

УДК 616.155.392.2:578.834.1]-616.085

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-107-116

## ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

В.В.Войцеховский<sup>1</sup>, Т.В.Есенина<sup>2</sup>, К.М.Мишкурова<sup>3</sup>, Е.А.Филатова<sup>2</sup>, Н.А.Федорова<sup>2</sup>, А.А.Синюк<sup>4</sup>,  
М.В.Саяпина<sup>1</sup>, Д.М.Касумова<sup>1</sup>, И.Ю.Русаловская<sup>1</sup>, А.Р.Рагбарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

<sup>2</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

<sup>3</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница», 675000, г. Благовещенск, ул. Больничная 32

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Изложить собственный опыт терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в период пандемии COVID-19. **Материал и методы.** В 1-ю группу были включены 20 пациентов, получавших терапию по протоколам FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) – 15 человек и RB (ритуксимаб и бендамустин) – 5 человек. Во 2-ю группу вошли 10 пациентов, получавших ибрутиниб в дозе 420 мг/сутки, постоянный прием. **Результаты.** В обеих группах больных ХЛЛ отмечены высокая частота заболеваемости пневмонией, ассоциированной с COVID-19 (90 и 80% соответственно для групп 1 и 2,  $p=0,06$ ), и тяжелое течение пневмонии (84% у больных 1 группы и 66,7% у больных 2 группы,  $p=0,0052$ ). В то же время ни одному пациенту, получавшему терапию ибрутинибом не потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Среди пациентов, получавших терапию с использованием ритуксимаба, ИВЛ потребовалась в 10 случаях. Среди пациентов 1 группы летальность составила – 55,5%. Среди пациентов, получавших терапию ибрутинибом, летальный исход вследствие присоединения пневмонии либо вследствие прогрессирования гемобластоза не зарегистрирован. **Заключение.** Ингибиторы тирозинкиназы Брутона являются наиболее безопасными и эффективными при терапии пациентов с ХЛЛ в период пандемии COVID-19. Это обусловлено иммуномодулирующим действием ибрутиниба; большей вероятностью достижения полного ответа у таких пациентов, по сравнению с пациентами, получающими лечение по протоколам FCR и RB; возможностью проведения терапии в амбулаторных условиях и сведением к минимуму необходимости посещения лечебных учреждений.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, терапия, пандемия COVID-19, пневмония.

## THERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA DURING THE COVID-19 PANDEMIC

V.V.Voitsekhovskiy<sup>1</sup>, T.V.Yesenina<sup>2</sup>, K.M.Mishkurova<sup>3</sup>, E.A.Filatova<sup>2</sup>, N.A.Fedorova<sup>2</sup>, A.A.Sinyuk<sup>4</sup>,  
M.V.Sayapina<sup>1</sup>, D.M. Kasumova<sup>1</sup>, I.Yu.Rusalovskaya<sup>1</sup>, A.R.Ragbarova<sup>1</sup>

### Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

### Для цитирования:

Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Мишкурова К.М., Филатова Е.А., Федорова Н.А., Синюк А.А., Саяпина М.В., Касумова Д.М., Русаловская И.Ю., Рагбарова А.Р. Терапия пациентов с хроническим лимфолейкозом в период пандемии COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.107–116. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-107-116

### For citation:

Voitsekhovskiy V.V., Yesenina T.V., Mishkurova K.M., Filatova E.A., Fedorova N.A., Sinyuk A.A., Sayapina M.V., Kasumova D.M., Rusalovskaya I.Yu., Ragbarova A.R. Therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia during the COVID-19 pandemic. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):107–116 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-107-116

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

<sup>2</sup>State Autonomous Healthcare Institution of the Amur Region «Amur Regional Clinical Hospital», 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

<sup>3</sup>State Autonomous Healthcare Institution of the Amur Region «Blagoveshchensk City Clinical Hospital», 32 Bol'nichnaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

