



РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПАЦИЕНТА

с хроническим лимфолейкозом

Никитин Е.А.



Оглавление

Введение.....	4
Что такое хронический лимфолейкоз?.....	5
Симптомы хронического лимфолейкоза.....	5
Когда следует обратиться к врачу?.....	7
Как интерпретировать анализ крови.....	7
Почему возникает хронический лимфолейкоз?.....	9
Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз.....	10
Передается ли хронический лимфолейкоз по наследству? Заболют ли мои дети?.....	11
Факторы риска хронического лимфолейкоза.....	11
Почему из миллионов людей, живущих на планете, болезнь выбрала именно меня?.....	12
Диагностика хронического лимфолейкоза.....	13
Стадии хронического лимфолейкоза.....	18
Прогноз хронического лимфолейкоза.....	19
Лечение хронического лимфолейкоза.....	20
Выжидательное наблюдение.....	20
Химиотерапия / иммунохимиотерапия.....	22
Иммунотерапия.....	24
Ибрутиниб.....	27
Венетоклакс.....	33
Аллогенная трансплантация.....	34
Результаты лечения.....	34
Осложнения лечения.....	35
Витамин D.....	45
Еда.....	53
Бесплатная медицинская помощь.....	57
Стандарты лечения.....	58
Для заметок.....	64



Введение

Уважаемый пациент, в этой брошюре вы найдете ответы на многие вопросы, касающиеся хронического лимфолейкоза и его лечения. Брошюра подготовлена, прежде всего, для пациентов и их родственников. В ней объясняется, что такое хронический лимфолейкоз, как он проявляется, как диагностируется и как лечится. В ней также объясняется принцип действия препаратов, применяемых в лечении хронического лимфолейкоза, каких результатов ждать от лечения, возможные осложнения и способы борьбы с ними. Надеюсь, что знакомство с этой брошюрой позволит вам больше узнать о болезни и ее лечении, эффективнее

участвовать в процессе лечения, лучше понимать назначения лечащего врача.

Каждый пациент решает для себя, какой объем информации о болезни он желает знать. В особенности на первых этапах, после установления диагноза, многие пациенты предпочитают знать меньше. Но время идет и, может быть, эта брошюра поможет вам в будущем.

Каждый пациент индивидуален. Схемы лечения, применяемые вашим врачом, могут (и часто будут) отличаться от приводимых в этой брошюре.

Евгений Александрович Никитин

Что такое хронический лимфолейкоз?

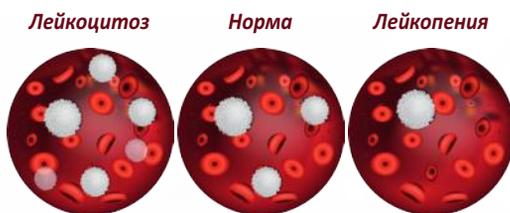
Хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) – онкологическое заболевание крови, характеризующееся избыточным накоплением в костном мозге, крови, лимфоузлах и других органах белых клеток крови (лимфоцитов).

Слово «хронический» в названии указывает, что это заболевание обычно характеризуется медленным доброкачественным течением. Корень «лимфо»- означает, что опухоль возникает из лимфоцитов – разновидности белых клеток крови, отвечающих за борьбу с инфекциями. Существуют два главных типа лимфоцитов – В и Т-лимфоциты. Хронический лимфолейкоз возникает из В-лимфоцитов. Основной дефект В-клеток хронического лимфолейкоза состоит в том, что они слишком долго живут и не могут выполнять свои функции.

Клетки крови образуются в костном мозге, – губчатом веществе, содержащемся в костях. В нормальных условиях костный мозг человека производит незрелые клетки (клетки-предшественницы) в строго определенных количествах, которые позже в соответствии с потребностью организма созревают в клетки крови разных видов. Зрелые клетки покидают костный мозг, выходят в кровь и выполняют свои функции. Эритроциты содержат гемоглобин, благодаря которому кислород поступает в ткани. Белые клетки крови – гранулоциты, лимфоциты, моноциты – защищают организм от инфекций. Тромбоциты обеспечивают свертывание крови. Со временем эти клетки стареют, погибают и замещаются новыми. Таким образом, в организме человека происходит непрерывный цикл обновления клеток крови.

Как и в случае с другими клетками крови, количество лимфоцитов в организме

четко регулируется за счет баланса между возникновением новых и гибелью старых. При хроническом лимфолейкозе этот процесс нарушается: опухолевые В-клетки, произведенные костным мозгом, не выполняют своих функций и не погибают вовремя. Постепенно они накапливаются в больших количествах и вытесняют здоровые клетки крови, что приводит к склонности к инфекциям и другим проявлениям болезни.



Симптомы хронического лимфолейкоза

Самый главный признак хронического лимфолейкоза – повышение лимфоцитов в крови, то есть лимфоцитоз.

Лейкоциты, или белые клетки крови, указываются в штуках в микролитре или в литре крови. Существует несколько разновидностей белых клеток крови – палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, лимфоциты и все они указываются в процентах. При хроническом лимфолейкозе повышаются лимфоциты. Лейкоциты тоже увеличиваются, но они повышаются за счет лимфоцитов. Например, в анализе можно видеть 80 тыс/мкл лейкоцитов. Из них 87% составляют лимфоциты. Когда мы оцениваем динамику, нас, конечно же, интересует повышение абсолютного

числа лимфоцитов. Нередко приходится слышать фразу: «Доктор, у меня было 60% лимфоцитов, а сейчас уже 75%. Отрицательная динамика налицо!» Это может быть совсем не так. Например, если уровень лейкоцитов был 25 тыс/мкл, и лимфоциты составляли 60%, а стал 20 тыс/мкл, лимфоциты 75%, то абсолютное число лимфоцитов не изменилось – 15 тыс/мкл.

При хроническом лимфолейкозе лейкоциты могут повышаться до очень высоких цифр: 300-500 тыс/мкл и более. Сам по себе лимфоцитоз в контексте хронического лимфолейкоза не опасен.

Кроме того, хронический лимфолейкоз может проявляться увеличением лимфоузлов на шее, в подмышечных впадинах, в паху, увеличением селезенки и печени, а также малокровием, кровоточивостью, аутоиммунными осложнениями и склонностью к инфекциям.

Поначалу ХЛЛ протекает бессимптомно. Признаки болезни носят неспецифический характер: быстрая утомляемость, невозможность справиться с дневной нагрузкой, отсутствие аппетита, потливость по ночам, потеря веса. Утомляемость от болезни отличается от обычной усталости тем, что сон не приносит облегчения. Все эти симптомы могут выявляться на ранних этапах, но обычно они обнаруживаются, когда лейкоцитов становится больше 100 тыс/мкл.

Хронический лимфолейкоз вызывает иммунодефицит и сопровождается склонностью к инфекциям. Это не означает, что инфекции возникают чаще. Иммунодефицит при ХЛЛ выражается в том, что инфекции протекают дольше и тяжелее. Кроме того, пациенты с В-ХЛЛ заболевают редкими инфекциями, вызванными вирусами (например, опоясывающий лишай), грибами и другими возбудителями, которые обычно не вызывают инфекций у лиц со здоровой им-

мунной системой. Профилактике инфекций посвящен отдельный раздел данной брошюры.

У некоторых пациентов развиваются аутоиммунные осложнения. При этом иммунная система начинает разрушать собственные клетки крови – эритроциты, тромбоциты. Со временем лимфолейкоз может вытеснить здоровые клетки костного мозга и проявления болезни станут более выраженными. Симптомы зависят от того, какие клетки крови более всего пострадали.

Так, эритроциты отвечают за доставку кислорода ко всем органам и тканям организма, поэтому их недостаток (анемия) может вызвать одышку, слабость, бледность кожных покровов.

Тромбоциты участвуют в процессе свертывания крови, защищая организм от кровопотерь. Недостаток тромбоцитов (тромбоцитопения) выражается в кровоточивости – появлении точечных высыпаний на коже, появлении гематом (синяков), кровоизлияний в органы, кровотечений (например, носовых).

Лейкоциты отвечают за борьбу с инфекциями, а потому недостаток нормально функционирующих лейкоцитов (лейкопения) или их особой разновидности – нейтрофилов (нейтропения/гранулоцитопения) – приводит к тяжелыми и необычным инфекционным заболеваниям, которыми не болеют люди со здоровой иммунной системой. Количество лейкоцитов в крови пациентов с ХЛЛ повышено, но они не выполняют свои функции по защите организма от инфекций.

Когда следует обратиться к врачу?

На ранних стадиях ХЛЛ протекает бессимптомно, и зачастую пациент не подозревает о своей болезни в течение нескольких месяцев или даже лет. Примерно у 70-80% больных хронический лимфолейкоз обнаруживается случайно в ходе планового медицинского осмотра или при обследовании, сделанном по другому поводу. Число пациентов, у которых на момент установления диагноза нет симптомов, напрямую зависит от того, проводится в данной группе населения диспансеризация или нет. Например, в ведомственных поликлиниках хронический лимфолейкоз, как правило, выявляется на бессимптомной стадии. Поэтому не стоит пренебрегать диспансеризацией. Наиболее частыми симптомами хронического лимфолейкоза являются увеличение лимфоузлов, утомляемость и потливость (особенно по ночам).

Как интерпретировать анализ крови?

Вам придется часто сдавать анализы крови в процессе лечения. Сегодня анализы крови выполняются на автоматических анализаторах (счетчиках), которые обычно



выдают результат на английском языке. У пациентов возникают сложности с интерпретацией таких анализов. В данном разделе приводятся таблицы, в которых объясняется, что означают английские сокращения, как они переводятся и какова норма показателей. Самые важные показатели – гемоглобин, тромбоциты и лейкоциты.

Лейкоциты указываются в штуках в микролитре или в литре. Существует несколько разновидностей лейкоцитов. Раньше они указывались в процентах, потому что высчитывались вручную.

Процентное содержание разных видов лейкоцитов называется «формулой крови». В анализе, проведенном современным счетчиком, указывается одновременно и абсолютное количество клеток каждой разновидности, и их процент.

Таблица 1. Нормальные показатели крови

Показатель	Полное название	Как переводится	Норма
HGB	Hemoglobin	Гемоглобин	120 – 160 г/л
PLT	Platelets	Тромбоциты	180 – 320 x 10 ⁹ /л
WBC	White blood cells	Лейкоциты	4 – 9 x 10 ⁹ /л
LYM	Lymphocytes	Лимфоциты	Все эти показатели вычисляются счетчиком недостаточно точно. В гематологии принято эти клетки подсчитывать под микроскопом.
NEUT	Neutrophils	Нейтрофилы	
MXD	Mixed cells: eosinophils + basophils + monocytes	Сумма разных клеток – эозинофилы + базофилы + моноциты	

Лейкоциты указываются в штуках в микролитре или в литре. Существует несколько разновидностей лейкоцитов. Раньше они указывались в процентах, потому что высчитывались вручную.

Процентное содержание разных видов лейкоцитов называется «формулой крови». В анализе, проведенном современным счетчиком, указывается одновременно и абсолютное количество клеток каждой разновидности, и их процент. Выполнение анализа счетчиком очень удобно: результат готов за 5 минут, подсчет клеток и оценка их характеристики (например, эритроцитов) очень надежна. Если говорить о подсчете разновидностей

белых клеток, то такой подсчет не точен. Счетчик учитывает размеры и множество других характеристик клеток, но технология еще не достигла уровня, превосходящего человеческий глаз. Так что подсчет клеток вручную (под микроскопом) для установления диагноза, в любой трудной ситуации, а также время от времени в течение болезни необходим.

Сумма всех клеток формулы равна 100%. При хроническом лимфолейкозе повышается число лимфоцитов и за счет этого увеличивается число лейкоцитов. Во время химиотерапии может снижаться число нейтрофилов. Соответственно, снижаются и лейкоциты.

Лейкоцитарная формула в норме:

Принятое сокращение	Что обозначает	Норма
п/я н	Палочкоядерные нейтрофилы	1 – 6%
с/я б	Сегментоядерные базофилы	0 – 1%
с/я э	Сегментоядерные эозинофилы	0,5 – 5%
с/я н	Сегментоядерные нейтрофилы	47 – 72%
Л, лимф	Лимфоциты	19 – 37%
М, мон	Моноциты	3 – 11%
Всего (сумма всех клеток формулы)		100%

В анализе крови также нередко указывается СОЭ (скорость оседания эритроцитов). При хроническом лимфолейкозе СОЭ бывает повышенной, но обычно значение меньше 5, поскольку при этой болезни снижается уровень антител.

Некоторых педантичных пациентов интересует, что означают другие показатели. При лимфатических опухолях они имеют меньшее значение. Наиболее любознательные могут ознакомиться с таблицей, в которой объясняется их значение.

RBC	Red blood cells	Эритроциты	3,9 – 4,7 млн/мкл
MCV	Mean corpuscular volume	Средний объем эритроцита	30 – 35 фемтолитров
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	Среднее содержание Hb в эритроците	30 – 35 пикограмм
HCT	Hematocrit	Гематокрит	36 – 42%
RDW	Red cell distribution width	Разброс размеров эритроцитов	11 – 16%
PDW	Platelet distribution width	Разброс размеров тромбоцитов	9 – 17%
MPV	Mean platelets volume	Средний объем тромбоцитов	7,5 – 11,5 фемтолитров
P-LCR	Platelet/large cell ratio	Отношение обычных тромбоцитов к крупным	25 – 40%

Почему возникает хронический лимфолейкоз?

Лейкозы возникают в результате мутаций ДНК клеток крови в процессе их образования и развития в костном мозге. Иными словами, при всех лейкозах и, в частности, при хроническом лимфолейкозе повреждаются гены.

Повреждение генов свойственно наследственным заболеваниям. Есть много заболеваний, которые передаются по наследству. Ребенок наследует от папы или мамы поврежденный ген и страдает каким-то заболеванием. Например, гемофилия – врожденная кровоточивость – передается по наследству. В этом случае ген наследственного заболевания поврежден во всех без исключения клетках организма, а проявления болезни зависят от того, в каких клетках нужен белок, который он кодирует. Ген гемофилии не нужен в клетках кожи, почек, кишечника, мозга, поэтому эти органы не страдают. Но он нужен для свертывания крови, поэтому при его мутациях развивается кровоточивость.

При опухолях и при лейкозах ситуация другая – поврежден ген (или гены) в какой-то одной разновидности клеток, во всех других клетках организма этот ген не изменен. При хроническом лимфолейкозе повреждены гены в стволовых клетках кроветворения и в лимфоцитах, причем эти гены имеют значение для этих клеток. Невозможно себе представить, чтобы какой-то ген вдруг стал нарушен сразу во многих лимфоцитах. Повреждение гена или генов возникает случайно в одной клетке. Но эта клетка получает преимущества по сравнению с другими. Например, лимфоциты должны не только образовываться в достаточном количестве, но и вовремя погибать. Клетка хронического лимфолейкоза – лимфоцит с поврежденными генами – не может погибнуть вовремя. Постепенно таких клеток становится все больше и больше. Когда их число превышает несколько миллионов,

возникают первые проявления болезни. Поэтому клетки хронического лимфолейкоза, как и других опухолей, клональные: все они возникли из одной первоначальной клетки. Мутация, которая дала клетке возможность не подчиняться обычным сигналам, создала предпосылки к бесконтрольной пролиферации. Эта мутация, ставшая первой на пути к развитию опухоли, называется драйверной мутацией (driver mutation). Клетки клона продолжают изменяться, накапливать дополнительные мутации. Такие мутации, выявляемые в субклонах, называются пассажирскими (passenger mutation). Это как будто бы новый организм в организме, который живет своей жизнью и больше не подчиняется обычным стимулам. Гены, которые повреждаются при опухолях, и хроническом лимфолейкозе, в частности, называются онкогенами (онкогены – потому что их нарушение приводит к развитию опухолей).

Почему же возникают мутации? Надо сказать, что мутации возникают в процессе деления клеток постоянно. Мутации определяют изменчивость, фундаментальное свойство всего живого. Мутации могут возникать спонтанно, без каких-либо внешних воздействий. Существуют и индуцированные мутации, возникновению которых способствуют различные химические вещества, ионизирующая и не ионизирующая (ультрафиолет) радиация.

Возникновение болезни – результат серии случайных совпадений. Некоторые мутации, определяющие особенности работы иммунной системы и предрасполагающие к развитию ХЛЛ, могут наследоваться. Вторым этапом развития болезни становится случайное возникновение мутации в стволовых клетках кроветворной системы. Клетки, в которых имеется 2-3 мутации, получают преимущество в виде большей автономности. Очень большое значение в патогенезе ХЛЛ имеет В-клеточный рецептор, то есть группа белков, за счет которой В-лимфоцит выполняет свою функцию. Конфигурация В-клеточного ре-

цептора такова, что она содействует накоплению клеток ХЛЛ.

Полная реализация болезни происходит при возникновении нескольких мутаций. В клетках хронического лимфолейкоза обнаруживается, обычно, 6-7 мутаций в генах, имеющих значение в лимфоцитах.

Клетки крови



Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз

Как мы видим, полная реализация болезни определяется сочетанием нескольких мутаций. А как же проявляют себя лимфоциты, которые уже приобрели несколько мутаций, но еще не превратились окончательно в клетки хронического лимфолейкоза? Они могут накапливаться до значительных размеров и в ряде случаев приводить к повышению уровня лимфоцитов крови. Это состояние называется «моноклональный В-клеточный лимфоцитоз».

Это состояние было впервые открыто еще в 1990 году, при проведении эпидемиологических исследований. С усовершенствованием методики иммунофенотипирования и повышения ее чувствительности стало понятно, что моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ) весьма распространен. При ис-

пользовании высокочувствительных методик частота обнаружения МВКЛ достигает 12% у лиц старше 40 лет и 75% у лиц старше 90 лет. Иными словами, частота выявления, во-первых, зависит от возраста, а, во-вторых, в 100 - 1000 раз превышает частоту ХЛЛ.

Подавляющее большинство случаев МВКЛ является субклиническими. Иными словами, вы можете обнаружить это состояние, только если сделаете высокочувствительное иммунофенотипическое исследование крови. Может быть, мы когда-нибудь доживем до времени, когда скрининг здоровых лиц на МВКЛ будет проводиться повсеместно. Но сейчас в этом нет необходимости, поскольку способа предотвратить развитие ХЛЛ не существует.

МВКЛ нам важен по другой причине. В некоторых случаях он проявляется небольшим повышением лимфоцитов в общем анализе крови. На однократное повышение лимфоцитов в крови обычно не обращают внимания, связывая это с перенесенной инфекцией. Если повышение лимфоцитов регистрируется месяцами, пациенту назначают иммунофенотипическое исследование, при котором в крови обнаруживаются клетки, идентичные ХЛЛ. По не очень понятной причине пациенты с МВКЛ переживают свой диагноз значительно тяжелее, чем пациенты с ХЛЛ.

Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз констатируют, если в 1 мкл крови обнаруживается менее 5 тыс. клональных В-лимфоцитов и у пациента нет увеличенных лимфатических узлов, селезенки, анемии и тромбоцитопении. Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз не является болезнью. Это состояние предрасположенности к ХЛЛ с вероятностью прогрессии 1% в год. Как правило, диагноз «МВКЛ» ничего не предвещает, потому что вероятность заболеть ХЛЛ в течение 20 лет составляет только 20%.

Передается ли хронический лимфолейкоз по наследству? Заболеют ли мои дети?

