

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Игнатьева Е.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Рукавицын О.А.

## КОМОРБИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 105094, Москва, Россия

**Цель исследования.** Провести оценку коморбидности у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Оценить эффективность оценки коморбидности с помощью шкал CCI, CIRS-G у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Оценить влияние проводимой иммунохимиотерапии на общую коморбидность у данной категории пациентов. **Материал и методы.** Для расчетов использовались две шкалы: Charlson Comorbidity Index (CCI) и Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). С января 2018 г. по октябрь 2019 г. обследовано 127 первичных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в возрасте от 19 до 95 лет, средний возраст составил 51,4 года. По видам заболеваний пациенты распределились, следующим образом: неходжкинские лимфомы — 59 (46,46%) человек, лимфома Ходжкина — 35 (27,56%) человек, множественная миелома — 20 (15,77%) человек, хронический лимфолейкоз — 7 (5,51%) человек, макроглобулинемия Вальденстрема — 3 (2,36%) человека, по одному пациенту имели волосатоклеточный лейкоз, Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, что составило по 0,78%. **Результаты.** Коморбидность выявлялась у 46 больных, получивших иммунохимиотерапию, комбинированную химиолучевую терапию, что составило 36,22% от общего числа пациентов. Наиболее часто диагностировалось поражение периферической и центральной нервной системы — 20 (43,48%) пациентов. На втором месте находились иммунодефицитные состояния — 19 (41,30%) человек, на третьем месте заболевания сердечно-сосудистой системы — 12 (26,08%) пациентов. **Выводы.** При проведении повторного расчета коморбидности по шкалам CCI и CIRS-G отмечено значительное усугубление коморбидности после лечения, нарастание среднетяжелой и тяжелой коморбидности. По эффективности шкалы CCI и CIRS-G у пролеченных пациентов оценивают коморбидность лишь приблизительно, так как Charlson Comorbidity Index не включает полиневропатию, иммунодефицитные состояния, тромбозы, ишемическую болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, гастриты, в шкале CIRS-G отсутствуют тромбозомболические осложнения и иммунодефицитные состояния. Целесообразна разработка шкал оценки коморбидности, свободных от вышеуказанных недостатков.

**Ключевые слова:** коморбидность; лимфопролиферативные заболевания; онкогематология; осложнения; заболевания сердечно-сосудистой системы; полиневропатия; иммунодефицит.

**Для цитирования:** Игнатьева Е.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Рукавицын О.А. Коморбидность у больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Клиническая медицина*. 2020;98(7):508–514.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-508-514>

**Для корреспонденции:** Игнатьева Елена Валентиновна — врач-гематолог гематологического центра; e-mail: [ignatyeva\\_elena@mail.ru](mailto:ignatyeva_elena@mail.ru)

Ignatyeva E.V., Kryukov E.V., Chernetsov V.A., Rukavitsyn O.A.

## COMORBIDITY IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Main Military Hospital named after Burdenko N.N. 105094, Moscow, Russia

**Purpose of the study.** To make an informed assessment of comorbidity in patients with lymphoproliferative diseases. To evaluate the effectiveness of comorbidity scales CCI and CIRS-G in patients with lymphoproliferative diseases under treatment. To evaluate the effect of the conducted immunochemotherapy on the general comorbidity in this category of patients. **Material and methods.** Two scales were used for calculations: Charlson Comorbidity Index (CCI) and Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). 127 primary patients with lymphoproliferative diseases aged 19 to 95 years old (the average age was 51.4) were examined from January 2018 till October 2019. The distribution of patients was based on the types of diseases: non-Hodgkin's lymphomas — 59 (46.46%), Hodgkin's lymphoma — 35 (27.56%), multiple myeloma — 20 (15.77%), chronic lymphocytic leukemia — 7 (5.51%) people, Waldenstrom's macroglobulinemia — 3 (2.36%); each of the following diseases: hairy cell leukemia, T-cell leukemia of large granular lymphocytes, T-cell prolymphocytic leukemia - 1, amounted to 0.78% each. **Results.** Comorbidity was detected in 46 patients who received immunotherapy, chemotherapy, combined chemoradiotherapy, which amounted to 36.22% of the total number of patients. Lesions of the peripheral and central nervous system — 20 (43.48%) patients, were diagnosed most frequently. Immunodeficiency states — 19 (41.30%) people, came next, and diseases of the cardiovascular system — 12 (26.08%) patients, appeared to be least frequent. **Conclusions.** When recalculating comorbidity on the CCI and CIRS-G scales, a significant aggravation of comorbidity after treatment, an increase in moderate and severe comorbidity were noted. According to the effectiveness of the CCI and CIRS-G scales in the treated patients, comorbidity is evaluated only approximately, since the Charlson Comorbidity Index does not include polyneuropathy, immunodeficiency states, thrombosis, ischemic heart disease, cardiac arrhythmias, gastritis, and thromboembolic complications and immunodeficiency states are absent in the CIRS-G scale. It is advisable to develop scales for assessing comorbidity, free from disadvantages mentioned above.