<sup>4</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** To present our own experience in treating patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) during the COVID-19 pandemic. **Materials and methods.** The first group included 20 patients receiving therapy according to the FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) – 15 people and RB (rituximab and bendamustine) – 5 people. The second group consisted of 10 patients receiving ibrutinib at a dose of 420 mg/day continuously. **Results.** Both groups of CLL patients showed a high incidence of COVID-19 associated pneumonia (90 and 80% respectively for groups 1 and 2,  $p=0.06$ ) and a severe course of pneumonia (84% in patients of group 1 and 66.7% in patients of group 2,  $p=0.0052$ ). At the same time, none of the patients receiving ibrutinib therapy required mechanical ventilation. Among the patients receiving rituximab therapy, mechanical ventilation was required in 10 cases. Among the patients in group 1, the mortality rate was 55.5%. Among the patients receiving ibrutinib therapy, no deaths due to pneumonia or progression of hematoblastosis were registered. **Conclusion.** Bruton's tyrosine kinase inhibitors are the safest and most effective in treating patients with CLL during the COVID-19 pandemic. This is due to the immunomodulatory action of ibrutinib; a higher likelihood of achieving a complete response compared to patients receiving FCR and RB protocols; the possibility of outpatient treatment and minimizing the need to visit medical facilities.

*Key words: chronic lymphocytic leukemia, therapy, COVID-19 pandemic, pneumonia.*

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – это лимфопролиферативное заболевание, представленное клоном клеток с фенотипом зрелых В-лимфоцитов. Болезнь характеризуется накоплением опухолевой популяции лимфоцитов преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке [1]. Цели терапии ХЛЛ определяются выраженностью опухолевой прогрессии, возрастом и наличием коморбидности [2]. Около 30% больных имеют медленно прогрессирующее течение ХЛЛ и нуждаются только в наблюдении до появления признаков прогрессии [2]. Показаниями к цитостатическому лечению являются: стадия С по J.L. Binet и соавторов [3]; симптомы интоксикации; нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга; аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентная к преднизолону; большие размеры селезенки (6 см и более, ниже края реберной дуги); массивная и/или нарастающая лимфаденопатия; время удвоения числа лимфоцитов менее 6 мес.; экстранодальное поражение [2].

Цитостатическое лечение ХЛЛ в 21 столетии претерпело значительные изменения. Появление антитаболита из группы антагонистов пуринов – флударабина и моноклонального анти-CD20 антитела – ритуксимаба позволило добиваться длительной полной ремиссии заболевания, что было не возможно в 20 столетии, когда использовались в основном циклофосфамид и хлорамбуцил [4]. С 2005 г. комбинация трех препаратов флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR) является первой линией терапии больных ХЛЛ, нуждающихся в лечении, предусматривающих 4-8 циклов в качестве индукции ремиссии. Медиана общей выживаемости (Me OB) у пациентов без факторов вы-

сокого цитогенетического риска – 10,5 лет [5]. Однако оба препарата имеют свои побочные действия, ограничивающие их применение у пожилых людей с коморбидной патологией, которыми является большинство больных ХЛЛ [6, 7]. Особенно серьезным осложнением является гематологическая токсичность флударабина (тромбоцитопения, нейтропения), из-за чего часто приходится редуцировать его дозу или удлинять интервалы между циклами [6, 7]. Поэтому в реальной клинической практике лечение приходится проводить в условиях дневного или круглосуточного стационара, что не очень хорошо для больных ХЛЛ с выраженным иммунодефицитом, т.к. есть высокая вероятность присоединения внутрибольничной инфекции [6, 7]. Кроме того, к протоколу FCR оказываются нечувствительными (первичная и вторичная резистентность) пациенты с высоким цитогенетическим риском, наличием делеции 17p хромосомы (del17p) (Me OB – 2,6 лет), мутацией белка TP53 (Me OB – 4,8 лет), делеции 11q хромосомы (del11q) (Me OB – 6 лет), немутированного статуса свободных тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) (Me OB – 6,4 г.) [5]. Использование комбинации ритуксимаба и бендамустина (RB) позволило избежать гематологической токсичности, характерной для флударабина, но не увеличить продолжительность жизни пациентов с наличием неблагоприятных цитогенетических маркеров [8, 9].