Многие пациенты задаются этими вопросами. Хронический лимфолейкоз может передаваться по наследству. Об этом говорит несколько факторов. Во-первых, хронический лимфолейкоз распространен в европейских странах, в США, в России. Азиаты почти не болеют хроническим лимфолейкозом, даже если длительно проживают в западных странах. Если бы ключевое значение имели факторы окружения, эмигранты в США, Европе и России заболели бы так же часто, но этого не происходит. Значит все дело в наследственности. Во-вторых, семейный характер лимфолейкоза прослеживается примерно у 10% больных. У ближайших родственников пациента часто выявляется моноклональный В-клеточный лимфоцитоз. Гены, которые «передают» хронический лимфолейкоз по наследству еще не идентифицированы.

У ближайших родственников пациента риск возникновения лимфолейкоза и лимфом примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции. Много это или мало? Как к этому относиться? Лимфолейкоз – не очень частая болезнь. Даже с учетом десятикратного повышения частоты заболеваемости у родственников, вероятность заболеть в течение жизни не велика. Риск заболеть другим онкологическим заболеванием несравненно выше. Так, вероятность развития рака предстательной железы у мужчины или рака молочной железы у женщины в сотни (!) раз выше. Поэтому не следует думать об этом. Не следует жить под дамкловым мечом. Значительно мудрее вести здоровый образ жизни, который поможет избежать других опухолей, факторы риска которых (курение, например) хорошо известны.

Факторы риска хронического лимфолейкоза

Обычно пациенты задают следующие вопросы:

- Что нужно делать, чтобы не заболеть хроническим лимфолейкозом?
- Что нужно делать или не делать моим детям, чтобы у них не случилось этой болезни?
- Могу ли я рассчитывать на компенсацию государства, поскольку я работал на вредном производстве и заболел хроническим лимфолейкозом?

Факторы риска возникновения лимфолейкоза, в целом, не известны. Как мы узнаем о факторах риска? Большинство данных получено из эпидемиологических исследований, которые говорят, что у лиц, работающих на данном производстве или проживающих в данной местности риск развития болезни выше.

О лимфолейкозе известно недостаточно.

Известно, что возникновение храни-

ческого лимфолейкоза никак не связано с радиацией. Например, лица, ликвидировавшие чернобыльскую аварию, лица, проживавшие в районах радиационного поражения после чернобыльской катастрофы, лица, профессиональная деятельность которых связана с радиацией, не могут рассчитывать на компенсацию, потому что нет никаких данных о том, что лимфолейкоз вызывается радиацией. Частота хронического лимфолейкоза не увеличилась в Японии после взрывов в Хиросиме

и Нагасаки.

Риск возникновения лимфолейкоза, предположительно, повышает использование отравляющих веществ, применяемых в сельском хозяйстве – гербицидов и инсектицидов. Однако эти данные еще недостаточно убедительны. Возможно, действуют какие-то другие факторы.

Самым главным фактором риска является возраст, потому что есть прямая зависимость между возрастом и частотой возникновения лимфолейкоза. В России средний возраст заболевших в настоящее время составляет около 64 лет, и только 25% больных моложе 55 лет. В Европе и США хронический лимфолейкоз встречается чаще, чем в России, потому что продолжительность жизни людей в этих регионах пока больше. Так что это возрастное заболевание, которое, возможно, является результатом старения иммунной системы. Мужчины заболевают хроническим лимфолейкозом вдвое чаще женщин.

что хронический лимфолейкоз несколько чаще возникает у супругов больных, чем можно было бы ожидать при случайном распределении. Это говорит о том, что на супругов действуют общие факторы экологии – еда, место проживания. Хронический лимфолейкоз не заразен.

Почему из миллионов людей, живущих на планете, болезнь выбрала именно меня?

Как следует из предшествующих глав, возникновение ХЛЛ, скорее всего, случайность. Как вы знаете, предрасположенность к ХЛЛ во многих случаях наследуется. Вы могли бы спросить: почему из тысяч возможных вариантов во время случайного распределения хромосом в половых клетках моих родителей мне достались именно эти? Это случайность. Поэтому этот вопрос бесплоден и не имеет ответа. Вы ни в чем не виноваты. В конце концов, хронический лимфолейкоз – одна



Особенности образа жизни, влияющие на развитие хронического лимфолейкоза, также не установлены. Спорт, здоровый образ жизни, питание, витамины – все это никак не связано с частотой хронического лимфолейкоза. Есть данные о том,

из наиболее медленно текущих и хорошо поддающихся лечению опухолей. Вы могли заболеть другой, куда более опасной болезнью. К счастью, этого не случилось.

Диагностика хронического лимфолейкоза

Врач может заподозрить ХЛЛ, обнаружив соответствующие симптомы при осмотре. В этом случае будет необходимо пройти ряд обследований, включая анализ крови и костного мозга. Самое важное исследование – анализ крови, без него диагноз не ставится. В анализе крови выявляется увеличение числа лимфоцитов.

Хронический лимфолейкоз не относится к болезням, требующим неотложной, экстренной медицинской помощи. Обсле-

дование может занять несколько недель, в этом нет ничего страшного. Более того, обнаружив повышение лимфоцитов, врач может предложить подождать 2-4 недели. Лимфоциты часто повышаются после перенесенных вирусных инфекций. В таком случае при повторном анализе лимфоциты приходят в норму. Если они остаются повышенными и/или нарастают, необходимо обследование.

Пункция и трепанобиопсия костного мозга

Исследование костного мозга, являясь обязательным при диагностике других форм лейкозов, при хроническом лимфолейкозе не так уж и важно. Раньше, когда не было иммунофенотипирования, оно выполнялось всегда. Теперь диагноз подтверждается с помощью процедуры иммунофенотипирования, пункция все

реже назначается пациентам, у которых болезнь не прогрессирует. В первую очередь это касается пожилых людей. Однако это совершенно не означает, что исследование костного мозга не нужно делать никогда. Оно должно быть выполнено перед началом иммунохимиотерапии. Кроме того, если у врача имеются какие-либо сомнения в диагнозе, он обязательно назначит вам исследование костного мозга.

Исследование костного мозга выполняется в процедурном кабинете или малой операционной и занимает около 10 минут. Пациент ложится на кушетку, обычно на живот. Врач нащупывает выступающий участок – гребень подвздошной кости в области поясницы. После обработки кожи дезинфицирующим раствором вводится анестетик – лидокаин, новокаин или другой препарат. Обязательно сообщите врачу, если у вас ранее были реакции на лидокаин или другие анестетики. Во время введения лидокаина пациент поначалу может испытывать ощущение легкого жжения, затем этот участок быстро немеет. Небольшие болевые ощущения могут возникнуть при обезболивании надкостницы.

После этого врач ждет несколько минут, пока подействует анестетик. Затем с помощью другой иглы берется жидкая фракция

Процедура исследования костного мозга

костного мозга. Врач подсоединяет шприц к концу иглы и аспирирует несколько капель костного мозга. Обычно в этот момент пациент испытывает ощущение, похожее на удар, длящееся не больше секунды. После этого вводится третья игла с большим просветом для получения узкого столбика костного материала для биопсии. При введении этой иглы в кость пациент может испытывать давление. Забор столбика кости длится меньше минуты.

Взятие жидкой фракции костного мозга называется пункция, взятие столбика кости называется биопсия. Пункция костного мозга может быть сделана из грудины.

После процедуры пациента могут попросить посидеть некоторое время со льдом, приложенным к месту биопсии.

После того, как взятие пробы костного мозга завершено, пациента обычно отпускают домой.

Полученный образец исследуется под микроскопом. Выясняется степень заме-

щения костного мозга клетками лейкоза, сохранность других ростков кроветворения. Повторное исследование потребуется сделать и по завершении терапии, чтобы оценить эффект лечения.

Опасности, связанные с процедурой исследования костного мозга

Пункция костного мозга никак не связана с пункцией спинного мозга – это совершенно разные процедуры. Взятие костного мозга не имеет никаких последствий для кроветворения. На исследование берется ничтожно малое количество костного мозга. Процедура исследования может сопровождаться побочными эффектами: инфекцией, образованием кровоподтека или кровотечением, болями в месте

биопсии. Все эти осложнения возникают очень редко. Тем не менее, во избежание инфекций повязку после биопсии не надо снимать 2 дня и в течение этого времени место биопсии не следует мыть. На третий день повязку можно снять и место биопсии смазать йодом.

Кровоподтеки возникают обычно при низких тромбоцитах. Поэтому важно не уходить сразу после пункции, а посидеть 30 минут с холодом, приложенным к месту биопсии.

Позволяет выяснить, что является причиной большого количества лимфоцитов в крови: реакция организма на инфекцию, воспалительный процесс, либо лимфатическая опухоль. Вторая важная роль иммунофенотипирования – отличить хронический лимфолейкоз от других видов лейкозов и лимфом, которые могут проявляться сходной клиникой.

Метод иммунофенотипирования позволяет рассмотреть различные белки, имеющиеся на клетках. С помощью этих белков лимфоциты общаются друг с другом и другими клетками, узнают в какой участок организма им нужно прийти, чтобы бороться с инфекциями, узнают, когда им нужно делиться или наоборот, когда пора погибнуть. В своем развитии лимфоциты проходят несколько стадий и на каждой стадии набор белков у них разный. Кроме того, лимфоциты могут жить в разных органах: в костном мозге, в лимфоузлах, в селезенке, на слизистых. На всех этих разновидностях лимфоцитов также имеются разные белки. Эти белки (и не только белки) используются как маркеры для диагностики.

Имунофенотипирование

Их исследуют с помощью антител. Антитела – это тоже белки, которые используются иммунной системой для распознавания возбудителей инфекций и чужеродных тканей. Более подробно об антителах можно прочитать в разделе «Лечение», поскольку сегодня антитела используются в терапевтических целях. Также антитела уже более полувека используются для диагностики. Каждое антитело подходит к определенному антигену как ключ к замку, поэтому с помощью определенного антитела можно точно сказать, есть в клетке данный белок или нет. Поскольку белков много, для удобства принято обозначать их по номерам. Была разработана специальная система обозначения белков – система CD (cluster of differentiation).

Опухолевые клетки возникают из определенных разновидностей лимфоцитов и «наследуют» от них определенный набор маркеров. Иммунофенотипирование позволяет выявить этот характерный набор маркеров. Мы видим, что клеток с

определенным набором маркеров стало слишком много, в норме такого быть не должно. Так, например, хронический лимфолейкоз диагностируется при наличии на поверхности CD19, CD5, CD23. Клеток с таким сочетанием маркеров в норме либо нет, либо их ничтожно мало. Клетки лимфомы мантийной зоны тоже имеют на поверхности CD19 и CD5, но не имеют CD23. Таким образом, характерный набор маркеров говорит, какая это опухоль. Без иммунофенотипирования диагноз хронического лимфолейкоза сегодня не ставится. Иммунофенотипическое исследование можно проводить с помощью проточной цитофлуориметрии, когда исследуется кровь. А можно делать его на срезах ткани – лимфоузла, селезенки, других органов. Тогда этот метод называется иммуногистохимия. Оба метода – и иммунофенотипирование, и иммуногистохимия – есть уже практически во всех крупных центрах России.

Два иммунофенотипических маркера, ZAP-70 и CD38 имеют прогностическое значение и показывают примерно то же, что и мутационный статус генов иммуноглобулинов (см. далее). Сейчас в России более доступно определение мутационного статуса генов иммуноглобулинов, который показывает суть процесса. ZAP-70 и CD38 – суррогатные маркеры того же самого.

Для иммунофенотипирования берется кровь из вены. Иногда исследуется костный мозг.



Цитогенетическое исследование и FISH

В этом исследовании изучаются хромосомы – тельца, содержащиеся в ядре, состоящие из ДНК и белков. Чаще всего при хроническом лимфолейкозе используется метод FISH (флуоресцентная гибридизация in situ). Метод FISH позволяет раскрасить хромосомы специальными зондами, меченными красителями. Препараты клеток готовят определенным образом, затем обрабатывают зондами и смотрят под микроскопом. Зонд связывается с определенным участком хромосомы.

Поскольку в каждой клетке каждой хромосомы – пара (одна получена от отца, другая от матери), то в норме будут видны два светящихся сигнала. Если сигнал только один, значит этот участок ДНК утрачен. Если сигнала три, значит этот участок приобретен. FISH позволяет видеть разнообразные нарушения: утрату хромосомы или ее части, приобретение дополнитель-

ной хромосомы или ее части, перенос фрагмента одной хромосомы на другую. Как уже говорилось, гены нарушены только в клетках В-ХЛЛ. Поэтому анализ может быть выполнен в клетках крови, костного мозга, лимфоузла. Обычно анализ делается по крови: ее проще взять и в ней много клеток ХЛЛ. Нередко используется и костный мозг. Метод FISH говорит о прогнозе хронического лимфолейкоза. Для хронического лимфолейкоза характерно несколько хромосомных нарушений:

1. Делеция (утрата) короткого плеча 17 хромосомы. При этом теряется ген *p53*, который препятствует развитию опухолей. Делеция короткого плеча 17 хромосомы (делеция 17p) считается наиболее опасной.
2. Делеция длинного плеча 11 хромосомы (делеция 11q). Это нарушение также считается менее благоприятным.
3. Появление дополнительной хромосо-

мы 12 (трисомия 12). Это нарушение обычно ассоциируется с благоприятным прогнозом.

4. Утрата длинного плеча 13 хромосомы (делеция 13q). Делеция 13q говорит о благоприятном прогнозе. У многих пациентов с делецией 13q хронический лимфолейкоз развивается очень медленно, не требует терапии годами.

У части пациентов никаких нарушений не выявляется. У некоторых пациентов может выявиться сразу несколько хромосомных нарушений. Но и в этом случае важны наиболее неблагоприятные нарушения –

делеция 17p и 11q. При их выявлении необходимость в лечении возникает раньше. У пациентов с делецией 17p стандартная терапия малоэффективна. Поэтому таким пациентам показана терапия препаратами ибрутиниб и венетоклакс. Частота выявления делеции 11 и 13 хромосом, а также трисомии 12 не зависит от давности болезни. Напротив, делеция 17p выявляется все чаще и чаще с увеличением срока болезни и каждым последующим рецидивом. Поэтому FISH на делецию 17p необходимо выполнять перед началом терапии первой и каждой последующей линии.

Мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов

Мутационный статус генов иммуноглобулинов показывает нам уровень созревания лимфоцита, из которого возникла клетка хронического лимфолейкоза. В-лимфоцит образуется в костном мозге и выходит в кровь и периферические лимфоидные органы. Здесь он должен встретиться с возбудителями инфекций, и эта встреча определяет, будет ли он жить дальше или нет. Если с таким наивным, не контактировавшим с антигеном лимфоцитом ничего не происходит в течение 5 дней, он погибает, потому что организму не нужны бессмысленные клетки. Если лимфоцит контактирует с возбудителем и проходит отбор на максимальное соответствие антигену этого возбудителя, он остается жить и превращается в клетку памяти. В-клетки памяти могут самообновляться десятилетиями, ведь иммунитет против некоторых инфекций сохраняется пожизненно. Отбор на максимальное соответствие антигену возбудителя инфекции оставляет в генах иммуноглобулинов лимфоцита хорошо идентифицируемые последствия, которые мы можем видеть с помощью молекулярных методов. Если гены иммуноглобулинов не содержат никаких изменений (вариант без мутаций генов иммуноглобулинов), это значит, что ХЛЛ возник из наивных В-лимфоцитов. Если в генах иммуноглобулинов выявляют-

ся изменения (вариант с мутациями генов иммуноглобулинов), значит ХЛЛ возник из клеток памяти.

Соответственно природе клеток памяти, ХЛЛ с мутациями генов иммуноглобулинов развивается очень медленно. Многие пациенты с этим вариантом заболевания вообще никогда не нуждаются в лечении. ХЛЛ без мутаций генов иммуноглобулинов, возникший из наивных клеток, развивается быстрее, как правило требует лечения, и хуже поддается терапии цитостатиками и моноклональными антителами. За рубежом в лечении пациентов с вариантом ХЛЛ без мутаций генов иммуноглобулинов все больше используются таргетные препараты.

Мутационный статус генов иммуноглобулинов оценивается с помощью полимеразной цепной реакции и определения нуклеотидной последовательности определенного участка генома.

Для проведения этого анализа берется кровь из вены. Анализ делается не быстро, в лучшем случае – неделю, обычно – несколько недель.

Определение уровня антител в сыворотке крови

Анализ позволяет оценить степень снижения нормальных антител. Обычно определяется три класса антител – иммуноглобулины IgA, IgG и IgM. У пациентов с ХЛЛ часто обнаруживается снижение различных классов антител и степень этого снижения коррелирует с частотой инфекций.

Для анализа берется кровь из вены.

Ультразвуковое исследование

Позволяет оценить распространенность болезни – наличие и размеры увеличенных лимфоузлов в брюшной полости, размеры селезенки и печени.

Определение бета-2-микроглобулина

Бета-2-микроглобулин – один из белков плазмы, который коррелирует с массой болезни у пациентов с ХЛЛ. Его повышение имеет прогностическое значение. Для анализа берется кровь из вены.

Рентгенография грудной клетки

Позволяет оценить наличие увеличенных лимфоузлов в грудной клетке.

Все другие исследования выполняются по необходимости.



Стадии хронического лимфолейкоза

Хронический лимфолейкоз невозможно распределить на стадии, руководствуясь принципами, применимыми к онкологическим заболеваниям вообще. Онкологические заболевания возникают в конкретном органе, поначалу растут в нем, затем дают метастазы в лимфоузлы и другие органы. Все это лежит в основе универсальной онкологической классификации TNM.

Хронический лимфолейкоз – жидкая опухоль, она исходно распространена по организму – уже на самых ранних этапах клетки хронического лимфолейкоза есть в крови, костном мозге, лимфоузлах, органах. Поэтому для хронического лимфолейкоза применяется другой способ классифицирования. Он учитывает массу болезни и степень подавления нормальных клеток кроветворения.

На сегодняшний день в мире есть две признанные классификации хронического лимфолейкоза.

В США распространена система, предложенная доктором Канти Рай (Kanti Rai), в которой выделяется пять стадий (от 0 до IV), где каждая последующая цифра обозначает более распространенный процесс. Критериями служат показатели тромбоцитов, эритроцитов, увеличение селезенки, печени, лимфатических узлов.

В Европе принята система, предложенная французским доктором Жаком-Луи Бине (Jacques-Louis Binet). Эта система более проста и популярна в мире. Поэтому рассмотрим ее. Выделяют три стадии: А, В и С.

Таблица 2. Стадии хронического лимфолейкоза

Стадия	Характеристика
Стадия А	Нет анемии, нет тромбоцитопении и в процесс вовлечено менее трех лимфоидных зон
Стадия В	Нет анемии, нет тромбоцитопении и опухоль распространена более, чем в трех лимфоидных зонах
Стадия С	Имеется анемия и/или тромбоцитопения. Все остальное не важно

Под лимфоидными зонами понимаются:

- Шея (увеличение лимфоузлов в области шеи)
- Подмышечные области (увеличение лимфоузлов в этой области, - неважно с одной или с двух сторон)
- Паховая область (увеличение лимфоузлов в этой области, неважно с одной или с двух сторон)
- Селезенка
- Печень

Таким образом, всего зон пять.

В России применяются обе системы – по предпочтению докторов. Обе они говорят об одном и том же.

Прогноз хронического лимфолейкоза

Прогноз – термин, под которым понимается и характер течения болезни, и успех или неуспех лечения. Очень важно понимать, что как бы хорошо мы не понимали болезнь, сделать индивидуальный прогноз для конкретного пациента трудно. Как говорил Нильс Бор: «Предсказывать очень трудно, особенно будущее».