**Key words:** comorbidity; lymphoproliferative diseases; oncohematology; complications; diseases of the cardiovascular system; polyneuropathy; immunodeficiency.

**For citation:** Ignatyeva E.V., Kryukov E.V., Chernetsov V.A., Rukavitsyn O.A. Comorbidity in patients with lymphoproliferative diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(7):508–514. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-508-514>

**For correspondence:** Ignatyeva Elena V. — hematologist, hematological center; e-mail: [ignatyeva\\_elena@mail.ru](mailto:ignatyeva_elena@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Information about author**

Ignateva E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6017-549X>

Received 17.05.20

С каждым годом неуклонно растет заболеваемость лимфопролиферативными заболеваниями. Ежегодно в России регистрируется около 50 000 новых онкогематологических заболеваний. В связи с этим, а также с общим увеличением продолжительности жизни увеличивается количество больных, имеющих одно или несколько сопутствующих заболеваний, т.е. увеличивается число коморбидных пациентов.

Сам термин «коморбидность» впервые предложил американский эпидемиолог А. Feinstein в 1970 г. А. Feinstein определял коморбидность (от лат. *co* — вместе и *morbus* — болезнь) как любую отдельную нозологическую форму, которая существует или может появиться на фоне имеющегося у пациента заболевания. Явление коморбидности продемонстрировано на примере больных острой ревматической лихорадкой; было доказано, что пациенты, имеющие одновременно несколько заболеваний, имеют худший прогноз [1].

Непосредственно после введения понятия коморбидности были разработаны модели расчета, которые рассматривали коморбидность как наличие у человека в определенный период жизни более чем одного заболевания или относительный риск человека с одним заболеванием приобрести другое расстройство.

Многие ученые в различных медицинских областях занимались проблемой коморбидности, среди них были М.Н. Kaplan (1974) [2], М.Е. Charlson (1987) [3]. Они занимались оценкой влияния коморбидности на клиническое течение основного заболевания, изучали эффективность медикаментозной терапии и прогнозы течения заболевания. На основании этих работ были созданы различные индексы для оценки коморбидности, которыми мы пользуемся по настоящий день. Благодаря этим исследованиям нам ясны некоторые причины коморбидности. Но, несмотря на многочисленные работы, которые ежегодно публикуются в различных изданиях, до сих пор единая классификация коморбидности отсутствует. Также отсутствует универсальная шкала для расчета коморбидности.

Для балльной оценки коморбидности разработан ряд общепризнанных индексов и шкал [4]. Шесть индексов основаны широком перечне нозологий с попыткой включить все системы организма (BOD, Charlson Index, Hallstrom Index, Incalzi Index, Liu Index, Shwartz Index). Три индекса отражают «ранжированное» влияние коморбидных состояний на конкретные органы и системы (CIRS, ICED, Kaplan Index) [5]. Два индекса позволяют оценить коморбидные состояния на основе 3–4 шкал с разными категориями (Cornoni-Huntley Index и Hurwitz Index). Два метода предполагают калькуляцию числа сочетанных патологий (Disease count, DUSOI). Также существуют шкалы, позволяющие

пациентам самим оценивать собственную коморбидность: GIC (Geriatric Index of Comorbidity, 2002), FCI (Functional Comorbidity Index, 2005), TIBI (Total Illness Burden Index, 2009) [6].

Проводится множество крупных исследований на различных когортах пациентов для оценки сопутствующей патологии и ее влияния на течение заболевания, приверженности к лечению и прогноза [6].

Одно из самых больших исследований проведено в Великобритании, в него было включено 883 больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, находящихся под наблюдением в течение 14 лет. Оно показало, что в структуре коморбидности этих пациентов наиболее часто встречаются злокачественные новообразования, болезни опорно-двигательного аппарата, кожи и мочеполовой системы, геморрагические осложнения и аутоиммунные заболевания, риск развития которых в течение 5 лет от начала основного заболевания превышает рубеж в 5% [7].