Появление новых препаратов для лечения ХЛЛ – ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) – ибрутиниба, акалабрутиниба, занубрутиниба и селективного ингибитора антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2) венетоклакса позволило достичь стойкой ремиссии и у этой группы больных [4, 10-12].

В настоящее время, согласно международным и национальным рекомендациям, у пациентов в возрасте моложе 65 лет при отсутствии неблагоприятных цитогенетических маркеров и высокой коморбидности в первой линии рекомендовано лечение по протоколам FCR и RB. При наличии del17p, TP53, del11q, немутированного статуса IGHV, у пациентов в возрасте старше 65 лет с высокой коморбидностью показана терапия ИТКБ или венетоклаксом [2, 4, 10]. В рецидиве ХЛЛ у всех применяются ИТКБ или венетоклаксы, в монотерапии или в различных комбинациях. Преимущество назначения ИТКБ и возможность его применения амбулаторно. Главным недостатком является высокая стоимость ИТКБ и венетоклакса, отсутствие обоих препаратов в федеральном списке обеспечения, что затрудняет их применение в дотационных регионах.

Оппортунистические инфекции остаются главной причиной осложнений у пациентов с ХЛЛ, что обусловлено выраженным вторичным иммунодефицитом при этом заболевании [12, 13]. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставила гематологов в новые условия и с решением задачи по новой тактике ведения онкогематологических больных в условиях пандемии. Вследствие выраженного иммунодефицита, пациенты с ХЛЛ оказались больше подвержены инфицированию COVID-19 и ассоциированной с ней пневмонией. Неблагоприятными прогностическими факторами течения коронавирусной инфекции при ХЛЛ являются: возраст старше 73 лет, высокая коморбидность, стадия С по J.L. Binet и соавторам, рецидив/прогрессия заболевания, наличие в анамнезе одной и более линий иммунохимиотерапии, усугубляющей иммунодефицит [14]. В период пандемии COVID-19 лечение ХЛЛ начинают, ориентируясь на международные критерии. При необходимости назначения терапии предпочтение следует отдавать лечению, которое может быть проведено в амбулаторных условиях, требует более редких визитов в клинику и меньшее количество лабораторных обследований (с целью снижения контактов с возможной инфекцией) [14, 15]. Комбинированная терапия с моноклональными антителами вызывает значительную лимфодеплецию, в связи с чем, рекомендуется воздержаться от их применения в период пандемии [14, 15]. У больных ХЛЛ в период пандемии COVID-19 оптимальным малотоксичным является лечение ИТКБ [14, 15].

Следует отметить, что кроме положительного противоопухолевого ответа, ибрутиниб и акабрутиниб вызывают изменения гуморального и клеточного иммунитета, приводящие к частичному восстановлению всех звеньев иммунитета и снижению риска инфекций [14, 15]. Существует гипотеза, что ИТКБ снижают тяжесть течения COVID-19 за счет блокады активации макрофагов [15]. Если пациент постоянно принимает ИТКБ и прекращает прием во время инфекции, прогрессия ХЛЛ может сопровождаться высвобождением

цитокинов [15]. В ряде исследований было показано, что у пациентов, которым был отменен ИТКБ, развивалась тяжелая дыхательная недостаточность и летальный исход, в то же время, пациенты продолжавшие лечение ИТКБ, имели меньшее время пребывания в условиях стационара, минимальные потребности в кислороде и исход был благоприятным [15, 16].

Цель исследования: изложить собственный опыт терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в период пандемии COVID-19.

### Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование с анализом амбулаторных карт и историй болезни пациентов с ХЛЛ при осложнении пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19, находившихся на лечении в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы и инфекционном госпитале на базе городской клинической больницы г. Благовещенска в 2020-2022 гг. 30 пациентов были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены 20 пациентов, получавших терапию по протоколам FCR (15 чел.), RB (5 чел.); из них 15 – первичных больных, 5 – с рецидивами. Во 2-ю группу вошло 10 больных получавших монотерапию ибрутинибом в дозе 420 мг/сутки, у 6 из них был первый рецидив, у 4 – второй. Распределение больных по возрастному и половому составу, стадиям ХЛЛ (классификация J. Binet et al., 1981) представлено в таблице 1.

Определение наличия генетического материала (ПНК) вируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носоглотки проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Во всех случаях пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2, была подтверждена методом компьютерной томографии (КТ).

Процедура статистической обработки проводилась с помощью прикладного пакета программ STATISTICA 10.0. Для сравнения качественных признаков использовался двусторонний точный критерий Фишера и  $\chi^2$ . Критический уровень значимости (p) менее 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе 15 пациентам терапия FCR проводилась первично. Выполнено от одного до шести циклов по данному протоколу. Пять человек в связи с рецидивом были переведены на терапию по протоколу RB. На момент инфицирования SARS-CoV-2 полную ремиссию заболевания удалось добиться у 6 пациентов, частичную ремиссию – у 9, отсутствие эффекта – у пяти человек. В этой группе пневмонию, ассоциированную с COVID-19, перенесли 18 чел. (90%), из них – тринадцать однократно, у троих зарегистрировано 2 случая пневмонии и у двух – 3 случая. Итого, у 18 пациентов первой группы зарегистрировано 25 случаев пневмонии, ассоциированной с COVID-19.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных хроническим лимфолейкозом, включенных в исследование

Показатель	Больные ХЛЛ			
	1 группа (n=20)		2 группа (n=10)	
	Абс. количество	%	Абс. количество	%
<b>Стадирование по J. Binet et al. (1981)</b>				
A	-	-	-	-
B	12	60	7	70
C	8	40	3	30
<b>Возраст (лет)</b>				
40-49	4	20	2	20
50-59	6	30	4	40
60-69	5	25	4	40
70-79	5	25	-	-
<b>Пол</b>				
мужской	12	60	7	70
женский	8	40	3	30

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено,  $p > 0,05$ .

Во второй группе у всех 10 пациентов зарегистрирован рецидив ХЛЛ. Ранее все получали терапию по протоколу FCR и четверо, со вторым рецидивом, – терапию по RB. У 1 пациента верифицирована del17p, у двух мутация белка TP53, у шести – немутированный статус IGHV, у одного – del11q. Ибрутиниб всем был назначен в дозе 420 мг непрерывным приемом, до развития непереносимости или рецидива. Длительность приема ибрутиниба на момент присоединения пневмонии: два года и более – 3 пациента, от одного до двух лет – 5, менее года – 2 пациента. Одному больному доза ибрутиниба была снижена до 280 мг в связи с развитием тромбоцитопении и геморрагического синдрома. У остальных серьезных осложнений на препарат не зарегистрировано. Полная ремиссия на момент инфицирования SARS-CoV-2 была достигнута у шести человек, частичная у четырех. Во второй группе пневмонию, ассоциированную с COVID-19, перенесли 8 человек (80%). Пятеро пациентов перенесли пневмонию однократно. Рецидивирующее течение пневмонии, ассоциированной с COVID-19, отмечено у 3 человек (у двух – 2 эпизода, и у одного – 3) Итого, у 8 пациентов второй группы зарегистрировано 12 случаев пневмонии, ассоциированной с COVID-19.

Распределение больных ХЛЛ по статусу ECOG (пятибалльная шкала, которая используется для оценки

общего состояния онкологического больного, разработана Eastern Cooperative Oncology Group) [17] на момент начала терапии и при присоединении новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнившейся пневмонией приведено в таблице 2.