Существует очень много маркеров про-

гноза хронического лимфолейкоза, учитывая, что течение этой болезни весьма и весьма вариабельно.

Общепринято использовать международный прогностический индекс для ХЛЛ. В него входит 5 параметров, каждому из которых присвоен «удельный вес» на основании анализа пациентов, получавших иммунохимиотерапию.

Таблица 3. Международный прогностический индекс

Параметр	«→» значение	Баллы
Делеция 17p (утрата TP53)	Делеция/мутация	4
Мутационный статус генов иммуноглобулинов	Без мутаций	2
B2M, мг/л	>3,5	2
Стадия	B или C	1
Возраст	>65 лет	1

Международный индекс может принимать значения от 0 до 10. В нем выделяется четыре группы:

0 – 1 балл: низкий риск

2 – 3 балла: промежуточный риск

4 – 6 баллов: высокий риск

7 – 10 баллов: очень высокий риск

Риск показывает успех или неуспех лечения с помощью иммунохимиотерапии (режимы FCR, BR и подобные им). Все пациенты в группе очень высокого риска имеют делецию 17p. С учетом неудовлетворительного ответа на иммунохимиотерапевтическое лечение, предпочтительнее использовать в лечении этих пациентов ибрутиниб или венетоклакс.

Необходимо подчеркнуть, что хронический лимфолейкоз – долгая, медленно текущая болезнь.



В настоящее время в распоряжении докторов имеются высокоэффективные методы контроля над этим заболеванием в первом и последующем рецидивах. С каждым днем ученые узнают о лимфолейкозе все больше и учатся успешнее бороться с этим заболеванием.

Многие доктора сравнивают хронический лимфолейкоз с такими болезнями как гипертония, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца. Миллионы людей заболевают этими болезнями и относятся к этому спокойно. Сахарный диабет – неизлечимая болезнь, но ее можно эффективно контролировать. Точно также хронический лимфолейкоз, хотя и относится к онкологическим заболеваниям, протекает длительно. В нашем распоряжении все больше и больше возможностей эффективно контролировать эту болезнь.



Лечение хронического лимфолейкоза



К сожалению, на сегодняшний день хронический лимфолейкоз неизлечим. Однако, следует помнить, что у некоторых пациентов необходимость в лечении не возникает никогда. У большинства пациентов заболевание удастся эффективно контролировать имеющимися современными методами. В этом разделе рассматриваются подходы, применяемые в лечении В-клеточного хронического лимфолейкоза, цели, результаты лечения, осложнения и способы борьбы с ними.

Выжидательное наблюдение

Эта лечебная тактика практически всегда применяется у пациентов В-ХЛЛ на начальных этапах. Выжидательное наблюдение шокирует некоторых пациентов. Чего ждать? Всюду мы слышим о необходимости ранней диагностики и ранней терапии. Говорят, что чем раньше выявлено заболевание и начато лечение, тем лучше. Это верно для большинства онкологических заболеваний, но не для хронического лимфолейкоза.

Если опухоль, растущую в органе, удастся выявить и удалить на ранних этапах, до появления метастазов, то очень часто проблема решена. Если уже есть метастазы,

то большинство онкологических заболеваний сегодня вылечить не удастся.

Хронический лимфолейкоз – жидкая опухоль. Ее нельзя удалить. Уже на самых ранних этапах, задолго до появления каких бы то ни было симптомов, клетки лимфолейкоза есть в крови, костном мозге, селезенке, органах. Поэтому понятия «локальная стадия» и «метастазы» вообще не применимы к В-ХЛЛ, как и к большинству гематологических заболеваний. Поскольку локальной стадии нет, опоздать с началом лечения трудно.

Во-вторых, хронический лимфолейкоз неизлечим. Как только в распоряжении врачей появится нетоксичное лекарство, которое будет излечивать хронический

лимфолейкоз, эта тактика сразу поменяется. Поэтому сейчас тактика ведения хронического лимфолейкоза выстраивается с учетом данной особенности: мы применяем лечение по необходимости, поскольку лечение само по себе безопасно.

В-третьих, есть пациенты, которым вообще никогда не надо лечиться. Хронический лимфолейкоз может оставаться в стабильном состоянии в течение многих лет и даже десятилетий. В 80-х годах было проведено много исследований, в которых сравнивалось выжидательное наблюдение и раннее начало терапии (сразу после установления диагноза). Оказалось, что лечение на ранних этапах никакого преимущества не дает, но вызывает токсические эффекты (речь идет о пациентах, у которых нет явных признаков активности болезни). Сейчас у нас есть новые маркеры прогноза и новые методы лечения, но тактика выжидательного наблюдения на начальных этапах остается стандартом для многих пациентов. Клинические испытания 90-х годов подтвердили целесообразность тактики выжидательного наблюдения. Результаты клинических испытаний, которые были начаты в 2000-х годах не показывают преимущества раннего начала терапии. Результаты исследований, которые проводятся в настоящее время, будут известны в 2020-х годах.

Тактика выжидательного наблюдения означает, что вам необходимо регулярно (поначалу раз в 3 месяца, а дальше, если ничего дурного не происходит, раз в полгода) являться на прием к врачу, сдавать анализ крови, проходить УЗИ брюшной полости и, желательнее, периферических лимфоузлов. Кроме того, вам необходимо беречься от инфекций, чему посвящен специальный раздел брошюры.

Когда начинать лечение?

Принципиальная схема такова: к большинству больных в стадии «А» применяет-



ся тактика выжидательного наблюдения. Большинство пациентов в стадии «С» начинают лечить сразу. Для больных в стадии «В» врачи ориентируются на показания к началу терапии:

- потеря веса более 10% массы тела за 6 месяцев (если пациент не предпринимал мер к похудению),
- выраженная слабость (пациент нетрудоспособен, вынужден проводить более половины дневного времени в постели),
- затяжная лихорадка с повышением температуры до 37,5 и выше без признаков инфекции,
- нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга,
- развитие осложнений хронического лимфолейкоза – аутоиммунной анемии или аутоиммунной тромбоцитопении,
- большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явный рост селезенки,
- нарастающее увеличение лимфатических узлов, большие размеры лимфатических узлов,
- рипост лимфоцитоза более, чем на 50% за 2 месяца, ожидаемое время удвоения лимфоцитов менее 6 месяцев.

Для того, чтобы рассчитать время удвоения лимфоцитов необходимо располагать двумя анализами крови, взятыми в разное

время. Чем больше интервал между измерениями, тем лучше. Время удвоения лимфоцитов высчитывается так: абсолютное число лимфоцитов в мкл умножают на число месяцев между измерениями и делят на разницу между вторым и первым измерением лимфоцитов в мкл.

При невысоком лейкоцитозе (<30 тыс.) лимфоциты подвержены колебаниям. Поэтому время удвоения лимфоцитов работает надежнее, если в повторном анализе лимфоцитов больше 50 тыс./мкл. Время удвоения менее 6 месяцев считается показанием к началу терапии. Сам по себе уровень лимфоцитов совершенно не важен и не опасен. Можно, например, болеть около 20 лет, никогда не получать лечения и иметь 200 тыс. лимфоцитов в мкл. При этом известно, что 20 лет назад было 20 тыс. лимфоцитов в мкл. Время удвоения составляет 9 лет. Показаний к терапии нет.

Другое дело, если у пациента имеются иные признаки активности болезни, когда лейкоцитов больше 150 тыс./мкл: например, похудение, потливость по ночам.

Выбор лечения

Хроническим лимфолейкозом болевают пожилые люди со множеством сопутствующих заболеваний. Часто приходится лечить не только и не столько хронический лимфолейкоз. Основная цель – не навредить. Поэтому, выбирая вариант лечения, врач учитывает множество факторов. Их можно разделить на три группы:

- состояние болезни (клиническая картина и факторы прогноза),
- состояние пациента (возраст, сопутствующие заболевания),
- какое лечение проводилось раньше, когда наступил и как проявляется рецидив, наличие противопоказаний к данному препарату.

В зависимости от этих факторов опреде-

ляют цель терапии. Она может состоять в достижении долгосрочной ремиссии или в паллиативном контроле над опухолью. У пациентов с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний мы стремимся к достижению качественной длительной ремиссии. При паллиативном подходе лечение проводится режимами, вызывающими минимальную токсичность.

Химиотерапия / иммунохимиотерапия

Лейкеран (хлорамбуцил)

Ллейкеран (хлорамбуцил) – применяется в лечении ХЛЛ с 1955 года. Несмотря на столь длительный срок, этот препарат иногда назначается и сегодня в определенных ситуациях.

Существует два принципиальных способа назначения лейкерана – курсовая терапия, когда он назначается короткими курсами раз в месяц, и постоянная терапия, когда препарат назначается постоянно надолго. В России больше распространена тактика постоянной первично-сдерживающей терапии. Монотерапия лейкераном назначается исключительно с паллиативной целью. Такое лечение позволяет сократить число лимфоцитов, уменьшить размеры лимфатических узлов, однако не вызывает ремиссий. Лейкеран может назначаться очень пожилым пациентам с отягощенным соматическим статусом. Бывает, что в течение многих лет он по-



зволяет контролировать болезнь. Иногда лейкоанемия сочетается с ритуксимабом, что позволяет добиться лучших результатов.

Режимы FCR и BR

В онкологии варианты химиотерапевтического лечения принято называть по первым буквам препаратов, которые в них входят. Это удобно. Так, в режим FCR входят Флударабин, Циклофосфамид и Ритуксимаб. В режим BR входят бендамустин и ритуксимаб.

В 90-х годах флударабин совершил «бархатную революцию» в лечении хронического лимфолейкоза, потому что это первый препарат, благодаря которому появилась возможность добиваться у больных ХЛЛ полной ремиссии, то есть состояния, при котором никаких проявлений болезни нет. В настоящее время флударабин остается в строю, но практически не используется в монорежиме. Его всегда сочетают с другими препаратами. Это обусловлено тем, что в монорежиме он менее эффективен и вызывает выраженный иммунодефицит.

Флударабин исследовался в сочетании

со многими препаратами, но только его комбинация с циклофосфамидом «FC» оказалась высокоэффективной и безопасной. Циклофосфамид – классический цитостатический препарат, но его используют в сравнительно небольших дозах, поэтому тяжелых осложнений не возникает.

Третьим препаратом в схеме является ритуксимаб, моноклональное антитело к CD20. Ритуксимабу посвящен отдельный раздел брошюры.

FCR – это трехдневный или четырехдневный режим. В первый день вводится ритуксимаб, циклофосфамид и флударабин. Во второй и третий дни вводятся флударабин и циклофосфамид (внутривенно или принимаются в таблетках). Далее надо сдавать контрольные анализы, желательно на 8, 15 дни цикла и непосредственно перед началом следующего. Следующий курс начинается на 29 день, считая от даты начала предыдущего. Всего делается 6 курсов. Число курсов может быть сокращено в связи с неудовлетворительной переносимостью, но лучше этого не делать. Флударабин нельзя назначать пациентам с почечной недостаточностью.

Дни цикла	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Ритуксимаб	+																												
Циклофосфамид	+	+	+																										
Флударабин	+	+	+																										
Анализ крови												+																	+

Бендамустин (другое название рибомустин) – так называемый бифункциональный препарат, обладающий свойствами и флударабина и циклофосфамида одновременно. Препарат был синтезирован в советские времена в Германской демократической республике Озеговским и Кребсом и поставлялся в страны Варшавского договора под названием цитостазан. Потом, в связи с развалом Советского союза и крушением Берлинской стены был основательно забыт. Повторное «открытие»

произошло только в 2000-х годах в США. Бендамустин вытеснил флударабин в США за счет меньшей токсичности. Бендамустин сочетается с ритуксимабом.

BR – это двух- или трехдневный режим. В первый день вводится ритуксимаб и бендамустин, во второй день только рибомустин. Так же, как и в случае с FCR, надо сдавать контрольные анализы. Следующий курс начинается на 29 день. Всего делается 6 курсов.

Дни цикла	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Ритуксимаб	+																												
Бендамустин	+	+																											
Анализ крови									+							+													+

В схемах FCR и BR используется моноклональное антитело ритуксимаб. Этот препарат заслуживает отдельного описания. Когда мы говорим «иммунохимиотерапия», мы понимаем под этим ритуксимаб и другие моноклональные антитела в дополнение к цитостатикам. Терапевтические моноклональные антитела похожи на обычные антитела, которые в норме вырабатываются в организме, но они делаются в лабораторных условиях.

Существуют уже сотни моноклональных антител, которые применяются для лечения различных заболеваний. В России в лечении хронического лимфолейкоза используются 2 антитела – ритуксимаб и обинтузумаб.

Ритуксимаб

Ритуксимаб – это химерное антитело против CD20, молекулы, которая имеется на В-клетках. «Химерное» означает, что часть молекулы имеет человеческое происхождение, а часть – мышинное. Ритуксимаб избирательно уничтожает опухолевые В-клетки, используя естественные механизмы защиты иммунной системы от чужеродных агентов. Хронический лимфолейкоз возникает из В-клеток, поэтому ритуксимаб действует и на клетки ХЛЛ.

В норме в нашей крови содержится множество антител, которые связываются с вирусами и бактериями, отмечая их и показывая иммунной системе какие клетки надо уничтожить. Каждый вид бактерии или вируса распознается и метится специфическим для него антителом. Когда говорят, что «организм борется с инфекцией», – это означает, что иммунная система старается подобрать правильное антитело

Иммунотерапия

против данного возбудителя. Чем быстрее появится специфическое антитело, тем легче будет протекать и быстрее пройдет инфекция. Когда нужное антитело против бактерии или вируса создано, и возбудитель инфекции уничтожен, болезнь прекращается. Однако, память о данном возбудителе остается. Если тот же самый возбудитель попадет в организм еще раз, болезни не будет, так как клетки успеют наработать миллионы копий подобных антител раньше, чем размножится возбудитель. В таких случаях говорят, что у человека выработался иммунитет, то есть невосприимчивость к болезни. Вот почему некоторые инфекции (детские, например) переносятся лишь один раз в жизни.

Ритуксимаб – это созданное в лаборатории антитело. В каждом флаконе препарата ритуксимаб содержатся миллионы крохотных белков – антител, которые прикрепляются только к определенной разновидности белых клеток крови (только к тем, на которых есть молекула CD20). Иммунная система начинает думать, что клетки, к которым прикрепилась антитела препарата ритуксимаб, являются чужеродными и уничтожает их. Уничтожение происходит так называемыми эффекторными механизмами иммунной системы – системой комплемента и специальными фагоцитирующими клетками. Кроме того, ритуксимаб сам по себе вызывает гибель клеток-мишеней.

Таким образом, моноклональные антитела «подходят» специфическому антигену, как ключ к замку. Связавшись с антигеном, они дают иммунной системе знать,

что данную клетку надо уничтожить. Принцип соответствия антитела только одному антигену делает это лечение высоко избирательным. Принципиальным и важнейшим отличием моноклональных антител от химиотерапии является их избирательность. Большинство химиопрепаратов представляют собой химические вещества, которые убивают все быстро делящиеся клетки организма. Моноклональные антитела избирательно уничтожают только определенные клетки и не затрагивают здоровые. Поэтому моноклональные антитела не вызывают типичных осложнений химиотерапии, таких как облысение,

стоматит и миелосупрессия. Цитостатики в режимах FCR и BR используются в сравнительно небольших дозах. Поэтому режимы FCR и BR не вызывают облысения.

Ритуксимаб вводится внутривенно или подкожно. Для подкожного введения существует специальная лекарственная форма. Внутривенное введение занимает 5-6 часов. Последующие сеансы введения ритуксимаба могут проводиться быстрее, и занимают 3-4 часа.

Введение подкожного препарата занимает 10 минут.



Внимание! Нельзя начинать лечение ритуксимабом сразу с подкожной формы. Сначала препарат вводят внутривенно. При нормальной переносимости, можно продолжить использовать подкожную форму.

Перед введением ритуксимаба в любом виде проводится так называемая премедикация. Во время премедикации пациенту вводят или дают выпить внутрь гормональный, противоаллергический

(антигистаминный) и жаропонижающий препараты.

Большинство пациентов переносит введения легко. Скорее всего, вы ничего не почувствуете. При первом введении ри-

туксимаба может развиваться так называемая инфузионная реакция, симптомы которой похожи на симптомы гриппа: могут быть мышечные и головные боли, озноб, лихорадка, тошнота. У некоторых людей появляется ощущение «прилива» к лицу, чувство жара или боли в области очагов опухоли. Эти побочные эффекты говорят о том, что ритуксимаб работает, обычно все проходит после окончания введения препарата. Если у вас появились побочные явления от введения ритуксимаба, то доктор или медсестра замедлят скорость введения лекарства до тех пор, пока эти явления не пройдут. Возможно, вам введут гормональный и/или антигистаминный препарат для предотвращения побочных явлений.

В интервалах между введениями обычно никаких побочных эффектов нет. Однако, из-за того, что ритуксимаб уничтожает и здоровые клетки белой крови, на какое-то время ваша иммунная система ослабевает. Это временный эффект: организм восстановит погибшие лимфоциты. Но это означает, что в этот период организм более восприимчив к инфекциям, в том числе к серьезным. Восстановление В-лимфоцитов после последнего введения ритуксимаба происходит за 6-9 месяцев.

Обинутузумаб

Обинутузумаб также является моноклональным антителом к CD20, но имеет ряд принципиальных отличий. Этот препарат полностью гуманизирован, то есть в нем нет «мышинных» компонентов. Обинутузумаб обладает значительно большей, в сравнении с ритуксимабом, непосредственной токсичностью в отношении клеток ХЛЛ и меньше зависит от эффекторных механизмов иммунной системы. У пожилых пациентов комбинированная терапия обинутузумабом в сочетании с хлорамбуцилом значительно превосходит такую же комбинацию с ритуксимабом. Преимущество обинутузумаба над ритуксимабом в комбинации с другими препаратами

менее очевидно. В настоящее время этот препарат зарегистрирован для лечения пожилых пациентов с ХЛЛ в комбинации с хлорамбуцилом. Такая схема менее всего подавляет костный мозг и значительно эффективнее хлорамбуцила и комбинации ритуксимаба и хлорамуцила.

Обинутузумаб имеет большие перспективы в комбинации с новыми препаратами, такими как венетоклак. Комбинация обинутузумаба и венетоклакса позволяет добиваться беспрецедентно высокой частоты полных иммунофенотипических ремиссий.

Моноклональные антитела и вирус гепатита В

У людей с вирусным гепатитом «В» или носительством вируса гепатита «В» ритуксимаб и обинутузумаб могут приводить к реактивации вируса и развитию тяжелого гепатита. В настоящее время повсеместно распространена практика тестирования на вирусный гепатит «В» с помощью определения НВs-антигена. Пациентам с положительным НВs-антигеном назначать ритуксимаб и обинутузумаб можно при условии одновременного назначения на длительный срок (2 года) противовирусных препаратов энтекавира или тенофовира. Проблема заключается в пациентах, у которых нет НВs-антигена, но скрытое носительство вируса гепатита «В» есть. Таких пациентов больше, чем больных с положительным НВs-антигеном. Поэтому если пациенту предстоит назначение моноклонального антитела к CD20 – ритуксимаба или обинутузумаба – желательно провести развернутое тестирование на вирус гепатита «В», которое включает в себя определение Нbs-антигена, а также антител к поверхностному антигену анти-НВs, определение антител к core-антигену анти-НВs_{core}, а также ДНК вируса гепатита В в крови.