В исследование, проведенное в США, было включено 196 больных раком гортани. По его результатам было доказано, что выживаемость пациентов с различными стадиями рака гортани различается в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности. Так на 1-й стадии рака выживаемость составляла 17% при наличии коморбидности и 83% — при ее отсутствии, на 2-й — 14% и 76%, на 3-й — 28% и 66%, а на 4-й — 0% и 50% соответственно. В целом выживаемость коморбидных больных раком гортани была на 59% ниже выживаемости больных без коморбидности [8].

В 2018 г. проведено ретроспективное исследование, которое включало 206 пациентов с множественной миеломой, наблюдавшихся в Городском гематологическом центре г. Новосибирска, — выполнялся сравнительный анализ индексов коморбидности. После проведения многофакторного анализа показано, что статистически значимыми неблагоприятными факторами были нарушения сердечного ритма и проводимости, хронический панкреатит, ожирение, стадия заболевания по ISS, а также значимое преимущество индекса коморбидности Fraiburg перед индексами Charlson и CIRS-G у данной категории больных [9].

В последние 5 лет в отечественных и зарубежных журналах опубликовано более 200 статей, посвященных коморбидности у пациентов с той или иной гематологической патологией. Однако чаще всего эти публикации посвящены лишь одному виду гематологического заболевания, как то лимфома Ходжкина, диффузная В-крупноклеточная лимфома [10], Т-клеточные лимфомы кожи [11], множественная миелома [9], часто оценивается влияние химиопрепаратов на усиление коморбидности у пациентов старшей возрастной группы.

Подробная оценка и анализ проводятся у пациентов с анемиями на фоне хронических заболеваний [12, 13].

В российских клинических рекомендациях по коморбидной патологии коморбидность определена как сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатологически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [14]. Общей тенденцией является совершенствование лечебно-диагностического процесса с целью улучшения показателей выживаемости и качества жизни пациентов. Качество жизни определяется как характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанного на его субъективном восприятии [15].

Существующие программы социальной поддержки и реабилитации приводят к возрастанию доли пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих одновременно и хроническими неинфекционными, и лимфолиферативными заболеваниями. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет клиническую картину и течение основного заболевания, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс. Коморбидность оказывает влияние на результаты лечения. Наличие коморбидных заболеваний увеличивает койко-день, инвалидизацию, стоимость лечения и препятствует проведению реабилитации. Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни [16].

Установлено, что коморбидность затрагивает большинство пациентов — ее распространенность составляет от 21 до 98%. На основании аутопсий более 3000 умерших больных с декомпенсацией хронического заболевания (средний возраст  $67,8 \pm 11,6$  года) было установлено, что чем старше пациент, тем чаще регистрируется коморбидная патология. У больных молодого возраста (от 18 до 44 лет) частота коморбидности составляет 69%, увеличиваясь до 93% среди лиц средних лет (от 45 до 64 лет), и достигает 98% у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет) [17, 18].

Коморбидность неизбежно приводит к полипрагмазии, т.е. одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль эффективности терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, а поэтому снижает их комплаенс (приверженность к лечению) [19, 20]. Кроме того, полипрагмазия, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов лекарственных препаратов.

В гематологическом центре ФГБУ «Главного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко» проходят лечение пациенты с различной лимфолиферативной

патологией, все они получают стандартные курсы лечения согласно российским и международным рекомендациям. Пациенты состоят на амбулаторном учете, иногда в течение многих лет, до диагностики лимфолиферативного заболевания. Таким образом, появляется возможность оценить коморбидность у пациента до начала терапии, а также рассмотреть, как влияет на коморбидность проведенное лечение.

Для расчета индексов коморбидности использовались две шкалы: CCI (Charlson Comorbidity Index) [19] и CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) [20, 21]. CCI был выбран, поскольку с его помощью производится оценка прогноза больных с длительными сроками наблюдения, он охватывает широкий и разнообразный спектр соматической патологии, включающий в себя 16 основных состояний и возраст больного [6]. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста. Шкала CIRS-G более широко оценивает количество и тяжесть хронических заболеваний в структуре коморбидного статуса и подразумевает отдельную суммарную оценку состояния каждой из систем органов. В индексе оценивается 14 систем, в каждой из которых подразумевается 5 степеней тяжести нарушения функции — в зависимости от этого пациент получает от 1 до 4 баллов [4]. В обоих индексах имеются отдельные шкалы для заболеваний системы крови. В CCI максимальная сумма баллов 40, в CIRS-G — 56 баллов [22].