У всех больных ХЛЛ инфекция COVID-19 клинически начиналась с проявлений ОРВИ: лихорадка различной выраженности, тяжелая интоксикация, заложенность носа, слабость, реже – головная боль, миалгии, сухой кашель, «отсутствие» вкусовых и обонятельных ощущений. В дальнейшем присоединялась одышка, отмечалось быстрое прогрессирование заболевания: тяжелые явления интоксикации с нарастанием дыхательной недостаточности. Так же, как и у больных COVID-19-ассоциированной пневмонией без гемобластоза преобладало поражение интерстициальной ткани легких, которое плохо визуализировалось с помощью традиционной рентгенографии. Клинически наблюдалась картина выраженной дыхательной недостаточности при минимальных патологических изменениях на традиционных рентгенограммах. Гораздо более информативным методом диагностики являлась КТ органов грудной полости. Изменения при КТ легких клетки диагностировались в 100% случаев у пациентов обеих групп. Преобладали изменения легочной ткани по типу «матового стекла» и субсегментарные зоны консоли-



дации. При крайне тяжелом течении диагностировали билатеральные мультилобальные и субсегментарные зоны консолидации легочной ткани. Клинические, лабораторные и рентгенологические проявления COVID-19-ассоциированной пневмонии при ХЛЛ представлены в таблице 3. В связи с особенностями ге-

мобластоza данные клинического анализа крови в данном исследовании не учитывались. За исключением потребности в ИВЛ ( $p=0,011$ ) и поражения легких при КТ более 75% ( $p=0,011$ ) статистически значимых различий между группами не было выявлено.

**Таблица 2**

**Статус ECOG пациентов с ХЛЛ при присоединении пневмонии, ассоциированной с COVID-19**

Статус ECOG	1 группа (n=18)				2 группа (n=8)			
	до начала терапии ХЛЛ		на фоне терапии ХЛЛ, на момент присоединения пневмонии		до начала терапии ХЛЛ		на фоне терапии ХЛЛ, на момент присоединения пневмонии	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
0	-	-	5	27	-	-	4	50
1	4	22	6	34,5	4	50	4	50
2	10	56	4	22	4	50	-	-
3	2	11	2	11	-	-	-	-
4	2	11	1	5,5	-	-	-	-

В первой группе двустороннее поражение легких было отмечено в 20 случаях (80%), одностороннее – в 5 (20%); тяжелое течение пневмонии – в 21 (84%), средней степени тяжести – в четырех случаях (16%). Необходимость в проведении ИВЛ потребовалась 10 пациентам. Летальный исход был констатирован у 10 человек (55,5% от всех перенесших пневмонию в этой группе). Во второй группе двустороннее поражение легких отмечено у 8 больных (66,7%), одностороннее в четырех (33,3%) случаях. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано у 7 больных (59%), средней степени тяжести – в пяти (41%) случаях. Летальные исходы, обусловленные COVID-19-ассоциированной пневмонией, либо прогрессией ХЛЛ в этой группе не были зарегистрированы. Летальный исход не связанный с прогрессированием ХЛЛ и инфекцией COVID-19 был зарегистрирован у 1 пациента и связан с травмой.

Таким образом, в обеих группах больных ХЛЛ была отмечена и высокая заболеваемость COVID-19-ассоциированной пневмонией – 90 и 80%, соответственно ( $p=0,06$ ), и тяжелое течение пневмонии – 84 и 66,7% ( $p=0,0052$ ). В тоже время ни одному пациенту, получавшему терапию ибрутинибом, не потребовалась ИВЛ. Среди лиц, которые получали терапию с использованием ритуксимаба, ИВЛ проводилась в 10 случаях. Среди пациентов первой группы (терапия по протоколам FCR и RB) летальность составила 55,5%. Среди

больных, находившихся на терапии ибрутинибом, летальный исход при присоединении пневмонии либо вследствие прогрессирования гемобластоza не был зарегистрирован.

Благоприятный исход в группе пациентов получающих терапию ибрутинибом может быть обусловлен следующими факторами:

1. Иммуномодулирующее действие ибрутиниба. В то время как протоколы лечения, содержащие ритуксимаб, наоборот способствуют прогрессированию иммунодефицита.

2. Большая вероятность достижения полного ответа на применяемую терапию у таких пациентов по сравнению с больными, получающими лечение по протоколам FCR и RB.