Если НВs-антиген отрицателен, но имеются антитела анти-НВs_{core} и/или ДНК гепатита «В» в крови, речь идет о латентной

инфекции. В таких случаях нужно каждые 2 месяца во время лечения определять ДНК гепатита «В» в крови. Если количество начинает расти, показано назначение противовирусной терапии.

Пациентам, у которых все маркеры вируса гепатита «В» отрицательны, желательно на ранних этапах болезни, до начала терапии, провести вакцинацию против гепатита «В».

Другие режимы химиотерапии

R-CVP/SOP – комбинация циклофосфана, винкристина (онковин) и преднизолона. Этот режим химиотерапии проводится в течение 5 дней: в первый день вводятся внутривенно циклофосфан и винкрестин и в течение 5 дней пациент принимает преднизолон. Курсы повторяются каждые 3 недели. Всего 6-8 курсов.

R-SOP – комбинация циклофосфана, доксорубина, винкристина (онковин) и преднизолона. Этот режим химиотерапии также проводится в течение 5 дней: в первый день вводятся внутривенно циклофосфан, винкрестин и доксорубин. В течение 5 дней пациент принимает преднизолон. Курсы повторяются каждые 3 недели. Всего 6 курсов.

Ибрутиниб

Несмотря на то, что препарат был впервые использован для лечения ХЛЛ в 2009 году, а зарегистрирован по показанию «рецидив хронического лимфолейкоза» в России только в 2015 году, он постепенно меняет всю тактику ведения этой болезни. Многие ключевые лекарства в медицине были открыты случайно: например, сердечные гликозиды, диуретики, антибиотики.

Ибрутиниб – целенаправленный продукт человеческой мысли и технологий. Началось всё в 1952 году, когда американский педиатр Огден Брутон описал

врожденное заболевание у детей, проявляющееся отсутствием или резким снижением антител и склонностью к инфекциям. Спустя несколько десятилетий был охарактеризован ген, дефект которого приводит к этой болезни. Продукт гена, белок брутонтирозинкиназа, критически важен для функции лимфоцитов. От него зависит созревание лимфоцитов, их жизнеспособность, способность мигрировать в разные ткани, а также распознавание бактерий и чужеродных молекул. Все это стало понятным в конце 90-х годов, а в начале 2000-х была синтезирована молекула, избирательно блокирующая брутонтирозинкиназу, – ибрутиниб.

Как принимается ибрутиниб?

Препарат выпускается в виде капсул для приема внутрь, в одной капсуле 140 мг. Стандартная доза для хронического лимфолейкоза и макроглобулинемии Вальденстрема 420 мг (3 капсулы) в день. Доза для лимфомы зоны мантии и мантийноклеточной лимфомы – 560 мг (4 капсулы) в день.

Вся доза препарата, все три капсулы, принимается в одно время. Желательно (но не принципиально) натощак. Вы можете принять препарат утром, за 2 часа до завтрака, или через 2 часа после завтрака. Можно принять на ночь. Время не имеет значения, важно постоянство приема в одно и то же время. Ни в коем случае нельзя принимать препарат по 1 таблетке 3 раза в день или как-то иначе, поскольку это снижает его эффективность и потенциально может повышать токсичность. Это связано с особым характером метаболизма ибрутиниба в организме. Препарат принимается ежедневно, постоянно, длительно. На сегодняшний день мы говорим о пожизненном приеме. Максимальный срок приема ибрутиниба пациентом с хроническим лимфолейкозом на момент публикации этой брошюры составлял около 8 лет. Как будет применяться препарат дальше, можно ли его когда-нибудь отме-

нить, пока неясно.

Как действует ибрутиниб?

Ибрутиниб необратимо связывается с тирозинкиназой Брутона и блокирует ее активность. Брутинкиназа – частный случай иммунных киназ (молекул, регулирующих им-мунную систему). Как отмечалось, от брунтотирозинкиназы зависит жизнеспособность лимфоцитов и их миграция. Блокада брунтотирозинкиназы приводит к тому, что лимфоциты гибнут, а также перестают перемещаться в организме обычными путями.

В первые месяцы приема ибрутиниба у большинства пациентов наблюдается повышение количества лимфоцитов, наряду с быстрым сокращением размеров лимфатических узлов. При высоком исходном лейкоцитозе (>100 тыс./мкл), лимфоциты могут вырасти значительно – до 500.000 тыс./мкл и более. В этом ничего страшного нет. Сам по себе лимфоцитоз не опасен, и самое главное – это не является проявлением прогрессии или неэффективности препарата. В этом и состоит механизм действия: клетки ХЛЛ из крови не могут войти обратно в лимфоузлы, селезенку, где они обновляются и делятся. Значительное повышение лимфоцитов сохраняется несколько месяцев. Нормализация уровня лимфоцитов у половины пациентов происходит до 9 месяца, у половины – дольше этого срока. Это коррелирует с уменьшением общей массы болезни.

При этом, как правило, быстро происходит сокращение лимфатических узлов и субъективное улучшение самочувствия (исчезает потливость, уменьшается слабость, возвращается к норме вес). Постепенно, в течение нескольких месяцев, происходит повышение гемоглобина и тромбоцитов. После достижения полного или частичного ответа пациент продолжает принимать ибрутиниб в той же дозе, создавая невыгодные условия для развития ХЛЛ.

Можно ли снижать дозу или отменять препарат?

Отмена препарата, пусть краткосрочная, или снижение дозы – нежелательны. На сегодняшний день есть данные о том, что чем больше пропусков и снижений дозы, тем хуже результативность лечения. Совершенно недопустимо прекращать прием препарата или снижать дозу по своему желанию. Это решение находится в компетенции врача. Важно принимать препарат в одно время: нередко пациент не помнит, пил он сегодня таблетки или нет. Повторный прием 3-х таблеток в тот же день может привести к развитию осложнений. Лучше отмечать прием в дневнике. Если вы забыли принять препарат в обычное время, можете принять его до конца дня. Принимать препарат два раза в один день, пытаться наверстать упущенное, не нужно.

Совместное применение других препаратов

Обычно пациенты дисциплинированы, а пропуски возникают из-за необходимости принимать другие препараты, влияющие на концентрацию ибрутиниба. Дело в том, что ибрутиниб подвергается интенсивному метаболизму в печени. Вещества, которые всасываются в желудочно-кишечном тракте, сначала попадают в печень. В печени ибрутиниб интенсивно разрушается, так что после первого пассажа через печень остается только 1-5% препарата, а более 90% всосавшегося вещества разрушается. Доза ибрутиниба подобрана с учетом этого.

Разрушение осуществляется ферментом СYP3A4, на активность которого влияют множество лекарств и продуктов. Есть лекарства, подавляющие активность СYP3A4, под действием которых после первого пассажа через печень остается больше ибрутиниба, и может усилиться токсичность. Поэтому при назначении других препаратов надо согласовать с врачом, можно их сочетать с ибрутинибом или нет. Если есть конфликт, доза может быть снижена, или

ибрутиниб отменяется на время приема. И наоборот, ряд лекарств усиливает активность действующего вещества. Совместный прием их не имеет смысла, поскольку от ибрутиниба ничего не остается.

имеют «узкое терапевтическое окно», и при совместном приеме их концентрация становится менее предсказуемой. Может проявляться токсичность дигоксина. Эта проблема решается тем, что прием дигоксина и ибрутиниба разводится во времени

Таблица 4. Совместимость препаратов с ибрутинибом

Препараты, сильно подавляющие СУРЗА	Препараты, умеренно Подавляющие СУРЗА	Препараты, усиливающие активность СУРЗА
Повышают концентрацию ибрутиниба		Снижают концентрацию ибрутиниба
<p>Интраконазол Кетоконазол Позаконазол Кларитромицин Телитромицин Нелфинавир Индинавир Нефазодон Ритонавир Саквинавир Хлорамфеникол</p>	<p>Эритромицин Ципрофлоксацин Флуконазол Верапамил Вориконазол Дилтиазем Иматиниб Кризотиниб Фосампренавир Ампренавир Апрепитант Атазанавир</p>	<p>Карбамазепин Окскарбамазепин Рифампицин Рифабутин Фенитоин Фенобарбитал</p>
Уменьшить дозу ибрутиниба до 1 капсулы или приостановить прием на срок приема другого препарата	Уменьшить дозу ибрутиниба до 1 капсулы	Совместное назначение бесполезно, поскольку от ибрутиниба ничего не остается

Если нужен долгосрочный прием, надо искать альтернативу ибрутинибу или сочетаемому препарату.

Во всех случаях назначения любых препаратов следует согласовывать их с врачом. Информация по сочетаемости ибрутиниба с другими препаратами представлена в таблице ниже.

Также важно, что ибрутиниб действует на фармакокинетику других препаратов. Реальное значение имеет совместный прием ибрутиниба с дигоксином, метотрексатом и дабигатраном. Все эти лекарства

(принимаются с интервалом в 12 часов).

Вообще, совместно с ибрутинибом лучше ничего не принимать. Если вы принимаете много кардиологических препаратов с утра, лучше принять ибрутиниб рано утром (сразу как проснулись, за 2 часа до завтрака), либо на ночь (через 2 часа после еды).

Продукты, несовместимые с ибрутинибом

Некоторые продукты также влияют на СУРЗА4. Во время приема ибрутиниба из рациона исключаются: грейпфрут, помаранцы и карамбола. Бергамот и валериана также могут усиливать токсичность ибрутиниба.

Российских пациентов особенно интересует сочетание ибрутиниба с алкоголем. Прямого взаимодействия нет. Прием алкоголя не противопоказан категорически. Алкоголь не сочетают с нестероидными противовоспалительными препаратами и аспирином, поскольку возрастает вероятность желудочно-кишечного кровотечения. Ибрутиниб может вызывать кровоточивость и поэтому тоже может содействовать развитию желудочно-кишечного кровотечения.

Каковы побочные эффекты ибрутиниба?

На осложнения любого лекарственного препарата всегда надо смотреть через призму его эффективности. Ибрутиниб постепенно изменяет практику лечения хронического лимфолейкоза и лимфом, изменяет наши ожидания от лечения этих

болезней.

Он является таргетным препаратом. Под этим понимается то, что он воздействует на специфическую мишень и больше ничего в организме не трогает. Типичные противоопухолевые препараты (химиотерапия) вызывают облысение, мукозиты, снижение лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина, инфекции. Осложнения ибрутиниба носят совсем другой характер. Они обусловлены тем, что некоторые тирозинкиназы в организме могут иметь сходство с тирозинкиназой Брутона, причем это сходство может быть более или менее выражено у разных людей. Ибрутиниб может связываться с этими молекулами в большей или меньшей степени.

Осложнения ибрутиниба представлены в таблице ниже. Чаще всего наблюдаются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, боли и спазмы в мышцах и кровоточивость. Эти осложнения редко бывают тяжелыми: зачастую пациенты сообщают о них только при целенаправленном вопросе. Важно и то, что эти осложнения наблюдаются только в первые месяцы приема препарата. Со временем их частота снижается.

Таблица 5. Наиболее частые осложнения ибрутиниба

Желудочно-кишечный тракт	
Диарея	51-63%
Тошнота	21-31%
Запор	23-25%
Боли в животе	15-24%
Опорно-двигательный аппарат	
Боли в мышцах	27-37%
Спазмы в мышцах	14-19%
Артралгии	11-23%
Нервная система	
Головокружение	14-21%
Головная боль	13-19%

Гематологические осложнения

Анемия	0-9%
Нейтропения	27-29%
Тромбоцитопения	10-17%

Другие осложнения

Пневмония	10%
Мерцательная аритмия	6-12%
Кровоточивость	40-50%
Инфекции 3-4 степени	20%
Кожные сыпи	5%

Необходимо обратить внимание на три проблемы:

1) Кровоточивость

Тирозинкиназа Брутона активна не только в лимфоцитах, но и тромбоцитах. Под действием ибрутиниба страдает функция тромбоцитов и, несмотря на их нормальное количество, может появляться кровоточивость в виде петехий, кровоподтеков, носовых кровотечений, кровоточивости десен, усиления месячных. По крайней мере, один эпизод кровоточивости отмечается у половины пациентов, но более чем в 95% всех случаев эта кровоточивость незначительная. Отмечаются петехии (маленькие красные точки, обычно на ногах), синяки, возникшие спонтанно или несоответствующие степени травмы, небольшая кровоточивость десен, кратковременные носовые кровотечения.

Нам важно, чтобы не произошло серьезных осложнений. Большинство описанных в литературе осложнений случились у пациентов, которые одновременно с ибрутинибом принимали антиагрегантные и антикоагулянтные препараты – варфарин, аспирин, гепарины, тиклопидин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, ривароксабан, дабигатран, апиксабан. Решение о совместном применении этих препаратов в компетенции врача. Здесь необходимо взвесить риски и выгоды от приема ибру-

тиниба и антикоагулянтов.

Типична ситуация, когда пациенту необходимо применять клопидогрел (или подобный препарат) после постановки стента. Сочетание ибрутиниба и всей группы ингибиторов P2Y12-рецепторов наиболее опасно. К ним относятся клопидогрел (плавикс, зилт), тиклопидин (тиклид), прасугрел (эффиент), тикагрелор (брилинта). Ибрутиниб действует на тот же путь в тромбоцитах, что и эти лекарства. Это сочетание возможно только в том случае, если ХЛЛ требует безотлагательной терапии и никакой альтернативы ибрутинибу нет.

Если вам необходимо принимать антикоагулянтный препарат, предпочтительнее использовать дабигатран, ривароксабан или апиксабан. Если вы принимаете варфарин, его необходимо заменить на один из этих препаратов.

Риск тяжелых осложнений, например, геморрагического инсульта, зависит от многих других факторов, не только и, может быть, не столько от ибрутиниба. К этим факторам относятся курение, алкоголь, сахарный диабет, гиперхолестеринемия. По возможности, эти факторы должны быть устранены. Риск желудочного кровотечения зависит от другой группы факторов – язвы желудка и 12-перстной кишки в

анамнезе, одновременного приема нестероидных противовоспалительных препаратов и аспирина, инфекции H. Pylori, и алкоголя. Все это следует иметь в виду.

Если вам нужно сделать хирургическую операцию, ибрутиниб необходимо отменить. Если планируется большая полостная операция, ибрутиниб отменяют за 7 дней. Если хирургическое вмешательство небольшое – то 3 дня. Вопрос о возобновлении препарата решается индивидуально: обычно, на 4 сутки после операции уже можно пить. Помните: если вы захотите всего-навсего удалить зуб и проигнорируете отмену ибрутиниба, можно получить затяжное кровотечение, вплоть до госпитализации.

2) Мерцательная аритмия

Мерцательная аритмия очень распространена. По данным рандомизированных исследований при приеме ибрутиниба она возникает чаще, чем при приеме других препаратов. Механизм, по которому ибрутиниб содействует развитию мерцательной аритмии, неизвестен. Чем старше пациент, тем выше вероятность развития мерцательной и других аритмий. Перед началом приема ибрутиниба вам желательно пройти обследование у кардиолога и провести коррекцию терапии. Необходимо устранить факторы, предрасполагающие к развитию мерцательной аритмии.

Что вы можете устранить? Можно бросить курить, бороться с избыточным весом, избегать тяжелых физических нагрузок, избегать употребления алкоголя. Большое значение имеет нормализация артериального давления (если оно повышено), а также устранение проблем со щитовидной железой (гипертиреоз).

В клинических исследованиях мерцательная аритмия во время приема ибрутиниба в большинстве случаев развивалась на фоне инфекции. Поэтому разумная профилактика инфекций тоже важна.

Вам необходимо ежедневно определять

свой пульс. Мерцательную аритмию можно заподозрить по нерегулярному пульсу. Мерцательная аритмия может не проявляться симптомами, или эти симптомы (слабость, одышка) пациент может списать на счет хронического лимфолейкоза. Ранняя диагностика мерцательной аритмии важна. Особенно это касается случаев пароксизмальной мерцательной аритмии. Если у вас есть постоянная форма мерцательной аритмии, то ибрутиниб НЕ противопоказан.

3) Инфекции

Частота инфекций принципиально зависит от того, когда назначается ибрутиниб. Если он назначается в качестве первой линии терапии, частота инфекций меньше 10% (при этом тяжелых почти нет). Если же он назначается в ситуации рецидива, то тяжелые инфекции, например, воспаленные легкие, развиваются у каждого третьего пациента. Это различие показывает, что причиной инфекций является не ибрутиниб, а хронический лимфолейкоз.

Кроме того, частота инфекций убывает со временем: наибольшее их число приходится на первые шесть месяцев приема препарата. Иными словами, устранение хронического лимфолейкоза с помощью эффективного препарата уменьшает иммунодефицит и частоту инфекций.

На эту проблему мы обращаем внимание потому, что инфекционные осложнения могут быть тяжелыми, опасными и требовать быстрых действий. Рецидивирующие инфекции значительно ухудшают качество жизни пациента. Все меры профилактики инфекций рассматриваются нами в специальном разделе.

При возникновении инфекции не задерживайтесь с обращением к врачу, особенно в первые месяцы лечения.

Кому назначается ибрутиниб?

В настоящее время ибрутиниб зарегистрирован в лечении взрослых пациентов с хроническим лимфолейкозом, макроглобулинемией Вальденстрема, лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии и пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой. Прежде всего, ибрутиниб показан пациентам с немутированным статусом IGHV, выявленной делецией 17p, начиная с первой линии терапии, а также у пациентов, у которых наступает ранний (в течение 2 лет) рецидив после FCR или выявляется делеция 17p. Раньше этим пациентам практически нечего было предложить. Имеющиеся варианты лечения были либо токсичны, либо малоэффективны. Благодаря ибрутинibu появилась возможность помогать и этим больным.

Венетоклак

Венетоклак – препарат, подавляющий антиапоптотический белок BCL-2. В начале брошюры мы говорили о том, что клетки ХЛЛ накапливаются, потому что не могут умереть вовремя. Венетоклак восстанавливает способность к программируемой смерти – апоптозу.

Венетоклак выпускается в таблетках по 10, 50 и 100 мг. Препарат вызывает чрезвычайно быстрый эффект. Клетки ХЛЛ разрушаются настолько быстро, что возникает угроза развития так называемого синдрома лизиса опухоли. Синдром лизиса опухоли обусловлен чрезвычайно быстрым распадом опухолевых клеток, вследствие чего в кровь в больших количествах попадает их содержимое. Прежде всего опасен калий, фосфор, азотистые соединения. Может развиваться острая почечная недостаточность. По этой причине на первых этапах приема проводится эскалация – по-

степенное повышение дозы.

Начинают прием с 20, а иногда и с 10 мг в день. После приема первой дозы определяют биохимические показатели: калий, кальций, фосфор, мочевую кислоту, креатинин через 6 часов и на следующий день. Если все в норме, первоначальную дозу в 20 мг принимают неделю. Со второй недели принимают 50 мг, повторяют определение биохимических показателей и, если все в порядке, эту дозу продолжают в течение недели. Далее также поступают с дозой 100 мг, 200 мг и 400 мг. 400 мг – рабочая доза венетоклакса, которая принимается постоянно, длительно.

Если на каком-то этапе эскалации появляются лабораторные и клинические признаки синдрома лизиса опухоли, лечение приостанавливают, проводят гидратацию и другие процедуры по необходимости, затем возобновляют прием с дозы, предшествовавшей той, на которой появились проблемы. Во время приема венетоклакса вам необходимо пить много воды, не менее 6-8 стаканов в день, но точнее скажет доктор: это зависит от многих факторов.