Пациенты оценивались на этапе постановки диагноза до начала терапии. Было принято решение, что пациенты, набирающие более 8 баллов по шкале коморбидности Charlson и более 10 баллов по шкале CIRS-G, будут оцениваться как наиболее тяжелые. Эти пациенты имели тяжелую патологию 2–3 систем организма либо вторую опухоль. Пациенты с 3–7 баллами по шкале коморбидности Charlson и 6–9 баллами по шкале CIRS-G оценивались как среднетяжелые. Исследуемые, набирающие менее 3 баллов по шкале коморбидности Charlson и менее 6 баллов по шкале CIRS-G, рассматривались как пациенты без тяжелых сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение основного заболевания [6]. Следует заметить, что наличие у пациента лимфолиферативного заболевания уже дает 3 балла по шкале оценки коморбидности Charlson и 4 балла по шкале CIRS-G [19–21].

## Материал и методы

Проведен анализ историй болезни 127 первичных пациентов с лимфолиферативными заболеваниями, проходивших обследование и лечение в гематологическом центре ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО России с января 2018 г. по апрель 2020 г. Из них было 100 (78,74%) мужчин и 27 (21,26%) женщин, что обусловлено спецификой нашего лечебного учреждения. В исследование были включены пациенты в воз-

расте от 19 до 95 лет, средний возраст составил 51,4 года. Распределение по патологиям было следующим: пациенты с неходжкинскими лимфомами — 59 (46,46%) человек, лимфома Ходжкина была диагностирована у 35 (27,56%) пациентов, множественная миелома — у 20 (15,77%) человек, у 7 пациентов (5,51%) диагностирован хронический лимфолейкоз, 3 (2,36%) пациента страдали макроглобулинемией Вальденстрема, по 1 пациенту имели волосатоклеточный лейкоз, Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, что составило по 0,78%. На первом этапе оценки коморбидности было установлено, что 1-е место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы — у 45,7% пациентов, на 2-м месте были заболевания желудочно-кишечного тракта — у 42,5% пациентов, на 3-м — заболевания мочеполовой системы — у 24,4% пациентов. На основании проведенного исследования существенных различий при сравнении шкал коморбидности CCI и CIRS-G не было выявлено [6]. В общей сложности наблюдение за пациентами проводилось от полутора лет до 6 мес. Повторная оценка коморбидности была проведена в апреле 2020 г., т.е. через 6 мес. после включения в исследование последнего пациента (октябрь 2019 г.). Для расчета индексов коморбидности использовались две шкалы: CCI (Charlson Comorbidity Index) и CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics). Для расчетов использовались калькуляторы с официальных сайтов: [https://www.thecalculator.co/health/Charlson-Comorbidity-Index-\(CCI\)-Calculator-765.html](https://www.thecalculator.co/health/Charlson-Comorbidity-Index-(CCI)-Calculator-765.html) и <http://www.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/CIRS-G2.html>. Также оценены результаты лечения и выживаемость.

## Результаты

Проведена повторная оценка историй болезни 127 первичных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Оценка результатов лечения проводилась согласно рекомендациям Международной рабочей группы по стандартизации ответов на лечение неходжкинских лимфом, Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний [23–26]. Получены следующие результаты.

Из 127 пациентов 9 (7,08%) не получили специфическую терапию по поводу заболевания; 6 из них находятся под динамическим наблюдением с диагнозами лимфома маргинальной зоны ПА стадия, фолликулярная лимфома IA стадии, болезнь Кастлеманна, 2 пациентки с хроническим лимфолейкозом с 0-й и 1-й стадиями по Rai и пациент с Т-клеточным лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов — за период наблюдения они не нуждались в проведении химиотерапии. Двоим пациентам было выполнено хирургическое лечение, после чего достигнута ремиссия лимфомы. Один пациент с лимфомой Ходжкина выбыл из нашего медицинского учреждения для лечения по месту жительства.

У 4 (3,15%) больных имелись локальные поражения, по поводу чего была проведена лучевая терапия, после чего продолжается наблюдение и до настоящего времени проведения химиотерапевтического лечения не требуется.