3. Возможность проведения терапии ибрутинибом в амбулаторных условиях и сведение к минимуму необходимости посещать лечебные учреждения, где возможна концентрация пациентов с вирусной инфекцией. Протоколы, содержащие ритуксимаб, в большинстве случаев проводятся в стационарных условиях, где возможно инфицирование.

4. Более молодой возраст пациентов получавших ибрутиниб – до 70 лет. Возраст старше 73 лет является предиктором неблагоприятного исхода пневмонии ассоциированной с COVID-19. В первой группе летальный исход констатирован у четырех из пяти пациентов в возрастной группе старше 70 лет.

Таблица 3

Клинические, рентгенологические и лабораторные проявления инфекции COVID-19, ассоциированной с пневмонией при ХЛЛ

Проявление	Всего пневмоний ассоциированных с COVID-19			
	1 группа n=25		2 группа n=12	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
<b>Клинические</b>				
лихорадка	25	100	12	100
слабость	25	100	12	100
миалгии	18	72	8	67
заложенность носа	21	84	10	83
потеря обоняния и / или вкуса	16	64	6	50
головная боль	18	72	10	83
кашель	25	100	12	100
выделение мокроты	11	44	5	42
слизистая	2	8	3	25
серозно-гнойная	8	32	2	17
ржавая	1	4	-	-
одышка	25	100	12	100
хрипы	9	36	4	33
гипотония	15	60	5	41
тахикардия	25	100	12	100
цианоз	20	80	10	83
ИВЛ	10 p=0,011	40	-	-
<b>Рентгенологические</b>				
КТ1 (поражение четверти легких)	4	16	3	25
КТ 2 (поражение от 25 до 50%)	6	24	5	42
КТ 3 (поражено 50-75%)	5	20	4	33
КТ 4 (поражение легких более 75%)	10 p=0,011	40	-	-
<b>Лабораторные</b>				
Повышение Д-димера (нг/мл )	25	100	12	100
до 1000	2	8	2	17
более 1000	10	40	4	34
более 2000	13	52	6	49
С-реактивный белок мг/л				
менее 100	13	52	7	59
более 100	12	40	5	41
Ферритин (мкг/л)				
более 300	13	52	7	70
более 500	12	48	3	30
Повышение билирубина	13	52	4	34
Повышение креатинина	10	40	2	17

### Заключение

Таким образом, ингибиторы тирозинкиназы Брутона являются наиболее безопасными и эффективными при терапии пациентов с ХЛЛ в период пандемии COVID-19. Это обусловлено иммуномодулирующим действием ибрутиниб; большей вероятностью достижения полного ответа у таких пациентов, по сравнению с пациентами, получающими протоколы FCR и RB; возможностью проведения терапии в амбулаторных условиях и сведением к минимуму необходимость посещать лечебные учреждения, где возможна концентрация пациентов с вирусной инфекцией.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

### ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Сорокина Т.В. Диагностика и лечение хронического лимфолейкоза // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г.Савченко. М.: НМИЦГ, 2018. С.323–359.
2. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz.pdf>
3. Binnet J.L., Auquer A., Dighiero G.H., Chastang S., Piguat H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M.J., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis // Cancer. 1981. Vol.48, Iss.1. P.198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v)
4. Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение / под ред. Е.А.Никитина, В.В.Птушкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 480 с.
5. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data // Lancet Oncol. 2016. Vol.17, Iss.6. P.779–790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30029-8)
6. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Филатова Е.А., Мишкурова К.М., Федорова Н.А., Ярославцева А.В. Проблема коморбидности при лечении больных хроническим лимфолейкозом // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. №3. С.18–22. EDN: ZIGBJP.
7. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Поддубная И.В., Юдин А.А., Дмитриева Е.А. Значение коморбидности для больных хроническим лимфолейкозом // Кардиология. 2018. Т.58. №10S. С.51–60. <https://doi.org/10.18087/cardio.2568>
8. Сёмочкин С.В., Аршанская Е.Г., Захаров О.Д., Котельникова А.Н., Куликова С.С., Ованесова Е.В., Кочкарева Ю.Б., Иванова В.Л. Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты ретроспективного исследования // Онкогематология. 2015. №1. С.16–23. EDN: TXNEIH.
9. Eichhorst B., Fink A., Busch R., Lange E., Köppler H., Kiehl M., Sökler M., Schlag R., Vehling-Kaiser U., Köchling G., Plöger C., Gregor M., Plesner T., Trneny M., Fischer K., Döhner H., Kneba M., Wendtner C., Klapper W., Kreuzer K., Stilgenbauer S., Böttcher S., Hallek M. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) // Blood. 2013. Vol.122, Iss.21. Article number:526. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.526.526>
10. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C.U., Kater A.P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2021. Vol.32, Iss.1. P.23–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
11. Никитин Е.А. Ибрутиниб в лечении хронического лимфолейкоза // Клиническая онкогематология. 2017. Т.10, №3. С.282–286. EDN: ZFTJQF.
12. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 167 с. EDN: VVQBFA.
13. Войцеховский В.В., Григоренко А.А., Ткачева С.И., Каленбет Л.И., Кострова И.В. Нарушение эндобронхиальной микрогемодикуляции у больных хроническим лимфолейкозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.46. С.52–57. EDN: RJFCIP.
14. Кочнева О.Л., Барях Е.А., Мисюрин Е.Н., Желнова Е.И., Яцков К.В., Чуднова Т.С., Поляков Ю.Ю., Макешова А.Б., Мингалимов М.А., Иванова Д.Д., Шимановская Л.Т., Зотина Е.Н., Толстых Т.Н., Гришина Е.Ю., Гаглоева

Д.Э., Якимец В.Н., Конева А.И., Каримова Е.А. Хронический лимфолейкоз в сочетании с COVID-19: особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза // Онкогематология. 2023. №18(5). С.64–73. [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-64-73](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-64-73)

15. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 / под ред. И.В.Поддубной. М.: «Эконом-Информ», 2022. 140 с.

16. Thibaud S., Tremblay D., Bhalla S., Zimmerman B., Sigel K., Gabrilove J. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19 // Br. J. Haematol. 2020. Vol.190, Iss.2. e73–e76. <https://doi.org/10.1111/bjh.16863>

17. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol.5, Iss.6. P.649–655.

## REFERENCES

1. Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Sorokina T.V. [Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. In: Savchenko V.G., editor. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system]. Moscow: NMRCH; 2018: 323–359 (in Russian).

2. [Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. Clinical recommendations] (in Russian). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz1.pdf?ysclid=ltv2v7yykp921709434>

3. Binnet J.L., Auquer A., Dighiero G.H., Chastang S., Piguet H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M.J., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1):198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v)

4. Nikitina Ye.A., Ptushkina V.V., editors. [Chronic lymphocytic leukemia. Modern diagnostics and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (in Russian).

5. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6):779–790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30029-8)

6. Voitsekhovskiy V.V., Yesenina T.V., Filatova E.A., Mishkurova K.M., Fedorova N.A., Yaroslavtseva A.V. [The problem of comorbidity in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2017; 3:18–22 (in Russian).

7. Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G., Poddubnaia I.V., Udin A.A., Dmitrieva E.A. [Significance of comorbidity for patients with chronic lymphocytic leukemia]. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2018; 58(10S):51–60 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2568>

8. Sëmochkin S.V., Arshanskaya YE.G., Zakharov O.D., Kotelnikova A.N., Kulikova S.S., Ovaneseva YE.V., Kochkareva YU.B., Ivanova V.L. [Combination of bendamustine and rituximab in the treatment of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a retrospective study]. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2015; 1:16–23 (in Russian).