Венетоклак в монорежиме применяется постоянно, длительно. Значительно чаще он сочетается с другими препаратами, обычно с моноклональными антителами, химиотерапией. Он может сочетаться с ибрутинибом. В таких случаях лечение не проводится бесконечно. Цель лечения – достижение максимального ответа, полной ремиссии, при которой не определяется минимальная остаточная болезнь.

Наиболее важными осложнениями венетоклакса, кроме синдрома лизиса опухоли, являются:

- Нейтропения – снижение уровня нейтрофилов. Поэтому так важно регулярно выполнять анализ крови.
- Инфекции. В основном, в настоящее время венетоклак назначается пациентам с рецидивом, получавших ранее уже несколько вариантов терапии. Выраженный

иммунодефицит имеется сам по себе. Венетоклак, скорее, решение, а не усугубление проблемы. Тем не менее, инфекции возникают и необходимо предпринимать все меры для снижения вероятности их наступления, описанные в этой брошюре.

- Более редкими осложнениями венетоклакса являются диарея, тошнота, снижение тромбоцитов, боли в мышцах и суставах.

Как и ибрутиниб, венетоклак метаболизируется в печени. Все, о чем шла речь в разделе об ибрутинибе, относится и к венетоклаксу. В частности, во время приема венетоклакса вам нельзя пить грейпфрутовый сок или есть грейпфрут, нельзя померанцы (они, кстати, часто используются в мармеладах), карамболу. Эти продукты будут повышать концентрацию венетоклакса в крови.

При использовании лекарственных препаратов, воздействующих на СУРЗА (таблица 4), необходимо изменение дозы венетоклакса.

Аллогенная трансплантация

Трансплантация костного мозга – единственный способ, который позволяет излечивать хронический лимфолейкоз. К сожалению, эта процедура не безопасна. Поэтому она применяется нечасто, в основном для лечения молодых пациентов с рефрактерным хроническим лимфолейкозом, у которых есть брат или сестра, иммунологически совместимые с пациентом. Вылечивает только трансплантация аллогенного костного мозга (пересадка костного мозга от другого человека). С помощью аутологичной трансплантации (от себя) можно добиться ремиссии, но рецидив неизбежен. Аллогенную трансплантацию никогда не делают в качестве первой линии терапии (начального лечения), она применяется для лечения рецидивов.

Результаты лечения

Современное лечение эффективно у большинства пациентов. Совсем вылечить хронический лимфолейкоз пока не удается, однако возможно достигать долгосрочных ремиссий.

Ремиссия – означает неактивное состояние болезни после лечения. Однако этот термин используется в разных значениях. В практической медицине приемлемо называть ремиссией состояние, когда болезнь не активна, хотя увеличенные лимфоузлы, селезенка и другие очаги болезни могут оставаться. Хорошим результатом считается достижение полной ремиссии (когда все проявления болезни исчезли) или частичной ремиссии (когда опухоль сократилась более, чем на 50%). Возврат болезни называется рецидивом. Чем лучше ремиссия, тем дольше не наступает рецидив.



Полная ремиссия (ПР). В результате лечения исчезли все проявления болезни, выявляемые при осмотре, с помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии, определяемые в анализах крови и при исследовании костного мозга. Если при определении полноты ремиссии исследование костного мозга не выполняется, а по данным КТ и УЗИ очагов болезни нет, говорят о клинической ремиссии (или полном ответе).

Иммунофенотипическая ремиссия.

Микроскопическое исследование костного мозга (пункция и трепанобиопсия) позволяет видеть остаточную опухоль, если лимфоцитов в костном мозге более 30%. Иными словами, в костном мозге может оставаться несколько сотен грамм опухолевых клеток, разбросанных в позвонках, подвздошных костях, бедренных костях, костях черепа, а морфологическое исследование будет показывать, что костный мозг не поражен. Для оценки этой минимальной остаточной опухоли нужны более чувствительные методы.

Для слежения за опухолью чаще всего используется тот же самый метод иммунофенотипирования. Клетки хронического лимфолейкоза имеют на своей поверхности набор молекул (CD-антигенов), характерных только для этой болезни. По этому характерному набору поверхностных молекул можно судить о том, сколько опухолевых клеток осталось в образце костного мозга. Чувствительность метода четырехцветной проточной цитофлуориметрии очень высока: он позволяет обнаруживать одну клетку из тысячи и десятка тысяч.

Для оценки качества ремиссии у больных хроническим лимфолейкозом могут применяться и молекулярные методы, они тоже обладают высокой чувствительностью. Режим FCR (флударабин, циклофосфан и ритуксимаб) позволяет добиваться иммунофенотипических ремиссий. Еще 10 лет назад о таком невозможно было и мечтать. У больных с иммунофенотипической ремиссией рецидивы не возникают в течение многих лет.

Частичная ремиссия (ЧР) – сокращение всех измеряемых очагов болезни (например, размеров лимфоузлов, селезенки) более, чем на 50%. Остаточная опухоль может сохраняться. У больных с частичной ремиссией опухоль не активна и может длительно не прогрессировать, оставаться в «спячке».

Отсутствие ответа, прогрессия болезни,

рецидив – симптомы болезни (лихорадка, ночная потливость и другое) сохраняются или появляются снова, отмечается увеличение лимфоцитов в крови, рост старых лимфатических узлов и появление новых, появляются новые очаги болезни.

Осложнения лечения

Лекарственные препараты – это вещества, которые вызывают какие-то изменения в организме. Химиопрепараты предназначены для уничтожения опухолевых клеток. В лечении лимфом и опухолей вообще часто используется комбинация нескольких химиопрепаратов. Конечно, цель всякого лечения – уничтожить опухолевые клетки. Но при этом надо нанести минимальное повреждение нормальным клеткам. Повреждение нормальных клеток может приводить к развитию побочных эффектов. Например, некоторые химиопрепараты действуют на быстро делящиеся клетки. Симптомы болезни уходят, но при этом повреждаются и нормальные быстро делящиеся клетки, например, клетки корней волос, костного мозга, кишечника и других тканей. Большинство химиотерапевтических препаратов вызывают выпадение волос, подавляют нормальное кроветворение и эти эффекты носят дозозависимый характер. Так, чем больше доза химиопрепарата, тем больше выражено угнетение кроветворения.

В идеале лечение должно быть избирательным, то есть действовать только на опухоль. Сегодня избирательное уничтожение опухолевых клеток возможно лишь отчасти. Большинство химиопрепаратов избирательно лишь в некоторой степени. Препараты, которые действуют на быстро делящиеся клетки, уничтожают не только опухолевые, но и нормальные быстро делящиеся клетки, которых в организме очень много. Поэтому осложнения таких препаратов очень обширны. Новые препараты, моноклональные антитела, действуют очень избирательно по сравнению

с другими цитостатиками. Они повреждают опухолевые В-клетки, нормальные В-лимфоциты, но не оказывают токсического действия на другие клетки. Поэтому спектр побочных эффектов моноклональных антител гораздо уже: они вызывают непосредственные реакции на введение и иммунодефицит, связанный с уничтожением нормальных В-лимфоцитов.

В лечении хронического лимфолейкоза используются практически все классы химиотерапевтических препаратов. Но они применяются реже и в меньших дозах, поэтому типичные осложнения химиотерапии, такие как выпадение волос, возникают реже.

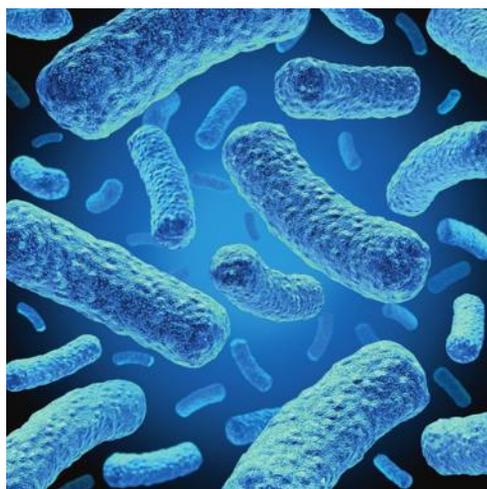
Инфекции

Главное осложнение хронического лимфолейкоза – иммунодефицит и склонность к инфекциям. Инфекции особенно опасны: 1) у пожилых, 2) во время проведения химиотерапии, 3) у пациентов с давним анамнезом болезни, получавшим разные варианты терапии.

Чаще всего возникают инфекции дыхательных путей, инфекции горла, носа, бронхит, пневмония. Нередки инфекции мочевыводящих путей. Если во время лечения у вас появилась нарастающая в динамике температура, или температура выше 38 градусов, надо сообщить об этом врачу.

Часто возникают инфекции, вызванные вирусами герпеса. Особенно опасен опоясывающий лишай, вызываемый вирусом herpes zoster. Если вы когда-то переносили ветрянку, надо быть особенно осторожным. Опоясывающий лишай выглядит как сгруппированные пузырьки на воспаленном (красном) фоне. Высыпания появляются на коже в зоне иннервации одного или нескольких спинномозговых или черепно-мозговых нервов. Нередко сначала появляется боль в спине или шее по ходу нерва, и только через 1-2 дня характерные высыпания. Важно помнить, что лечение

ацикловиром или валацикловиром должно быть начато как можно скорее. Если лечение не начато в первые 1-2 дня, после инфекции может остаться длительный болевой синдром – на несколько месяцев. Это осложнение называется постгерпетическая невралгия. Она лечится долго и трудно. Задержка с лечением также чревата генерализацией герпетической инфекции.



Что делать, если инфекция развилась, когда вы находитесь дома?

Очень важно, чтобы при появлении первых опасных симптомов вы сразу же связались с доктором. Задержка с началом лечения чрезвычайно опасна. Наиболее тревожный период: 7-10 дней после очередного курса химиотерапии. Большую осторожность должны вызывать признаки инфекции:

- повышение температуры более 38 градусов,
- если температура ниже 38, но нарастает по часам и сопровождается ознобом,
- одышка, ощущение нехватки воздуха,
- боли любой локализации, особенно боли в животе, грудной клетке,
- появившийся или нарастающий кашель,

- любой местный очаг инфекции (например, во рту), любая рана,
- нарушение мочеиспускания (боли, рези при мочеиспускании, частые позывы),
- диарея или запор.

Если у вас развилось инфекционное заболевание, пожалуйста, строго выполняйте все назначения врача.

Инфекции возникают непредсказуемо. Если вы отправляетесь в путешествие, в отпуск, находитесь на даче – в любом месте, где поблизости нет аптеки, – у вас должен быть с собой антибиотик широкого спектра. Если у вас была ветрянка или герпетическая инфекция, с собой должен быть ацикловир или валацикловир в таблетках. Эти препараты должны быть с большим сроком годности (возможно, они не понадобятся никогда).

Не принимайте антибиотики самостоятельно в случае повышения температуры. Сначала посоветуйтесь с врачом.



Миелосупрессия

Красные клетки крови (эритроциты), белые клетки крови (лейкоциты) и тромбоциты постоянно образуются в костном мозге. Состояние, при котором химиотерапия приводит к угнетению костного мозга и временному снижению показателей

крови, называют миелосупрессией или миелотоксической цитопенией. Химиотерапия может снижать количество всех элементов крови – эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Но наиболее опасно снижение лейкоцитов и тромбоцитов.

Анемия

Красные клетки крови (эритроциты) образуются в костном мозге. Анемия – снижение в крови числа красных клеток (эритроцитов) и гемоглобина (белка, содержащегося в эритроцитах). Гемоглобин переносит кислород в ткани. Если гемоглобина мало, перенос кислорода в ткани снижается. В связи с этим появляется слабость, утомляемость, головокружение. Небольшая или умеренная анемия наблюдается у многих (почти у всех больных) и не требует лечения. При тяжелой анемии показано переливание эритроцитов или назначение эритропоэтина.

Нейтропения

Белые клетки крови (лейкоциты) образуются в костном мозге. В крови есть несколько видов лейкоцитов (см. раздел, посвященный анализу крови). Снижение числа нейтрофилов (гранулоцитов) называется нейтропенией. Очень глубокое снижение (<500 нейтрофилов в микролитре крови) называют агранулоцитоз. Нейтрофилы играют очень важную роль в борьбе с инфекциями. Поэтому при снижении уровня нейтрофилов возникает риск инфекций, в том числе серьезных, требующих срочной госпитализации и назначения массивной антибиотической терапии. Между курсами химиотерапии нужно следить за уровнем нейтрофилов – сделать анализы крови 1 или 2 раза. Пациент должен знать о том, что у него нейтропения или агранулоцитоз, и соблюдать меры предосторожности в этот период. Инфекции в период агранулоцитоза могут развиваться очень быстро, и все зависит от скорости оказания помощи. О каких симптомах необходимо обязательно сообщить врачу (по возможности, быстрее):

- повышение температуры более 38 градусов,
- озноб,
- боли в горле,
- сыпь,
- диарея,
- отек, болезненность, покраснение кожи вокруг ран, в области гениталий, ягодиц.

Если глубокая нейтропения сохраняется к началу следующего курса, бывает необходимо отложить введение химиопрепаратов или уменьшить дозы. Обычно делать этого не рекомендуется, поскольку снижает эффективность лечения.

Очень важно, чтобы повышение лейкоцитов не превращалось в самоцель. Опасен не уровень лейкоцитов сам по себе, а склонность к инфекциям, которая при этом возникает. Надо устремить максимум сил на предупреждение инфекций и продолжать лечение. Уровень 3000-2000 лейкоцитов не так уж и опасен.

Единственный способ медикаментозного повышения уровня лейкоцитов – назначение гранулоцитарных ростовых факторов – филграстима и ленофилграстима. Эти препараты стимулируют продукцию лейкоцитов в костном мозге. Они входят во многие курсы химиотерапии и позволяют сократить или выдержать межкурсовые промежутки. При хроническом лимфолейкозе эти препараты применяются, однако в силу особенностей как химиотерапии, так и самой болезни, миелосупрессия может носить кумулятивный характер (то есть токсический эффект может накапливаться). У пожилых пациентов выдерживать межкурсовые интервалы бывает трудно не только из-за нейтропении. Для предотвращения инфекций во время нейтропении применяется профилактическая антибиотическая терапия.

Тромбоцитопения

Тромбоциты участвуют в процессе свер-

тывания крови при повреждении тканей – травмах, порезах. Снижение тромбоцитов в крови называют тромбоцитопенией. В норме в 1 микролитре крови содержится 180-320 тысяч тромбоцитов. Степень тромбоцитопении определяет наличие симптомов. При небольшом снижении тромбоцитов никаких симптомов нет. Если количество тромбоцитов снижается существенно (до 20 тысяч в микролитре) могут появляться кровоточивость десен, красные пятна на коже (чаще на голеньях), носовые кровотечения. Опасны кровоизлияния в органы, особенно мозг. Опасны кровотечения – желудочное, кишечное, маточное. Носовое кровотечение может быть очень тяжелым.

Лечение зависит от причины и тяжести тромбоцитопении. Небольшую и умеренную тромбоцитопению вообще не нужно лечить. Основной способ лечения опасной тромбоцитопении, развившейся после применения химиопрепаратов, состоит в переливании тромбоцитов. Из-за снижения тромбоцитов иногда приходится задерживать начало следующего цикла или снижать дозы химиопрепаратов.

Полезные советы во время лечения

Расспросите подробно доктора о вашем заболевании и лечении. Если вы, ваши родные и близкие будете хорошо понимать суть заболевания и лечения, то позволите качественнее оказать помощь медицинскому персоналу и легче перенесете лечение. Вот несколько полезных советов:

- Всегда согласовывайте с доктором препараты, которые собираетесь применять по назначению других врачей.
- Относитесь с осторожностью к аспирину. Этот препарат нарушает процесс свертывания крови и может содействовать развитию кровотечения или кровоизлияния. Вместо аспирина можно принимать и другие лекарства, спросите у доктора какие.



- Во время лечения может наблюдаться временное, а иногда существенное снижение тромбоцитов. Это проявляется повышенной кровоточивостью, затяжными кровотечениями даже из небольших ран. Поэтому используйте только электрическую бритву и мягкую зубную щетку.

- Избегайте занятий (например, игр), в которых вы можете получить травму.

- Никогда не делайте прививки живыми вакцинами. Живые вакцины категорически запрещены. Если по каким-то обстоятельствам вам предлагают сделать такую прививку, согласуйте это с гематологом. Не противопоказаны прививки против гриппа (ваксигрипп) и вакцина «пнеumo-23».

- Часто мойте руки. Это простое, но очень полезное правило.

- Избегайте скоплений людей. Вам придется привыкнуть избегать общения с людьми, которые кашляют или имеют другие симптомы простуды.

- Ведите здоровый образ жизни: высыпайтесь, пейте больше воды, ешьте здоровую еду. Не употребляйте в пищу непастеризованное молоко, экзотические сыры, плохо прожаренное мясо, продукты, приготовленные на рынках и в ларьках. Фрукты и овощи очищайте от кожуры.

- Ведите дневник. Отмечайте в нем лечение, все препараты, которые вы применяли, анализы крови, осложнения. Дневник – чрезвычайно полезная вещь для вас, ваших родственников, медперсонала. Это лучший способ отследить динамику ответа на терапию и понять взаимосвязь возможных осложнений с приемом лекарственных препаратов. Лучше всего иметь дневник календарного типа, в котором можно не только делать отметки о лечении, но также использовать его для грамотной организации своего времени.

- Важно установить хорошие доверительные отношения с врачом. Тесное сотрудничество с доктором и медперсоналом позволит добиться максимального результата.

Профилактика инфекций

Хронический лимфолейкоз сопровождается выраженным иммунодефицитом. У пациентов, не получающих лечения по поводу ХЛЛ, тяжелые инфекции возникают примерно в 10 раз чаще, чем в сопоставимой по полу и возрасту выборке людей. Во время проведения иммунохимиотерапии частота инфекций возрастает еще в 5 раз (в 50 раз выше, чем в общей популяции).

Профилактика инфекций верхних и нижних дыхательных путей

Самыми частыми у пациентов с ХЛЛ являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей – синусит, бронхит, пневмония и другие. Особенно часто они возникают в холодное время года. В многочисленных исследованиях показано: охлаждение связано не только с заболеваемостью инфекциями дыхательных путей, но, к сожалению, и со смертностью. Так, Хюнен (Huonen) и соавторы изучили связь между длительными (не менее 9 дней) периодами холодных температур и смертностью, и нашли, что смертность, обусловленная респираторными инфекциями,

возрастает на 5% на каждый 1 градус снижения температуры ниже оптимальной¹. В другом исследовании, проведенном в 8 европейских странах показано, что смертность от респираторных инфекций возрастала параллельно снижению температуры воздуха, начиная с 18 градусов. Смертность была наиболее высока в теплых районах, где люди не готовы к холодам и не умеют тепло одеваться².

Справедливости ради заметим, что существует несколько публикаций, где связи между холодом и инфекциями нет, но их значительно меньше. Постановка задачи и характер исследования в таких работах вызывают вопросы.

По данным лабораторных исследований, охлаждение вызывает несколько эффектов:

- сужает сосуды слизистых, одним из последствий этого является сниженный доступ клеток иммунной системы к слизистым,
- затрудняет работу эпителия дыхательных путей, препятствует продукции слизи и выведению микрочастиц, содержащихся в воздухе, в том числе бактерий (так называемый мукоцилиарный клиренс),
- напрямую подавляет активность клеток иммунной системы – нейтрофилов и макрофагов.