Пятеро (3,94%) пациентов получили иммунотерапию ритуксимабом, трое из них страдают лимфомой маргинальной зоны, у двух пациенток диагностированы фолликулярная лимфома и макроглобулинемия Вальденстрема соответственно. Трое из этих пациентов продолжают получать поддерживающую терапию ритуксимабом в стандартных дозах.

Оставшиеся 109 (85,83%) пациентов получили химиотерапевтическое лечение, комбинированную химио- и лучевую терапию, пяти пациентам была выполнена аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток.

В результате проведенного лечения 70 (55,12%) пациентов достигли полной ремиссии, 25 (19,67%) — частичной ремиссии, у 8 (6,30%) констатирована стабилизация заболевания. Четверо (3,15%) из 127 пациентов на период завершения наблюдения так и не достигли ответа на лечение, троим из них проводится химиотерапия: двоим по поводу множественной миеломы, одному — по поводу бластоидного варианта лимфомы мантийной зоны и еще один пациент с первичной медиастинальной лимфомой получает иммунотерапию пембролизумабом. Скончалось от прогрессирования и осложнений 17 (13,38%) человек. У троих (2,36%) пациентов результат лечения не был оценен, так как они продолжили курсовую полихимиотерапию по месту жительства.

У 33 пациентов ремиссия после первой линии химиотерапии не была достигнута, у 22 пациентов диагностирована резистентность к первой линии химиотерапии, у 11 развились ранние рецидивы. После проведения второй линии химиотерапии 10 человек умерли — 8 из них с резистентностью к первой линии химиотерапии и двое с первым ранним рецидивом, у 4 пациентов ремиссия не была достигнута, у 2 пациентов получена стабилизация, остальные 17 достигли частичной и полной ремиссии заболевания.

## Лечение

Схему химиотерапии выбирали на основании российских и международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

Терапия первой линии у пациентов с неходжкинскими лимфомами проводилась по протоколам R-CHOP, R-CVP, CHOP, CVP, COEP — 21 человек. Курсы химиотерапии по схеме получали двое пациентов с первичной медиастинальной лимфомой DA-EPOCH-R, полная ремиссия достигнута у одного больного, второй получает иммунотерапию (результат лечения пока не оценен). Двое пациентов с лимфомами Беркитта, IVB стадии получили R-CODOX/R-IVAC. Оба паци-

ента скончались после второй линии ПХТ. Двое пациентов с лимфомой мантийной зоны и диффузной В-крупноклеточной лимфомой, развившейся из фолликулярной, получили курсовую полихимиотерапию по протоколу Nuher-CVAD. Химиотерапия ритуксимабом и бендамустином проведена 6 пациентам с лимфомой из клеток маргинальной зоны и фолликулярной лимфомой. У одного пациента диагностировалась плазмобластная лимфома, было проведено 3 цикла химиотерапии VDD без ответа на терапию, в последующем диагноз был пересмотрен, верифицирована Т-клеточная ALK-позитивная лимфома; после проведения 6 циклов ПХТ СНОЕР и лучевой терапии сохраняется полная ремиссия заболевания.

Для лечения лимфом ЦНС использовались режимы MAT, MATRix, MT-R, R-MAT, терапия проведена у 5 пациентов (1 — прогрессирование и смерть).

В первой линии химиотерапии при лимфоме Ходжкина использовались протоколы ABVD у 28 человек и BEACOPP esc., EACOPP esc. у 5 человек. Один пациент получил ниволумаб с бендамустином.

Пациенты с хроническим лимфолейкозом получили терапию по схеме RB — всего лечение получили 5 человек, все достигли ремиссии.

Под нашим наблюдением находилось 17 пациентов с множественной миеломой, которым были проведены курсы химиотерапии по схемам VCD, VDD, VMP. Двое пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема получили химиотерапию по протоколам R-FC, FC. За период наблюдения волосатоклеточный лейкоз был диагностирован у одного пациента, проведена терапия кладрибином. Пациент достиг полной ремиссии.

Во второй линии химиотерапии у пациентов с неходжкинскими лимфомами применялись циклы химиотерапии по программам R-CODOX/R-IVAC, MPV, R-BAC, RB, RBB, R-GemN, в монотерапии использовались метотрексат, этопозид, а также ингибитор PD-1 пембролизумаб.