9. Eichhorst B., Fink A., Busch R., Lange E., Köppler H., Kiehl M., Söckler M., Schlag R., Vehling-Kaiser U., Köchling G., Plöger C., Gregor M., Plesner T., Trneny M., Fischer K., Döhner H., Kneba M., Wendtner C., Klapper W., Kreuzer K., Stilgenbauer S., Böttcher S., Hallek M. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2013; 122(21):526. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.526.526>

10. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C.U., Kater A.P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021; 32(1):23–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>

11. Nikitin E.A. [Ibrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia]. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2017; 10(3):282–286 (in Russian).

12. Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova Ye.A. [Bronchopulmonary complications of chronic leukemia]. *Blagoveshchensk: Dal'GAU*; 2019 (in Russian).

13. Voitsekhovskiy V.V., Grigorenko A.A., Tkacheva S.I., Kalenbet L.I., Kostrova I.V. [Endobronchial microhemocirculation features in the patients with chronic lymphocytic leukemia]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2012; 46:52–57 (in Russian).

14. Kochneva O.L., Baryakh E.A., Misyurina E.N., Zhelnova E.I., Yatskov K.V., Chudnova T.S., Polyakov Yu.Yu., Makeshova A.B., Mingalimov M.A., Ivanova D.D., Shimanovskaya L.T., Zotina E.N., Tolstykh T.N., Grishina E.Yu., Gagleeva D.E., Yakimets V.N., Koneva A.I., Karimova E.A. [Chronic lymphocytic leukemia in combination with covid-19: clinical features and unfavorable prognosis factors]. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023; 18(S):64–73 (in Russian).



sian). [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-64-73](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-64-73)

15. Poddubnaya I.V., editor. [Management of oncohematologic patients during the COVID-19 pandemic]. Moscow: «Econom-Inform»; 2022 (in Russian).

16. Thibaud S., Tremblay D., Bhalla S., Zimmerman B., Sigel K., Gabrilove J. Protective role of bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19. *Br. J. Haematol.* 2020; 190(2):e73–e76. <https://doi.org/10.1111/bjh.16863>

17. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5(6):649–655.

---

**Информация об авторах:**

**Валерий Владимирович Войцеховский**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voiceh-67@mail.ru

**Татьяна Владимировна Есенина**, зав. гематологическим отделением, Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: gematology@bk.ru

**Кристина Михайловна Мишкурова**, врач-гематолог, зав. отделением платных услуг, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница»; e-mail: mishkurova555@gmail.com

**Екатерина Александровна Филатова**, канд. мед. наук, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

**Наталья Анатольевна Федорова**, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: natalia\_fedorova04@mail.ru

**Анастасия Андреевна Синюк**, канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией, младший научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: amur.asua@gmail.com

**Мария Владиславовна Саяпина**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: khudoleeva.07@mail.ru

**Диана Мухтаровна Касумова**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: donyakas27@gmail.com

**Ирина Юрьевна Русаловская**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: bloom\_301@mail.ru

**Author information:**

**Valeriy V. Voytsekhovskiy**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

**Tatiana V. Esenina**, MD, Head of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: gematology@bk.ru

**Kristina M. Mishkurova**, Hematologist, Head Department of Paid Services, State Autonomous Healthcare Institution of the Amur Region «Blagoveshchensk City Clinical Hospital»; e-mail: mishkurova555@gmail.com

**Ekaterina A. Filatova**, PhD (Med.), Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

**Natalia A. Fedorova**, MD, Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: natalia\_fedorova04@mail.ru

**Anastasia A. Sinyuk**, PhD (Med.), Head Clinical Diagnostic Laboratory, Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: amur.asua@gmail.com

**Maria V. Sayapina**, 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: khudoleeva.07@mail.ru

**Diana M. Kasumova**, 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: donyakas27@gmail.com

**Irina Yu. Rusalovskaya**, 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: bloom\_301@mail.ru

---

**Анастасия Равильевна Рагбарова**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ragbarovaa@mail.ru

**Anastasia R. Ragbarova**, 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: ragbarovaa@mail.ru

---

*Поступила 02.04.2024  
Принята к печати 13.05.2024*

*Received April 02, 2024  
Accepted May 13, 2024*

---