Таким образом, одна из основных задач, которая стоит перед нами в холодное время года – умение правильно одеваться. Особенно это касается ног, охлаждение которых вызывает рефлекторный спазм сосудов носа. Шапка тоже важна.

Важно также, чтобы у вас дома было тепло. Применение испарителей воздуха полезно, так как увеличивает влажность помещения. С другой стороны, при частом

использовании необходима ежедневная влажная уборка дома: увлажнение создает хорошие условия для развития микробов.

Второй важной мерой является предупреждение попадания возбудителей в организм. По возможности, следует избегать мест скопления людей, в особенности в осенне-зимний период, в особенности в период эпидемий. Вполне разумно носить маску, когда вы идете в больницу. Если дома болеют дети или внуки, носите маску.

Старайтесь меньше бывать в больницах. Госпитализация – только по экстренным показаниям. Большинство курсов лечения ХЛЛ можно проводить амбулаторно, если, конечно, огромные расстояния не делают это невозможным.

Многие пациенты задают вопрос о путешествиях. Путешествовать можно и нужно, но лучше в теплое время года, по тем же причинам.

Можно ли ходить в бассейн? Бассейн, конечно, источник инфекций. В особенности, если вы собираетесь пойти в бассейн впервые. Если требуется реабилитация по поводу заболеваний опорно-двигательного аппарата – рассмотрите другие возможности.

Если вы заболели, желательно придерживаться респираторного этикета. При кашле и чихании, пожалуйста:

- отвернитесь от других;
- закройте нос и рот платком;
- используйте одноразовые платки, выбрасывайте их после использования;
- по возможности мойте руки после того, как воспользовались носовым платком;
- носите маску.

¹ Huynen M M, Martens P, Schram D, et al. The impact of heat waves and cold spells on mortality rates in the Dutch population. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 463–470.

²The Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Eu- rope. *Lancet* 1997; 349: 1341–1346.

У пациентов со сниженным уровнем витамина D инфекции протекают дольше и тяжелее.

Основными препаратами в лечении этой группы инфекций являются антибиотики, если инфекции вызваны бактериями. Также назначаются отхаркивающие средства, чтобы насытить слизь в бронхах жидкостью и облегчить откашливание; средства, уменьшающие отек слизистой. Не запрещено и рекомендовано для этих же целей использовать ингаляции с маслом эвкалипта, мяты, душицы. Можно часто чистить нос и горло теплой водой и дышать над паром, генерируемым в небулайзере три раза в день.

Важно употреблять большое количество жидкости. Теплые напитки, такие как чай с вареньем/медом, с молоком, облегчают носовое дыхание и отхождение мокроты. Во время острой фазы инфекций, несмотря на частое отсутствие аппетита, важно хорошо питаться – небольшими порциями 6-8 раз в день, есть больше фруктов. Важен хороший отдых и сон. Кашель очищает бронхиальное дерево от слизи и важен. Если непроходящий кашель не дает вам спать, иногда помогает возвышение положение головы и плеч. Мучительный кашель можно подавить с помощью лекарственных препаратов, они выписываются только по рецепту врача.

В ряде случаев, при наличии, наряду с хроническим лимфолейкозом, заболеваний легких, предрасполагающих к инфекциям, мы вынуждены назначать антибиотики с профилактической целью. Антибиотики пациентам в таких случаях могут назначаться как внутрь, так и в виде ингаляций.

Личная гигиена

Личная гигиена – важнейший компонент для пациентов с ХЛЛ и членов их семей. Ежедневный душ и частое мытье рук должны стать хорошей привычкой. Можно использовать мыло с антибактериаль-

ными компонентами.

Значительная часть инфекций передается через руки, поэтому так важно регулярно мыть их – до и после еды, после уборной, после возвращения с улицы, после использования платков при откашливании, чихании, высмаркивании, и в любом другом случае, когда есть опасение, что руки загрязнены. Руки следует мыть около 15 секунд: это дольше, чем люди делают обычно. Альтернативы мытью рук – антибактериальный гель или влажные салфетки. Регулярное использование антибактериального геля для рук снижает чистоту ОРВИ.

Другим важным компонентом личной гигиены является здоровье полости рта. Состояние зубов влияет на частоту инфекций и даже, по некоторым данным, на смертность у пациентов, которым проводится аллогенная трансплантация. Наихудшим образом дела обстоят у пациентов со множественными проблемами в полости рта. Поэтому если у вас во рту «развалины почище Парфенона», надо этим заняться. Гигиена полости рта сводится к простым правилам:

- чистить зубы дважды в день,
- ежедневно использовать зубную нить,
- ходить к стоматологу каждые 6 месяцев,
- осматривать десны – должны быть розовыми и тесно примыкать к зубам,
- бросить курить.

Вакцинация

Открытие вакцинации, как способа предупреждения болезней, является одним из главных достижений современной медицины и самой эффективной общественной мерой профилактики инфекций: вакцинация спасла больше всего жизней. Программы вакцинации против полиомиелита, кори, коклюша, паротита, краснухи, папилломавируса, ветряной оспы, гемофильной палочки, столбняка, менин-

гококка, дифтерии, ротавируса и гриппа применяются во всех европейских странах. Большая часть этих вакцин является обязательными в нашей стране.

Первая попытка вакцинации была принята в Китае еще в X веке. В 1796 году Эдвард Дженнер открыл, что инокуляция человеку содержимого оспы коровы делает его невосприимчивым к оспе человека. В 1860-1890-х годах выдающийся французский ученый Луи Пастером разработан целый ряд вакцин, включая вакцины против ветрянки, холеры, дифтерии, сибирской язвы, бешенства.

Программы иммунизации по всему миру значительно различаются. В Великобритании, например, пациентам с ХЛЛ рекомендуется ежегодная вакцина от гриппа, а также пневмококковая, менингококковая, антигемофильная и, наконец, противогерпетическая вакцины. Успех программ иммунизации определяется множеством факторов. Одним из важных факторов является сформированное в обществе устойчивое представление о небезопасности вакцин. Этому есть объяснение: в советские времена некоторые вакцины были несовершенны и сопровождалась осложнениями. Современные вакцины значительно безопаснее.



Цель вакцинации состоит в том, чтобы познакомить иммунную систему человека с антигенами определенного инфекционного возбудителя, и выработать иммунный ответ против него. Если этот возбудитель

попадет в организм, то будет уничтожен раньше, чем успеет размножиться и вызвать клинически манифестную инфекцию.

Существует несколько типов вакцин, в том числе живые, инактивированные неживые, химические и биосинтетические. Любые живые вакцины категорически запрещены пациентам с ХЛЛ. В основе живых вакцин лежат искусственно ослабленные микроорганизмы, которые сохраняют жизнеспособность. Организм как бы переносит «малую болезнь». Такие вакцины используются, потому что вызывают значительно более выраженный иммунный ответ, поскольку воспроизводят большинство особенностей оригинальной инфекции. Но существует некая вероятность того, что этот микроорганизм может вернуться к вирулентной форме и вызвать тяжелую болезнь, в особенности у иммунокомпрометированного человека. Поэтому пациентам с ХЛЛ вводить живые вакцины нельзя. К живым вакцинам относятся вакцины против полиомиелита, кори, краснухи, паротита, туберкулеза, а также вакцины, которые могут предложить в очагах эндемичных инфекций. Помните об этом и уточняйте тип вакцины. Вакцинация коревой вакциной может быть одним из условий приема на работу, например, в учреждение здравоохранения.

В остальных типах вакцин нет живых возбудителей. Они могут представлять собой целые микроорганизмы, которые убиты прежде, чем включены в вакцину (инактивированные неживые вакцины), или продукты жизнедеятельности микроорганизмов (очищенные белки, например, токсины, полисахариды – химические вакцины), или антигены бактерий/вирусов, полученные методами генной инженерии (биосинтетические вакцины). Эти вакцины безопаснее, но слабее живых в отношении индукции иммунного ответа.

Проводя вакцинацию, мы хотим добиться иммунизации пациента против данного возбудителя. Термины «вакцинация» и «иммунизация» часто используются взаи-

мозаменяемо, но между ними есть различие. Вакцины эффективны не на 100%. Поэтому человек может быть вакцинирован, но не иммунизирован, то есть адекватный иммунный ответ не выработался. Применительно к хроническому лимфолейкозу это имеет особое значение: эффективность вакцинации у пациентов с ХЛЛ невысока: именно это звено иммунной системы страдает более всего. Рекомендации по проведению вакцинации у пациентов с ХЛЛ все еще не имеют под собой достаточную доказательную базу. Твердо установлено, что вакцинация наиболее эффективна, если выполняется на ранних этапах болезни. Чем позже сделана вакцинация, тем слабее ее эффект. Вакцинацию не проводят во время химиотерапии. Если речь идет о таких курсах как FCR и BR, восстановление способности иммунной системы вырабатывать иммунный ответ происходит не ранее, чем через 6-12 месяцев. Вакцинация менее эффективна, если пациент находится на постоянной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином.

Консенсус в настоящее время существует в отношении пневмококковой вакцины. Если говорить о тяжелых бактериальных инфекциях у пациентов с ХЛЛ, то на втором месте по частоте стоит пневмококковая инфекция. Пневмококки являются причиной внебольничных пневмоний примерно в 40% случаев. Иммунизация пневмококковой вакциной осуществляется в два этапа. Сначала вводится 13-валентная пневмококковая вакцина (превенар). Затем через 8 недель вводится 23-валентная вакцина (пневмовакс). Такая двухкомпонентная схема получена исключительно эмпирически: установлено, что при использовании 13-валентной вакцины, иммунизация значительно эффективнее. Повторное введение 23-валентной вакцины приводит к тому, что пациент иммунизируется против большего числа антигенов пневмококков. Такую двойную вакцинацию лучше всего провести вскоре после установления диагноза ХЛЛ (чем раньше, тем лучше). Ревак-

цинация проводится 23-валентной вакциной каждые 5 лет.

Консенсус существует и в отношении противогриппозной вакцины. Тяжелый грипп ежегодно уносит тысячи жизней и это касается маленьких детей, пожилых людей и лиц с иммунодефицитом. Ежегодная вакцинация гриппозной вакциной рекомендуется во всех европейских странах.

Наконец, если у пациента не выявляется никаких признаков перенесенной инфекции, вызванной вирусом гепатита В, рекомендуется провести вакцинацию соответствующей вакциной.

В отношении других вакцин данные не убедительны. Можно рассматривать у пациентов с ХЛЛ менингококковую вакцину, антигеофильную вакцину, вакцину против герпеса.

Вакцинация наиболее эффективна, если иммунизировано подавляющее большинство членов сообщества. Когда человек находится в прослойке невосприимчивых людей, у инфекций, передающихся с воздухом и грязными руками, значительно меньше шансов попасть в организм. Чаще всего, пожилой человек имеет ограниченный круг общения. Вот почему лучше, если родственники пациента с ХЛЛ также будут вакцинированы в отношении актуальных возбудителей. Прежде всего, речь идет о вирусе гриппа и пневмококках.

2019 год ознаменовался эпидемией кори во многих регионах России. Родственникам пациента рекомендуется проверить антитела к вирусу кори. Иммунизированные родственники – защитный кокон пациента.

Введение препаратов иммуноглобулина

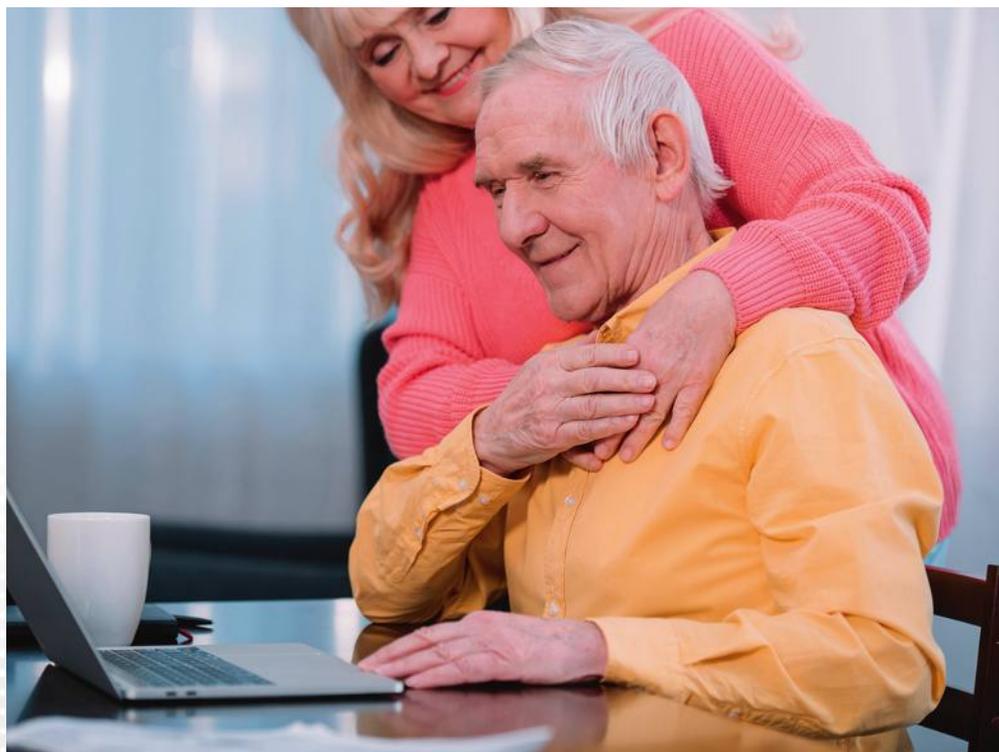
Имуноглобулины – это все те же антитела, о которых мы говорим почти в каждом разделе данной брошюры. У человека существует 5 классов иммуноглобулинов. Наибольшее значение применительно к иммунодефициту имеют антитела IgG, IgA

и IgM. Снижение уровней этих иммуноглобулинов происходит у большинства пациентов с ХЛЛ.

Лекарственные препараты иммуноглобулинов получают из сыворотки 2000-10000 доноров, которые исчерпывающим образом протестированы на носительство разнообразных инфекций. Чем больше выборка доноров, тем больше шансов, что препарат содержит антитела против всех возбудителей. Таким образом, заместительная терапия иммуноглобулином протезирует функцию иммунной системы, но не восстанавливает ее. Во многих случаях требуется многомесячная, иногда многолетняя терапия. В норме иммуноглобулины постоянно образуются и постоянно выводятся из организма. Концентрация иммуноглобулина IgG снижается в

два раза примерно за 3 недели. Поэтому препараты иммуноглобулинов вводят регулярно с интервалом 1 раз в 3-4 недели. Препараты иммуноглобулинов вводят внутривенно, хотя в ближайшее время в России появятся и подкожные формы этих лекарств, так что многие пациенты смогут вводить их дома самостоятельно, как это уже происходит за рубежом.

Имуноглобулины назначают, когда у пациента наблюдаются инфекции, наряду со снижением уровня иммуноглобулинов. Задача: добиться того, чтобы уровень IgG был более 5 грамм в литре ПЕРЕД следующим введением иммуноглобулина, то есть самый низкий уровень был больше 5 грамм в литре. Показания к назначению и порядок проведения терапии определяются врачом.



Витамин D

Витамину D посвящено огромное количество исследований, опубликованных за последние 20 лет. Установлено, что он влияет на многие системы нашего организма (таблица 6). В нескольких исследованиях последних лет показано, что у пациентов с хроническим лимфолейкозом, имеющих низкий уровень витамина D, болезнь протекает тяжелее, необходимость в лечении возникает раньше, время до рецидива после терапии 1 линии меньше³. В связи с этим, витамину D в данной брошюре выделена целая глава.



История витамина D пережила период своего расцвета в начале прошлого столетия, и затем интерес к нему угас на 50 лет. В последние десятилетия витамин D переживает второе рождение. Почему это так? Объяснение требует небольшого экскурса в историю. Во второй половине XIX - начале XX века, в конце эпохи великой индустриальной революции, в Европе стала развиваться эпидемия новой болезни – рахита. Сама по себе эта болезнь была впервые описана еще в 1645 году. У детей, проживавших в больших индустриальных городах, наблюдались: задержка роста, мышечная

слабость, деформация конечностей и позвоночника. Тогда причина этой болезни была не известна. Теперь мы понимаем, что эти дети не получали достаточно солнечного света. Проживание в густонаселенных городах, в закрытых помещениях, длинные зимы, осадки – все это приводило к развитию тяжелого дефицита витамина D. Дети особенно восприимчивы к недостатку витамина D, поскольку их кости активно развиваются. К 1900 году примерно 80% детей, проживавших в Европейских городах, страдали от рахита. К 1930 году связь между рахитом и дефицитом витамина D была установлена. Меры профилактики рахита у детей как в Европе, так и в нашей стране хорошо разработаны. С решением проблемы рахита медицинская наука почти забыла о витамине D на несколько десятилетий.

Сравнительно недавно было установлено, что витамин D на самом деле представляет собой не витамин, а гормон. Что такое гормон? Гормон – это вещество, которое продуцируется в одной части тела, поступает в кровоток и оказывает свой эффект в другой части тела, удаленной от исходного места. Витамин D образуется в коже из холестерина под воздействием средневолновых ультрафиолетовых лучей. Синтезированное вещество называется витамин D3 или холекальциферол. Он выходит из кожи, поступает в кровоток, и специальным белком переносится к различным клеткам тела. В печени витамин D3 подвергается небольшому изменению химической структуры под действием фермента, который называется 25-гидроксилаза. На этом этапе он

³ Shanafelt T, Drake M, Maurer M, et.al. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011 Feb 3; 117(5): 1492–1498.

Sfeir J, Drake M, LaPlant R, et.al. Validation of a vitamin D replacement strategy in vitamin D-insufficient patients with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. Blood Cancer J. 2017 Feb; 7(2): e526.

называется 25-гидроксиколекальциферол, 25-(ОН)-D3, или кальцидиол. Затем он переносится в почки, где подвергается другому изменению под действием фермента, который называется 1-альфа-гидроксилаза. На этом этапе витамин D называется 1,25-дигидроксиколекальциферол или 1,25-(ОН)-D3, кальцитриол. Это и есть активная форма витамина D. Основным эффектом 1,25(ОН)-D3 – усиление всасывания кальция и фосфора в кишечнике.

Люди с почечной недостаточностью не могут превращать 25-витамин D в 1,25(ОН)-D3. Поэтому пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на диализе, нуждаются в постоянной заместительной терапии витамином D и получают синтетический препарат 1,25-витамин D, который называется кальцитриол.

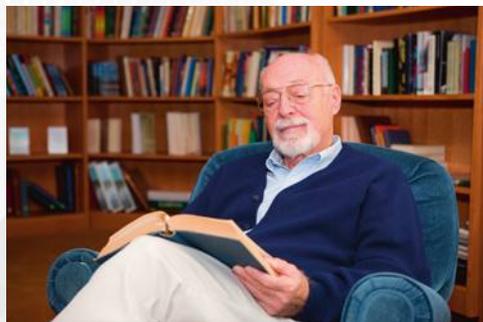
Как и другие гормоны, витамин D оказывает свои биологические эффекты через специальный рецептор, который находится внутри ядра клетки и обнаружен в подавляющем большинстве клеток нашего тела. Показано, что витамин D может влиять более чем на 900 генов прямым или опосредованным образом⁴.

В настоящее время много говорится о пандемии дефицита витамина D. В чем причина, почему дефицит витамина D так распространен?

Современный стиль жизни.