При рецидиве лимфомы Ходжкина во второй линии использовались циклы полихимиотерапии BeGEV, которые получили 8 человек, троим из них проведены циклы с брентуксимабом ведотином, по одному пациенту получили лечение брентуксимабом ведотином с ниволумабом и бендамустином и ниволумаб в монотерапии.

У пациентов с множественной миеломой во второй линии проводилась химиотерапия по схемам VRD, VRP, VDD, VMP, DCEP.

### **Анализ коморбидности**

До начала лечения из 127 испытуемых высокий уровень коморбидности имели 36 пациентов при расчете по шкале Charlson (8 и более баллов) и 39 — при оценке по шкале CIRS-G (10 и более баллов). Из них получили химиотерапевтическое лечение, комбинированную химио- и лучевую терапию 31 и 33 пациента соответственно. Средний уровень коморбидности

(от 3 до 7 баллов по шкале Charlson и от 6 до 9 баллов по шкале CIRS-G) среди пациентов, получивших лечение, имело одинаковое количество пациентов — 27. Сопутствующая патология на этапе первичной диагностики не отмечалась у 32 пациентов, 29 из них получили лечение, двое находятся под наблюдением, один выбыл из исследования. Таким образом, из 109 пациентов, получивших лечение, средний и высокий уровень коморбидности выявлен у 58 (53,21%) пациентов по шкале ССИ и у 60 (55,04%) пациентов по шкале CIRS-G. Всего же сопутствующая патология выявлялась у 80 (73,39%) пациентов, получивших лечение.

Повторный расчет коморбидности у пациентов, получивших иммунотерапию, химиотерапию, комбинированную химиолучевую терапию, выполнен через 6 месяцев наблюдения. Коморбидность усугубилась у 46 (36,22%) из 109 пролеченных пациентов. Из них у 12 пациентов ранее сопутствующая патология не диагностировалась, у остальных 30 пациентов коморбидность усугубилась. Таким образом, общая коморбидность возросла на 11% до 84,40% (92 пациента).

Наиболее часто диагностировались поражение периферической и центральной нервной системы, которые имели 20 (43,48%) пациентов из 46. У 14 пациентов выявлялась полиневропатия, требовавшая лечения. Острое нарушение мозгового кровообращения и миастения диагностировались у двоих пациентов соответственно. Дисциркуляторная энцефалопатия была выявлена у одной пациентки. В одном случае при рецидиве множественной миеломы диагностировалась нижняя спастическая параплегия с нарушением функции тазовых органов.

На втором месте находятся иммунодефицитные состояния, которые выявлены у 19 (41,30%) человек. Наиболее часто у этих пациентов развивались пневмонии, кожные инфекции, герпес-вирусные инфекции.

Третье место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы, которые были диагностированы у 12 (26,08%) пациентов. У 5 пациентов выявлялся экссудативный перикардит, у 3 — гипертоническая болезнь, у 2 — ишемическая болезнь сердца, еще у 2 развились нарушения сердечного ритма и проводимости в виде фибрилляции предсердий и АВ-блокады 2-й степени Мобитц 2, что потребовало установки электрокардиостимулятора.

Патология желудочно-кишечного тракта была выявлена у 10 (21,74%) человек. Наиболее часто выявлялись гастриты — у 4 пациентов, у 3 — повышение уровня трансаминаз, также были диагностированы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, панкреатит.

Тромбозы верхних и нижних конечностей выявлялись у 6 (13,04%) пациентов. В одном случае диагностирована тромбоэмболия легочной артерии, приведшая к смерти пациентки.

У 4 (8,69%) пациентов диагностированы заболевания мочеполовой системы, у двоих из них — циститы,

у одного — мочекаменная болезнь, еще один пациент страдал орхоэпидидимитом.

Психические расстройства выявлены у 4 (8,69%) пациентов: были диагностированы астено-невротический, тревожно-депрессивный синдромы, деменция.

У 2 пациенток обнаружен диффузный остеопороз с гиперкальциемией.

Произведен повторный расчет коморбидности по шкалам CCI и CIRS-G. При этом отмечена невозможность применения шкалы CCI, так как она не позволяет произвести расчет по многим параметрам. Как мы указали, у пациентов часто диагностировались полиневропатия, иммунодефицитные состояния, тромбозы, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, гастриты, однако оценить эти состояния с помощью CCI оказалось невозможно, поскольку они отсутствуют в данном индексе коморбидности. Некоторые расчеты были произведены лишь у 12 пациентов из 46. При этом 7 из них получили 1 дополнительный балл, один — 2 и один — 3 балла. 6 пациентов при первичном расчете имели 8 и более баллов, т.е. относились к пациентам с высокой коморбидностью. 5 пациентов имели 2 балла, один из них при перерасчете после лечения перешел в группу среднетяжелых пациентов. Один пациент остался в группе среднетяжелых, как и ранее.

