитозу також знизився.

генетичною терапією призначали терапію супроводу, яка включала дезінтоксикаційну терапію, препарати, які захищають слизову оболонку шлунка, імуномодулятори, гепатопротектори, кардіопротектори. Хворим на ХЛЛ IV стадії, у яких відмічалася анемія тяжкого ступеня та тромбоцитопенія, призначали також переливання відмитих еритроцитів.

Отже, отримані результати підтверджують, що застосування препаратів згідно зі стандартами лікування ВООЗ, а саме лейкерану в комбінації з преднізолоном та лікування за схемою ЦОП є стандартом терапії хворих на ХЛЛ із задовільним соматичним статусом. Цей режим терапії збільшує частоту загальної відповіді на лікування, повної або часткової ремісії, зменшує мінімальну залишкову хворобу, сприяє збільшенню загального виживання хворих.

**Висновки.** Хронічна лімфоїдна лейкемія – це захворювання системи крові, яке при своєчасній діагностиці, вірно призначеній патогенетично обґрунтованій терапії та вчасно проведеному лікуванню цитостатиками приводить до стабілізації патологічного процесу та подовження медіани виживання хворих.

Проведене нами дослідження показало, що призначення різних стандартних схем лікуван-

**Таблиця 2.** Показники загального аналізу крові у хворих на ХЛЛ IV стадії за R1a (M±m)

Показники	До лікування n = 22	5–7 день n = 22	21–23 день n = 22	Норма n = 16
Еритроцити 10 <sup>12</sup> , 1/л	1,96±0,06*	2,18±0,07*	2,50±0,07*	4,32±0,07
Hb, г/л	60,02±0,81*	65,52±0,99*	69,61±1,04*	135,90±1,06
Лейкоцити 10 <sup>9</sup> , 1/л	78,04±2,28*	63,36±2,26*	43,84±2,16*	6,37±0,32
Лімфоцити %	83,31±1,28*	56,95±3,10*	52,09±1,83*	22,19 ±1,16
Пролімфоцити %	27,23±1,28*	17,41±1,12*	11,68±0,66*	–

**Примітка** \* – достовірність показників порівнянно з нормою (p < 0,01).

Зазначимо, що пацієнти обох досліджуваних груп добре переносили препарати. Такий позитивний ефект досягнуто, очевидно, завдяки тому, що разом із хіміопрепаратами, які впливають на апоптоз злоскісних клітин, використовували гормональні препарати, а саме преднізолон у повній терапевтичній дозі. Паралельно із пато-

логією лікування та терапії супроводу у хворих на ХЛЛ, ускладненої автоімунною анемією та тромбоцитопенією, приводить до кількісного покращення показників червоної крові, зменшення проявів лімфоїдної проліферації, вираженість яких корелює з ефективністю терапії.

### Література

1. Волкова М. А. Хронический лимфолейкоз и его лечение / М. А. Волкова // Лечащий врач. – 2007. – № 4.
2. Dighiero G. Chronic lymphocytic leukaemia / G. Dighiero, T. J. Hamblin // Lancet. – 2008. – Vol. 371(9617). – P. 1017–1029. 2 автора
3. Гусева Н. К. Болезни системы крови / Н. К. Гусева. – М. : МЕДпресс-информ, 2004.– 488 с.
4. Рукавицын О. А. Хронические лейкозы / О. А. Рукавицын. – М., 2004. – 240 с.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 647 від 30.07.2010. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія».
6. Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 12 / З. Ф. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак и др.; за ред. І. Б. Щепотін. – К.: Національний інститут раку. – К., 2010. – 111 с.

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ЛИМФОИДНУЮ ЛЕЙКЕМИЮ ЛЕЙКЕРАНОМ И ЦИКЛОФОСФАНОМ, ОСЛОЖНЕННУЮ ЦИТОПЕНИЕЙ

### З. П. Мандзий

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** хроническая лимфоидная лейкемия – это опухолеподобное заболевание, которое образуется в костной ткани с лимфоидных клеток. С развитием лимфоидной инфильтрации в костной ткани происходит угнетение эритропоеза, а также аутоиммунный гемолиз эритроцитов. Проведенные исследования показали, что назначенное лечение больным на хроническую лимфоидную лейкемию, иммунными цитопениями, согласно стандартных схем, утвержденных ВОЗ, а также терапией осложнений приводит к достижению более продолжительной ремиссии болезни, улучшению общего состояния больных, показателей периферической крови и миелограммы.

**Ключевые слова:** лейкемия, лейкеран, циклофосфан, протоколы лечения.

## EXPERIENCE OF APPLICATION OF LEUKERAN AND CYCLOPHOSPHAMID IN TREATING PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA COMPLICATED WITH CYTOPENIA

### Z. P. Mandziy

*SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"*

**Summary:** chronic lymphoid leukemia – is a tumoral disease that develops in the bone marrow of lymphoid cells. With the development of lymphoid infiltration of bone marrow erythropoiesis depression occurs and autoimmune hemolysis of erythrocytes. Our studies have shown that administration of treatment for the patients with chronic lymphoid leukemia complicated by immune cytopenia, according to standard schemes approved by WHO and therapy support contributed to achieving a long-term remission of the disease, improve the general condition of the patient, peripheral blood and myelogram.

**Key words:** leukemia, leykeran, cyclophosphamide, treatment protocols.