Как мы знаем, вид *homo sapiens* возник в Африке, где много солнца. Первые люди почти не использовали одежды. По мере миграции на север в течение тысяч лет кожа постепенно адаптировалась к более холодному климату, снижая содержание естественной защиты

от солнца, меланина. Люди со светлой кожей способны синтезировать достаточное количество витамина D при сравнительно краткосрочном воздействии солнечного света. Известно, что рахит был распространен в северных районах Римской империи, но с эволюционной точки зрения, дефицит витамина D – сравнительно новый феномен. Миграция из Африки в Европу происходила десятки тысяч лет, в то время как активное градостроительство и индустриализация – это всего сотни лет. Времени на адаптацию к меньшему количеству солнечного цвета значительно меньше. Сегодня большинство людей работают в помещениях, уходят на работу рано утром, возвращаются поздно вечером, и почти не бывают на улице. Подростки больше времени проводят в закрытых помещениях и смотрят в компьютеры, играют в телефоны. За последние 30 лет все больше и больше развивается гелиофобия (боязнь солнца). Люди боятся инсоляции из-за тяжелых эффектов, которые солнце может оказывать на кожу, в том числе старения кожи и развития рака. Солнцезащитные кремы препятствуют образованию витамина D в коже. Вне всякого сомнения, распространенности дефицита витамина D способствует увеличение продолжительности жизни людей.



⁴ Wang TT1, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, Bourdeau V, Konstorum A, Lallemand B, Zhang R, Mader S, White JH. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol.* 2005 Nov;19(11):2685-95. Epub 2005 Jul

Ожирение. Витамин D жирорастворим, поэтому он хранится в жире в нашем теле. Чем больше вес, тем больше ресурс для хранения витамина D и тем меньше уровень витамина D в крови.

Болезни. Разные болезни могут приводить к снижению уровня витамина D, -

мальабсорбция, болезни печени и почек.

Лекарственные препараты. Дефицит витамина D вызывают фенобарбитал, рифампицин, орлистат, холестирамин и глюкокортикостероидные гормоны (преднизолон, дексаметазон).

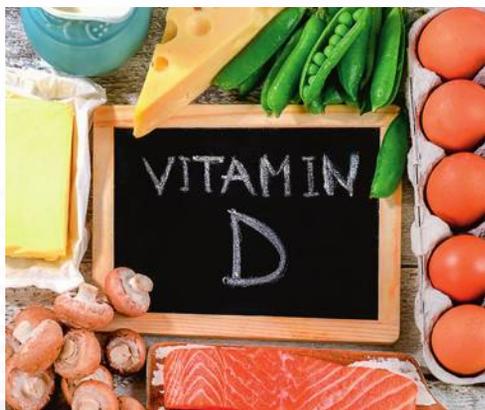
Таблица 6. Некоторые функции витамина D

1	Усиливает всасывание кальция и фосфора из кишечника, оказывает прямой эффект на мышцы и кости. Поэтому витамин D может предупреждать, а также лечить боли в мышцах, боли в костях, синдром хронической усталости и остеопороз.
2	Действуя на разные компоненты иммунной системы, предупреждает развитие инфекций, возможно, способствует излечению.
3	Принимает участие в контроле роста и деления нормальных и опухолевых клеток, а также в ангиогенезе. Показано, что дефицит витамина D ассоциируется с раком толстой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы и молочной железы.
4	Стимулирует продукцию инсулина клетками поджелудочной железы. Снижает рефрактерность к инсулину. Может предупреждать развитие и содействует лечению сахарного диабета 2 типа.
5	Подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Ренин – это фермент, который в норме образуется в нашем организме в почках. Ренин обуславливает образование другого вещества, ангиотензина. Ангиотензин отвечает за поддержание стабильности нашего кровяного давления за счет прямого действия на сосуды и за счет активации других молекул, в частности альдостерона, принимающих участие в поддержании артериального давления. Совместно эта система связанных между собой ферментов-гормонов называется ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Гиперактивация этой системы приводит к повышению артериального давления, болезням почек и сердечной недостаточности. Витамин D подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и поэтому может предупреждать повышение давления, болезни почек и сердечную недостаточность.
6	Влияет на нормальную функцию кожи и может быть полезен в лечении болезней кожи (псориаз).
7	Играет существенную роль в здоровье зубов, предупреждает развитие кариеса и болезней десен.
8	Важно в нормальном развитии структуры и функций мозга. Возможно, снижает вероятность развития неврологических болезней, таких как рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, паркинсонизм и аутизм.
9	Как и солнце, витамин D повышает настроение. Дефицит витамина D ассоциируется с депрессией.

Где мы получаем витамин D?

Витамин D – это солнечный витамин, он образуется под действием солнечного света. Количество образуемого витамина D зависит от географической локализации, от сезона, от времени дня, от осадков, от того, как одет человек, от стекол, от цвета кожи, от использования солнцезащитных кремов. Еда – неудовлетворительный источник витамина D. К продуктам, которые содержат его в сравнительно небольшом количестве, относится рыбий жир, получаемый из лосося, макрели или голубой рыбы. Витамин D также присутствует в небольшом количестве в овощах, мясе, яйцах.

Естественный витамин D поступает к нам в двух формах – витамин D3 (холекальциферол) и витамин D2 (эргокальциферол). Витамин D3 (холекальциферол) образуется под действием солнца в коже и содержится в морепродуктах. Витамин D2 (эргокальциферол) поступает к нам из овощей.



В настоящее время фармацевтическими компаниями производятся оба препарата, они считаются равноценными, хотя во многих исследованиях показано преимущество более естественной для нас формы – холекальциферола, витамина D3.

Как проявляется дефицит витамина D?

Характерны боли в костях, мышцах и синдром хронической усталости. Витамин D тесно связан с другим гормоном, который называется паратгормон. Паратгормон продуцируется в паращитовидных железах – четырех крохотных образованиях, расположенных сразу за щитовидной железой. Паратгормон поддерживает уровень кальция в крови, действуя на почки, на кости и на кишечник. Действуя на почки, он предупреждает избыточную потерю кальция с мочой. Он также помогает почкам превращать витамин 25 (ОН)-витамин D в 1,25-(ОН)-D3, который затем действует на кишечник и помогает всасывать кальций и фосфор. Действуя на кости, паратгормон растворяет кальций и возвращает его в кровоток и, таким образом, повышает уровень кальция в крови.

У лиц с дефицитом витамина D паращитовидные железы начинают продуцировать большее количество паратгормона. Большие количества паратгормона приводят к избыточному растворению кальция из костей. Следовательно, кости становятся слабыми. Появляются боли в костях и в мышцах. В медицинской литературе имеется несколько исследований, в которых ясно показано, что пациенты с хроническими болями в мышцах нередко имеют дефицит витамина D. Если дефицит витамина D остается не диагностированным, уровень паратгормона в крови повышается. Это состояние называется вторичный гиперпаратиреоз. Уровень кальция на этой стадии хронического дефицита витамина D остается нормальным. Доктора обычно не смотрят паратгормон, пока уровень кальция в норме. Поэтому вторичный гиперпаратиреоз часто остается не диагностированным. К сожалению, высокий уровень паратгормона не проходит бесследно. Он разрушает

ваши кости. Вторичный гиперпаратиреоз, если обусловлен дефицитом витамина D, лечится заместительной терапией витамина D.

Стандартным тестом для оценки остеопороза является денситометрия. Исследование, по сути, представляет собой рентгенографию, занимает примерно 15 минут. Используется рентгеновское облучение в очень небольшом количестве. Тест обычно выполняется в области бедра или в области поясничных позвонков. В исследовании измеряется минеральная плотность кости, а ответ представляется в виде так называемого Т-критерия. Т-критерий получается путем сравнения минеральной плотности вашей кости с усредненной минеральной плотностью кости молодых людей и показывает, насколько ваш результат отличается от нормы. Логично было бы сравнить плотность кости с вашей собственной в более молодом возрасте, но в молодости этого теста никто не делает. Поэтому используют усредненную. Если она в пределах одного стандартного отклонения (-1/+1), это норма. Если ваш Т-критерий находится в пределах от -1 до -2,5 от стандартного отклонения, у вас диагностируется остеопения. Если результат лежит в пределах меньше -2,5, у вас остеопороз. Остеопороз может быть обусловлен множеством причин, но дефицит витамина D – одна из наиболее распространенных. Имеется множество доказательств того, что у лиц с низким уровнем витамина D имеется высокий риск развития переломов.

Отметим, также, что витамин D играет важную роль в здоровье зубов. Зубы сделаны из кости, и мы теперь знаем, насколько важен витамин D для здоровья костей. Кроме того, витамин D обладает противовоспалительными свойствами и снижает риск развития периодонтита.

Глюкокортикостероидные гормоны и витамин D

Во многих случаях нам приходится использовать глюкокортикостероидные гормоны (преднизолон, дексаметазон и другие). Они находятся в прямом антагонизме с эффектами витамина D. Так, витамин D улучшает формирование кости, стимулируя специализированные клетки – остеобласты – к продукции кости, повышая всасывание кальция из кишечника и предупреждая вторичный гиперпаратиреоз. Стероиды действуют ровно противоположным образом – они оказывают ингибирующий эффект на остеобласты, снижают всасывание кальция из кишечника, повышают потери кальция в почках, и вызывают вторичный гиперпаратиреоз. Таким образом, стероиды способствуют развитию остеопороза.

Витамин D укрепляет иммунную систему, в то время как стероидные гормоны



подавляют ее. Витамин D снижает уровень давления, в то время как стероиды повышают кровяное давление. Витамин D снижает резистентность к инсулину, в то время как стероиды повышают ее. Витамин D укрепляет мышцы, а стероиды вызывают мышечную дистрофию. Поэтому, если вы принимаете глюкокортикостероидные гормоны, необходимо следить за уровнем витамина D и прово-

дить профилактику. Более того, на фоне приема стероидов, возможно, потребуется большая доза.

Витамин D и инфекции

Современные исследования установили, что витамин D играет ключевую роль в нормальной работе иммунной системы. Витамин D влияет на множество компонентов врожденной и приобретенной иммунной системы. Некоторые антимикробные вещества продуцируются непосредственно под влиянием витамина D. Так, кателицидины секретируются нейтрофилами, эпителиальными клетками, и обладают широким спектром антимикробной активности, то есть работают как антибиотики, но без побочных эффектов, ассоциированных с ними.

Роль витамина D в профилактике острых респираторных вирусных инфекций доказана. Pham и соавторы провели мета-анализ 24 исследований, в которых исследовалась связь между концентрацией витамина D и ОРВИ и заключили⁵, что сывороточная концентрация 25(OH) D обратно коррелировала с риском и тяжестью ОРВИ: при низком уровне витамина D риск был примерно в 2 раза выше. В связи с тем, что при недостатке витамина D вирусные инфекции протекают тяжелее, некоторые доктора за рубежом рекомендуют повысить дозу витамина D в три раза по сравнению с базовой в первые 3 дня ОРВИ.

Серьезные бактериальные инфекции,

пневмонии и сепсис возникают чаще и протекают тяжелее в условиях дефицита витамина D. Мета-анализ, включивший 8 исследований и 20,966 обследованных, показал, что у лиц с уровнем 25(OH) D <20 нг/мл риск развития внебольничных пневмоний в 1,6 раза выше⁶.

Наиболее тяжелая инфекция, сепсис, при котором инфекция распространяется в кровь и поражает множество органов, вызывая их недостаточность, также протекает тяжелее в условиях дефицита витамина D. Международная группа по изучению сепсиса провела исследование, в которое был включен 81 пациент. Показано, что снижение витамина D, особенно до 7 нг/мл и ниже ассоциировалось с наиболее тяжелым течением сепсиса⁷.

Инфекции мочевыводящих путей – это частая проблема. Дефицит витамина D не только связан с инфекциями мочевыводящих путей, но и увеличивает их частоту. Исследователи из Норвегии провели рандомизированное исследование, в которое было включено 511 пациентов с предиабетом. Пациенты разделились на 2 группы: в 1 группе (256 пациентов) получали витамин D3 в дозе 20,000 МЕ 1 раз в неделю в течение 5 лет. Во 2 группе пациенты получали плацебо в течение 5 лет. Инфекции отслеживались по опросникам. 116 пациентов, получавших витамин D3, и 111 пациентов, получавших плацебо, оставались в исследовании 5 лет. Инфекции мочевыводящих путей развились у 18 субъектов, получавших витамин и у 34 пациентов, получавших плацебо⁸.

⁵Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 21;16(17).

⁶Yun-Fang Zhou, MM,a Bang-An Luo, MM, Lu-Lu Qin. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia. A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep; 98(38): e17252.

⁷Mirijello A1, Tosoni A, Zaccone V, Impagnatiello M, Passaro G, Vallone CV, Cossari A, Ventura G, Gambassi G, De Cosmo S, Gasbarrini A, Addolorato G, Landolfi R; Internal Medicine Sepsis Study Group. MEDS score and vitamin D status are independent predictors of mortality in a cohort of Internal Medicine patients with microbiological identified sepsis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 May;23(9):4033-4043

⁸Rolf Jorde, Stina T. Sollid, Johan Svartberg, Ragnar M. Joakimsen, Guri Grimnes & Moira Y. S. Hutchinson (2016) Prevention of urinary tract infections with vitamin D supplementation 20,000 IU per week for five years. Results from an RCT including 511 subjects, *Infectious Diseases*, 48:11-12, 823-828

Вместе с витамином D нужно смотреть кальций. Паратгормон смотреть можно, но не обязательно.

Лечение дефицита витамина D

В районах севернее 44 градуса северной широты (вся территория России) солнечные лучи менее эффективны в продукции витамина D в коже в зимние месяцы. Существует множество разных препаратов. Можно использовать разные: например, аквадетрим или вигантол. В таблице 7 резюмированы рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по коррекции дефицита и недостаточности витамина D.

Если уровень витамина D меньше 20 нг/мл, вам необходима доза 400 000, рассчитанная на 8 недель. В 1 капле ак-

вадетрима 500 международных единиц. Соответственно это 800 капель, которые надо принять за 8 недель. Можно принимать 2 раза по 50 капель в неделю или по 15 капель в день.

Если уровень витамина D 20-30 нг/мл, необходима доза 200 000, рассчитанная на 8 недель. Соответственно это 400 капель за 8 недель. Можно принимать 2 раза по 25 капель в неделю или по 7 - 8 капель в день.

Если уровень витамина D больше 30 нг/мл, необходима профилактическая доза 1000-2000 единиц в день (2 – 4 капли в день).

Контроль витамина D и кальция проводится 1 раз в 3 месяца. Целью должен быть уровень витамина D в пределах 50-100 нг/мл.

Таблица 7. Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

Доза холекальциферола	Примеры схем лечения
Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл)	
50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь	Вигантол: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю Аквадетрим: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю
200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц – 2 месяца
150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц – 3 месяца
7 000 МЕ в день - 8 недель внутрь	Вигантол: 14 капель в день – 8 недель Аквадетрим: 14 капель в день – 8 недель
Коррекция недостатка витамина D (при уровне 25(OH)D 20-29 нг/мл)	
50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь	Вигантол: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю Аквадетрим: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю
200 000 МЕ однократно внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь
150 000 МЕ однократно внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь
7 000 МЕ в день – 4 недели внутрь	Вигантол: 14 капель в день – 4 недели Аквадетрим: 14 капель в день – 4 недели

Поддержание уровня витамина D > 30 нг/мл

1000-2000 МЕ ежедневно
внутри

Вигантол/Аквадетрим 2-4 капли в сутки

6000-14 000 МЕ одно-
кратно в неделю внутри

Вигантол/Аквадетрим 15-30 капель однократно в неделю

Оптимальная доза витамина D колеблется от человека к человеку, и она может быть разной зимой и летом. Это как раз тот случай, когда один размер не подходит всем. Доза витамина D зависит от веса тела. Чем вы тяжелее, тем больше витамина D нужно. Витамин D жирорастворим, он поглощается жиром. С учетом этого на каждые 10 килограмм выше 70 можно добавлять тысячу единиц витамина D в день для лечения дефицита. И, соответственно, на каждые 10 килограмм ниже 70 килограмм, нужно вычитать тысячу единиц в день.

Доза витамина D может выражаться в микрограммах и в международных единицах. Чтобы пересчитать международные единицы в микрограммы, надо разделить на 40. Соответственно, 400 международных единиц соответствуют 10 микрограммам, 600 единиц соответствуют 15 микрограммам, 800 международных единиц соответствуют 20 микрограммам.

После того, как уровень витамина D пришел в норму, многие считают, что проблема решена и либо прекращают прием, либо возвращаются к ежедневной поддерживающей дозе 600 или 800 единиц в день. И больше не контролируют уровень витамина D. Дело в том, что витамин D остается в крови в течение всего нескольких недель, поэтому так называемое излечение по поводу низкого уровня витамина D длится только несколько недель, и затем вы возвра-

щаетесь к вашему исходному состоянию уровня витамина D.

Вы, как и прежде, живете севернее 44 параллели и почти не бываете на улице? Вам нужна профилактика. Если у вас исходно имелся очень низкий уровень витамина D, то нужна и большая поддерживающая доза. Как минимум, 2-3 тысячи единиц в день (4-6 капель). Если исходно уровень был нормальным, то, в соответствии с российскими рекомендациями для лиц старше 50 лет, оптимальная доза составляет 800-1000 Единиц в день (2 капли).

Некоторые авторы рекомендуют сублингвальный способ приема (под язык), потому что при сублингвальном всасывании витамин D3 попадает в кровь так же, как естественный, синтезированный в коже под воздействием солнца. Преимущество сублингвального способа приема не доказано, поэтому вы можете использовать любой. Способ приема становится важным у пациентов с хроническими проблемами с пищеварением (панкреатит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, глютенная энтеропатия, целиакия). Это также становится проблемой для пациентов, которые принимают лекарства, взаимодействующие с кишечным всасыванием витамина D, например, орлистат, фенобарбитал. И конечно, сублингвальный прием принципиален у пациентов, у которых удален желудок или часть кишечника.

Что собой представляет токсичность витамина D?

Прежде всего, это детская тема. Токсичность у взрослых (по литературным данным) встречается крайне редко, при использовании супервысоких доз. В наших российских рекомендациях отмечается, что токсичность витамина D может проявляться после уровня витамина D в сыворотке больше 150 нг/мл и гиперкальциемии (больше 5 ммоль/л или 200 мг/л). Канадские исследователи установили, что уровень 25-гидроксивитамина D более 300 нг/мл или 750 нмоль/л вызывает токсичность.

Токсичность витамина D обусловлена гиперкальциемией. Небольшое повышение кальция в крови обычно не приводит ни к каким симптомам. Умеренное повышение кальция в крови сопровождается неспецифическими симптомами, такими как тошнота, рвота, запор, плохой аппетит, потеря веса, слабость. Конечно, эти симптомы могут вызы-

ваться и множеством других состояний. Серьезное повышение кальция может вызывать неврологические нарушения, нарушение ритма сердца, почечную недостаточность. Обычно пациенты с ХЛЛ определяют уровень кальция регулярно, поскольку регулярно сдают биохимические анализы. В используемых терапевтических дозах токсичность практически невозможна.

Можно ли развить токсичность витамина D от избытка солнца? Ответ: нет.

При выявлении гиперкальциемии прием витамина D следует прекратить (на время), ограничить продукты, содержащие кальций, и повторить анализ крови на кальций через месяц. Если кальций остается повышенным, может потребоваться медикаментозная коррекция. Гиперкальциемия может быть обусловлена множеством других причин и совершенно необязательно связана с гипервитаминозом D. Разобраться в этом может только врач.