При использовании шкалы CIRS-G также отмечены трудности, так как нет разделов для пациентов с тромбозами и иммунодефицитом. В этих случаях нами был использован раздел «другие заболевания». Усугубление коморбидности на 1 балл отмечалось у 1 больного, на 2 балла — у 11 больных, на 3 — у 14, на 4 — у 10, на 5 — у 5 пациентов, на 6 — у 3, на 7 — у 2 больных. Из 12 пациентов, имевших менее 6 баллов при оценке коморбидности на этапе первичной диагностики, лишь двое не усугубили тяжести коморбидности, 10 остальных набрали от 6 до 9 баллов, т.е. перешли в среднетяжелую категорию. Из 18 пациентов, имевших до начала коморбидность средней тяжести, 16 набрали 10 и более баллов и перешли в категорию пациентов с тяжелой коморбидностью. Таким образом, общая коморбидность при расчете по шкале CIRS-G после проведения специфической терапии усугубилась: 44 пациента при повторном расчете имеют среднетяжелую и тяжелую коморбидность, при этом 12 пациентов из них получили две линии химиотерапии.

В 7 случаях сопутствующие заболевания привели к смерти пациентов, 5 из них получили две и более линий химиотерапии, причиной смерти были прогрессирование основного заболевания, развитие тяжелой иммунной недостаточности, вторичной инфекции. Двое пациентов получили первую линию химиотерапии. Пациентка с плазмобластной лимфомой 4-й стадии после четырех циклов химиотерапии скончалась от тромбоэмболии легочной артерии; у пациента с макроглобулинемией Вальденстрема после двух циклов химиотерапии развилось острое нарушение мозгового кровообращения.

## Выводы

Специфическое лечение — иммунотерапию, химиотерапию и комбинированную химиолучевую терапию — получили 109 больных. У этих пациентов был повторно проведен расчет коморбидности. Ранее не выявленная сопутствующая патология диагностирована у 46 пациентов, что составило 36,22%, из них сопутствующие заболевания впервые диагностированы у 12 (11%) пациентов, у остальных отмечено нарастание коморбидности. На первом месте среди выявленных заболеваний — патология периферической и центральной нервной системы — у 43,48% пациентов, на втором были иммунодефицитные состояния — у 41,3% пациентов, на третьем месте — заболевания сердечно-сосудистой системы — у 26,8% пациентов.

При повторном расчете коморбидности после проведения лечения отмечена неэффективность шкалы CCI. У пациентов часто диагностировались полиневропатия, иммунодефицитные состояния, тромбозы, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, гастриты, оценить которые с использованием Charlson Comorbidity Index оказалось невозможным, поскольку данные состояния не включены в эту шкалу.

Шкала CIRS-G дала возможность повторно оценить коморбидность у всех пациентов, однако эта оценка не была полной, так как из расчета выпали тромбоэмболические осложнения и иммунодефицитные состояния. При проведении расчета по шкале CIRS-G отмечается значительное усугубление коморбидности после лечения. У 12 (11%) пациентов, ранее не имевших сопутствующей патологии, выявлена коморбидность легкой (2 пациента) и средней (10 пациентов) тяжести. Коморбидность тяжелой степени выявлена у 16 пациентов, ранее имевших средний уровень. 16 пациентов с тяжелой коморбидностью усугубили ее на 3–7 баллов. Также отмечено повышение смертности у первично-резистентных пациентов после проведения двух и более линий химиотерапии, что было связано с развитием вторичной иммунной недостаточности, сосудистыми нарушениями. С учетом полученных данных планируется проведение дальнейшего исследования с целью решения вопроса адекватного расчета коморбидности у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal Chronic Disease*. 1970;23(7):455–468.
2. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *Journal Chronic Disease*. 1974;27:387–404.
3. Charlson M.E., Sax F.L. The therapeutic efficacy of critical care units from two perspectives: a traditional cohort approach vs a new case-control methodology *Journal Chronic Disease*. 1987;40(1):31–39.

4. De Groot V., Beckerman H., Lankhorst G. J., Bouter L.M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J. Clin. Epidemiol.* 2003;56(3):221–229.
5. Linn B. S., Linn M. W., Gurel L. *Cumulative illness rating scale*. *J. Amer. Geriatr. Soc.* 1968;16:622–626.
6. Игнатова Е.В., Чернецов В.А., Рукавицын О.А. Коморбидность у больных лимфопролиферативными заболеваниями: обзор литературы и собственные исследования. *Вестник гематологии*. 2020,16(1):33–37. [Ignatova E.V., Chernetsov V.A., Rukavitsyn O.A. Comorbidity in patients with lymphoproliferative diseases: literature review and own research. *Vestnik hematology*. 2020,16(1):33–37. (in Russian)]
7. Feodor-Tepie M.A., Le Roux G., Beach K.J., Bennett D., Robinson N.J. Comorbidities of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Population-Based Study. *Advances in Hematology*. 2009.
8. Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J. Clin. Epidemiol.* 1992;45(6):613–619.
9. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н. Сравнительный анализ индексов коморбидности при множественной миеломе. *Сибирский медицинский журнал*. 2018,2:29–35. [Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynev I.B., Netchunaeva I.N. Comparative analysis of comorbidity indices in multiple myeloma. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;2:29–35. (in Russian)]
10. Yamamoto M., Suzuki I. Association between Comorbidity and Relative Dose Intensity in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Yokooyama M. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2019;46(12):1855–1859.
11. Хамаганова И.В., Зайцева О.И., Митрошина В.П., Ким Ю.А., Ким Д.А. Коморбидность у пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи и бляшечными формами параспориоза. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;3:64–66. [Hamaganova I.V., Zajceva O.I., Mitroshina V.P., Kim Ju.A., Kim D.A. Comorbidity in patients with skin T-cell lymphomas and plaque forms of parapsoriasis. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija*. 2016;3:64–66. (in Russian)]
12. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний — особенности патогенеза и попытка классификации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;1:33–37. [Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases — features of pathogenesis and classification attempt. *Pacific Medical Journal [Tihookeanskij medicinskij zhurnal]*. 2019;1:33–37. (in Russian)]
13. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В., Сотников А.В., Гординенко А.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации. *Клиническая онкогематология*. 2019;12 (3):344–349. [Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V., Sotnikov A.V., Gordienko A.V., Kazakov S.P., Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignancies and feasible possible classification approaches. *Clinical onkohematology [Klinicheskaja onkologematologija]*. Moscow. 2019;12(3):344–349. (in Russian)]
14. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардио-вазкулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):7–10. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):7–10. (in Russian)]
15. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в клинической практике. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2006;1(1):91–98. [Novik A.A., Ionova T.I. Quality of life research in clinical practice. *Bulletin of Pirogov Nacional medical and surgical center [Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova]*. 2006;1(1):91–98. (in Russian)]
16. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015:408–409,514–519,529–532. [Rukavitsyn O.A. Hematology: national guidelines. М.: GJeOTAR-Media. Moscow. 2015:408–409,514–519,529–532. (in Russian)]
17. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. *Лечащий врач*. 2013;6:66–9. [Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Lechashij vrach*. 2013;6:66–9. (in Russian)]
18. Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо. 2015:84. [Vertkin A.L. Comorbid patient. A guide for practitioners. М.: Jeksmo. Moscow 2015:84. (in Russian)]
19. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal Chronic Disease*. 1987;40:373–383.
20. Miller M.D., Towers A. Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). Pittsburg, Pa: University of Pittsburgh. 1991.
21. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R., Mazumdar S., Stack J.A., Rifai A.H. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992;41:237–48.
22. Charlson M. E., Pompei P., Ales H. L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal Chronic Disease*. 1987;40:373–383.
23. Cheson B.D. Horning S.J., Coiffer B. et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 1999;17:1244–1253.
24. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.D. et al. Revised response criteria malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:579–586
25. Демина Е.А. и соавт. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018:28–43. [Demina E.A. et al. Hodgkin's Lymphoma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Pod red. I.V. Poddubnoj, V.G. Savchenko. Moscow. 2018:28–43. (in Russian)]
26. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М. 2018:213–41. [Mendeleeva L.P., Votjakova O.M., Rehtina I.G. Multiple myeloma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Pod red. I.V. Poddubnoj, V.G. Savchenko. Moscow. 2018:213–41. (in Russian)]