Еда

Здоровые пищевые привычки важны для каждого человека, но они имеют особое значение у лиц с иммунодефицитом. Неадекватное питание ведет ко многим болезням, в том числе инфекциям. Здоровая диета, обеспечивающая идеальный вес и хорошее здоровье изображена на рисунке ниже. Чтобы быть здоровым, необходимо употреблять адекватное количество крахмала и волокон, есть больше овощей и фруктов, птицу, рыбу и растительные масла, воздерживаться от животных жиров, холестерина, сахара, соли и алкоголя. Все эти принципы имеют значение и для пациентов с ХЛЛ. Ограничения могут наступать во время острых инфекций, периода нейтропении. Вне инфекций

необходимо уделять особое внимание качеству продуктов.

Напитки

Не пейте воду из непроверенных источников, таких как колодезь, родник, водоем. Если выбора нет, лучше воду прокипятить. Не рекомендуется пить воду из-под крана. Не пейте непастеризованные соки. Открытый пакет с соком должен быть выпит в течение суток. Можно пить воду в бутылках, в том числе из источников. Любые напитки в банках, бутылках, в виде порошков для растворения, а также кофе, чай, отвары и настои трав не запрещены.



Овощи и фрукты

С большой осторожностью следует относиться к скоропортящимся фруктам и овощам с тонкой кожурой (ягоды — малина, клубника; помидоры, перец). Избегайте малоизвестные овощи и фрукты. Не ешьте орехов, не прошедших тепловой обработки. Воздержитесь от длительно лежащих на прилавках готовых салатов (корейских и других — никто в действительности не знает, сколько они там лежали и какова судьба товара, не проданного сегодня). Рекомендуются хорошо промытые свежие фрукты и овощи. Сухофрукты предпочтительно использовать в компотах.

Молочные продукты

Не рекомендуется употреблять продукты, приготовленные из непастеризованного молока: например, некоторые йогурты, деревенский творог, мягкие сыры, не прошедшие термическую обработку. Не употребляйте сыры с плесенью (бри, камамбер, рокфор, блю, стильтон, горгонзола и другие), а также сыры, содержащие овощи, не подвергнутые тепловой обработке.

Можно есть любые молочные продукты, приготовленные из пастеризованного молока или подвергающиеся тепловой обработке в ходе приготовления (в том числе сыры, мороженое, молочные коктейли, детские молочные смеси).



Мясо и рыба

Не ешьте мясных и рыбных продуктов, приготовленных на рынках и в ларьках (хот-доги, шаурма, беляши, чебуреки и тому подобное). Избегайте бифштексов с кровью, любых мясных и рыбных продуктов, не прошедших тепловой обработки (например, продуктов холодного копчения). Соленая рыба, строганина не безопасны. Икра — полезна, но только из проверенных источников.

Другие продукты

Всегда смотрите срок хранения на упаковке. Избегайте употреблять новые и неизвестные продукты. Не употребляйте продукты с пивными дрожжами, которые в ходе приготовления не проходят тепловой обработки. Не употребляйте нетрадиционные продукты и напитки, приготовляемые кустарным способом знахарями и шаманами (эликсиры жизни). Будьте благоразумны.



ТАРЕЛКА ЗДОРОВОГО ПИТАНИЯ

РАСТИТЕЛЬНОЕ МАСЛО

Используйте растительные масла (оливковое, рапсовое, подсолнечное) для приготовления пищи и для салатов. Избегайте сливочное масло и транс-жиры.

Чем больше овощей и чем они разнообразнее, тем лучше.
(кроме картофеля в любом виде).

Употребляйте в пищу больше разнообразных по виду и цвету фруктов.

ВОДА

Пейте воду, чай или кофе (без/или с небольшим количеством сахара). Ограничьте употребление молока (1-2 порций в день) и сока (1 небольшой стакан в день). Избегайте сладкие напитки.

Ешьте разные цельнозерновые продукты (например, хлеб, макароны, цельная пшеница и неочищенный рис). Ограничьте очищенные зерна (например, белый рис и хлеб).

Выбирайте рыбу, птицу, бобы и орехи, ограничьте сыр и красное мясо, избегайте бекон, колбасы и другие переработанные мясные продукты.

БУДЬТЕ АКТИВНЫ!

© Harvard University

Harvard T.H. Chan School of Public Health
The Nutrition Source
www.hsph.harvard.edu/nutritionsource

Harvard Medical School
Harvard Health Publications
www.health.harvard.edu

Биодобавки

На рынке в настоящее время сотни различных биодобавок, к которым относятся травы, различные натуральные продукты, витамины, микроэлементы, пробиотики и так далее. Инструкции к этим продуктам убеждают нас в том, что они укрепляют иммунитет, стимулируют иммунную систему. Все эти утвержде-





ния не имеют под собой достаточного научного обоснования.

На 2019 год среди веществ, не классифицированных как лекарственные препараты, нет ни одного с доказанным воздействием на иммунную систему. К таким веществам нужно относиться с большой осторожностью. Во-первых, раз не доказано положительное воздействие, то не показано и отрицательное. Хронический лимфолейкоз – опухоль из клеток иммунной системы. Кто может поручиться, что данный иммуностимулятор не простимулирует клетки ХЛЛ и не сделает их более злокачественными? Во-вторых, и это особенно касается ибрутиниба, многие вещества взаимодействуют с ним. Существует таблица с перечнем препаратов, при совместном приеме с которыми дозу ибрутиниба изменяют. Если препарат представляет собой сбор разных трав, то в отношении взаимодействия содержащихся в нем веществ с ибрутинибом, обычно, не известно ничего.

Препараты витаминов и микроэлементов в чистом виде не противопоказаны.

Специальная диета

Если пациент с иммунодефицитом не имеет другого состояния (такого как сахарный диабет, чувствительность к глютену или застойная сердечная недостаточность), то специальной диеты обычно не требуется. Тем не менее на время тяжелых и острых инфекций необходима модификация обычной диеты.



Пациенты с онкологическими заболеваниями в России получают медицинскую помощь бесплатно. Это касается и диагностики, и лечения, и предоставления препаратов. Но на деле часто пациентам не хватает лекарств, им отказывают в выписке препаратов или не отпускают лекарство в аптеке. Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями и хроническим лимфолейкозом попадают в особую категорию – их лечение финансируется по особой программе «12 нозологий», куда входят редкие заболевания. Таких пациентов лекарствами должны обеспечивать в первую очередь.

Возникновение перебоев с препаратами или вымогательство денег с пациентов незаконны. Каждый пациент может отстаивать свое право на бесплатное лечение. В данной брошюре перечислены

законы и стандарты, на которые можно ссылаться при возникновении сложных ситуаций.

Больные со злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей относятся к профилю заболеваний «гематология». Поэтому медицинская помощь им оказывается на основании «Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология», утвержденного Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 930н.

При подозрении на заболевание пациент должен обратиться в поликлинику по месту жительства к терапевту, который выдаст направление в кабинет гематологии или отделение клинко-диагностического отделения гематологии для уточнения диагноза. Врач-гематолог

или врач-онколог кабинета (отделения гематологии) консультирует пациента, проводит уточняющую диагностику и назначает ему лекарственное лечение. Если невозможно ограничиться оказанием медицинской помощи амбулаторно, то больной направляется в стационар отделения гематологии или центра, где также проводится дополнительная диагностика, а затем и лечение заболеваний с проведением химиотерапии и использованием специальных методов лечения (высокодозной химиотерапии, трансплантации аутологичного костного мозга, иммуно-, биотерапии, переливания компонентов крови и применением других методов специализированного лечения). При необходимости пациента направляют на консультацию для решения вопроса о трансплантации костного мозга в медицинские организации, оказывающие специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь методом трансплантации костного мозга.

Пациентам при лечении злокачественных заболеваний лимфатической системы лекарственные препараты предоставляются бесплатно. Это лекарства из стандартов лечения, лекарства по программе «12 нозологий», лекарства по федеральной льготе инвалидам, по региональной льготе пациентам, не имеющим группы инвалидности. Рассмотрим их все отдельно.

Стандарты лечения

Стандарт содержит перечень бесплатных диагностических исследований и лекарственных средств, предоставляемых пациенту. Стандарты подразделяются на стационарные и амбулаторные.

Стационарные стандарты

В условиях стационара пациент должен получать медицинскую помощь

бесплатно (по полису ОМС) согласно перечню диагностических и инструментальных исследований, указанных в стационарном стандарте. Также стандарт содержит перечень лекарств, которые бесплатны для пациента.

В связи с этим, если пациента заставляют заплатить за диагностику в стационаре или за стандартные лекарства, нужно позвонить в страховую компанию пациента по указанному на полисе телефону (или позвонить в ТФОМС) и уточнить, почему в стационаре заставляют платить за стандарты. Ну и, посмотрев стандарт, пациент также будет знать, какой объем диагностики в стационаре ему могут по медицинским показаниям провести бесплатно.

Имеются следующие стандарты:

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1279н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи после трансплантации аллогенного костного мозга (обследование и коррекция лечения)»;
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 861н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при донорстве аутологичного костного мозга»;
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 21 июля 2006 г. № 565 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным периферическими и кожными Т-клеточными лимфомами»;
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 21 июля 2006 г. № 554 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с болезнью Ходжкина».

Если назначенное врачом лекарство не входит в стандарт, его также могут

назначить и предоставить пациенту по решению врачебной комиссии в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям). Об этом указано в пункте 5 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и в примечаниях к стандартам, на что также можно ссылаться.

Амбулаторные стандарты

При амбулаторном лечении имеются свои стандарты, и бесплатным являются все указанные в них диагностические и инструментальные исследования, необходимые пациенту по медицинским показаниям.

Что касается указанных в стандарте лекарственных препаратов, то они бесплатны для льготных категорий граждан при условии, если кроме стандарта они входят в льготные перечни лекарств. Знать стандарты желательно, так как некоторые врачи предлагают пациентам пройти назначенное ими исследование за плату и называют соответствующие медицинские организации. Это незаконно.

Если исследование входит в стандарт и назначено пациенту врачом, то врач должен выдать пациенту письменное направление в ту медицинскую организацию, где это исследование проведут бесплатно по полису ОМС. Если в регионе не проводится указанная в стандарте диагностика (например, ПЭТ), то врач может заменить ее другой стандартной диагностикой. Ведь врач решает, какое исследование необходимо назначить пациенту, а не пациент. На бесплатную диагностику существует очередь, и врачи могут сказать, что ждать ее придется, например, 3 месяца. Чтобы проверить срок ожидания диагностики, нужно по-

смотреть положения территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи на территории области на соответствующий год (на 2019 г.). Там указаны сроки ожидания диагностических исследований, а также сроки планового приема врача и узких специалистов. Эта программа государственных гарантий должна быть вывешена в холле всех лечебных учреждений: прочитав ее, вы найдете ответ на свой вопрос. Платной является диагностика, не указанная в стандарте.

При любых проблемах, связанных с оказанием бесплатной медицинской помощи, сроками ожидания диагностических исследований, и по другим вопросам следует обращаться в свою страховую компанию или в ТФОМС для получения консультации, и за помощью.

Амбулаторные стандарты:

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1738н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при лимфобластной неходжкинской лимфоме (группа стандартного риска)»;
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. ти № 1753н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при лимфобластной неходжкинской лимфоме (группа среднего риска)»;
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1754н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при лимфобластной неходжкинской лимфоме (группа высокого риска)»;
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 декабря 2007 г. № 804 «Об утверждении стандарта медицинской помощи боль-

ным с Т-клеточной лимфомой»;

- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 14 ноября 2007 г. № 704 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами».

Если вы не нашли свой амбулаторный стандарт, то следуйте вышеуказанному совету по его поиску.

Программа «12 нозологий»

Это программа льготного обеспечения в амбулаторных условиях централизованнокупаемыми за счет средств федерального бюджета лекарствами для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, муковисцидозом, гипопизарным нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей.

Например, противоопухолевый препарат мабтера (МНН ритуксимаб) из программы «12 нозологий» для лечения лимфомы обычно применяют с такими входящими в стандарты препаратами, как циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизон.

Но получение лекарств по программе происходит после того, как пациенту был поставлен соответствующий диагноз и его потребность в лекарстве была включена в Федеральный регистр сведений о больных.

Включение в Федеральный регистр сведений о больных

Чтобы получить лекарство из программы «12 нозологий», пациент должен быть включен в региональный сегмент федерального регистра по «12 нозоло-

гиям», который затем Минздравом области направляется в Минздрав России для включения пациента в федеральный регистр. Называется он «Федеральный регистр лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипопизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и тканей».

Минздрав России проводит централизованные закупки лекарств по программе «12 нозологий» один раз в год путем проведения открытого аукциона. Закупленные лекарства передаются в собственность регионов на основании акта об их передаче в собственность регионов.

Как включиться в региональный сегмент федерального регистра

Для начала пациенту должен быть поставлен диагноз и назначен лекарственный препарат из списка «12 нозологий». Как правило, пациента с заболеваниями лимфатической системы направляют на прием к главному внештатному специалисту-гематологу области, для его осмотра и выработки тактики лечения. Такой внештатный специалист-гематолог является еще и штатным сотрудником, как правило, ведущего в области гематологического центра или отделения. Гематолог изучает проведенные исследования, назначает при необходимости дополнительные и при установленном диагнозе выдает пациенту письменные рекомендации о приеме препарата из списка «12 нозологий». Имея такое заключение специалиста о рекомендации приема, например, мабтеры (МНН ритуксимаба), уже можно рассчитывать на включение в региональный сегмент федерального регистра.

Для этого нужно обратиться к своему лечащему врачу-гематологу, у которо-

го пациент находится на медицинском обслуживании и который (при наличии полномочий) заполнит на нового пациента направление по форме № 01-ФР на включение в регистр.

Затем направление по указанной форме представляется на клинично экспертную комиссию медицинского учреждения,

где решается вопрос о наличии показаний к назначению дорогостоящих лекарственных препаратов. При этом пациент должен представить на комиссию выданное ему заключение главного внештатного специалиста-гематолога области о рекомендации ему необходимого препарата.

Важно: такое направление из лечебного учреждения пациента должно быть направлено в Минздрав области не позднее пяти рабочих дней с даты установления диагноза.

При положительном решении комиссии подписанное комиссией направление по форме № 01-ФР направляется в Минздрав области, который в течение пяти рабочих дней с даты его получения представляет в Министерство здравоохранения Российской Федерации сведения о больном по форме № 04-ФР («Сведения о больном, представляемые в Министерство здравоохранения Российской Федерации для формирования и ведения Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипопитарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей»). Как видим, сроки включения в регистр небольшие. Но длительной является процедура обеспечения пациента лекарством, так как заявки в Минздрав России на следующий год должны быть поданы в начале предыдущего. Например, защита заявки на 2021 год может планироваться на март 2020 года.

Поэтому для пациента важно вовремя выявить заболевание, регулярно наблюдаться врачами по месту жительства, посещать консультативные приемы в

специализированных учреждениях области и своевременно включиться в регистр.

На лиц, включенных в федеральный регистр позднее срока формирования регистра, может быть подана только дополнительная заявка. Делается это значительно позже, что может привести к тяжелым последствиям для здоровья и жизни больного.

Какими препаратами обеспечиваются больные в рамках программы «12 нозологий» при злокачественных новообразованиях лимфатической системы? Для больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей централизованно закупаются препараты леналидомид, бортезомиб, иматиниб, ритуксимаб, флударабин.

Выписка льготных рецептов осуществляется врачами лечебных учреждений, уполномоченных осуществлять выписку бесплатных рецептов на централизованно закупаемые за счет средств федерального бюджета лекарственные средства по программе «12 нозологий». Это может быть участковый врач в поликлинике по месту жительства больно-

го, или гематолог специализированной клиники.

Выписка рецептов на дополнительные дозировки препаратов или больным, не включенным в настоящий регистр, возможна при условии наличия соответ-

ствующего заключения ответственного гематолога области.

Обеспечение больных лекарственными средствами по выписанным рецептам осуществляется в льготных аптеках.



Другие бесплатные лекарства льготным категориям граждан при амбулаторном лечении

Пациенты, имеющие злокачественные заболевания лимфатической системы, относятся к льготной категории граждан в части лекарственного обеспечения, но перечень лекарств, которые они могут получить по льготному рецепту, зависит от статуса льготника.

Имеется две категории льготников.

Первая – федеральные льготники (инвалиды с социальным пакетом), которые обеспечиваются лекарствами на основании Федерального закона от 17.07.1999 № 178-ФЗ «о государственной социальной помощи».

Они имеют право на получение по медицинским показаниям любых лекарств для лечения любого заболевания из списка входящих в приказ. Узнать о перечне лекарств, входящих в приказ, можно в Минздраве области, в страховой компании, в ТФОМС, в Интернете. На отказ в предоставлении инвалиду лекарства по выписанному льготному рецепту (например, в льготной аптеке нет лекарства по выписанному рецепту, рецепт в аптеке не ставят на отсроченное обслуживание) нужно жаловаться в органы территориального Росздравнадзора, который контролирует лекарственное обеспечение федеральных льготников. Также на отказ в предоставлении льготного лекарства можно обратиться

в органы прокуратуры.

Вторая категория – региональные льготники (лица, страдающие гематологическими заболеваниями, онкозаболеваниями, но не имеющие статуса инвалида).

Они обеспечиваются лекарствами на основании Распоряжения Правительства РФ от 26 декабря 2015 г. N 2724-р. А вот лица, имеющие онкозаболевания, имеют право получать по медицинским показаниям по льготному рецепту «все лекарственные средства, перевязочные средства инкурабельным онкологическим больным».

Лимфома – это гематологическое заболевание. Но поскольку лимфома – это и злокачественное образование лимфатических узлов, то больному можно ссылаться на право получать по льготному

рецепту все лекарственные средства, как имеющему онкозаболевание.

Перечень лекарств из регионального списка содержится в «Территориальной программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи...» области проживания пациента, а иногда и в отдельном нормативном акте субъекта РФ, о котором можно узнать в страховой компании, ТФОМС, у лечащего врача.

Но надо знать, что лекарства входят в любые льготные перечни под их международными наименованиями, а не под торговыми, так что искать в перечне нужно международное наименование препарата. На отказ в предоставлении лекарства по выписанному льготному рецепту можно обращаться с жалобой в органы прокуратуры.



ВООГ «СОДЕЙСТВИЕ»

Юридическая поддержка пациентов с онкогематологическими и онкологическими заболеваниями в случае нарушения права на необходимую медицинскую помощь в целом и обеспечение жизненно-важными лекарственными препаратами в частности.

Проведение школ пациентов и вебинаров, с целью повышения осведомленности пациентов об онкогематологических и онкологических заболеваниях, современных методах лечения, возможных осложнениях, побочных эффектах и способах их минимизации. Формирование сообщества пациентов на основе вебсайта, форума и групп организации в социальных сетях для обмена опытом в решении проблем, возникающих в процессе лечения онкогематологических и онкологических заболеваний.

Проведение мероприятий, направленных на выявление, актуализацию и привлечение внимания к вопросам доступности и качества медицинской помощи при онкогематологических и онкологических заболеваниях: конференции, форумы, круглые столы, семинары, акции, конкурсы.

Если Вы не нашли ответы на свои вопросы, мы ждем вас у нас на сайте:
<http://www.sodeystvie-cml.ru/> и форуме ВООГ «Содействие»:
<http://forum.sodeystvie-cml.ru/>

Контактная информация:

123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 35, к. 2, офис 303

Телефоны: +7(499)195-30-04, +7(499)195-96-28

E-mail: info@sodeystvie-cml.ru

