

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**В.В. Войцеховский, Т.В. Заболотских, С.С. Целуйко,
Ю.С. Ландышев, А.А. Григоренко**

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Благовещенск – 2015

**В.В. Войцеховский, Т.В. Заболотских, С.С. Целуйко,
Ю.С. Ландышев, А.А. Григоренко**

Монография посвящена одному из наиболее распространенных гемобластозов – хроническому лимфолейкозу. В работе изложены современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике этого заболевания. Подробно обсуждены вопросы патогенетического и симптоматического лечения хронического лимфолейкоза и его осложнений. Большое место в монографии уделено результатам исследований патологии бронхолегочной системы у пациентов с хроническим лимфолейкозом проведенных сотрудниками Амурской государственной медицинской академии. Приводится опыт ведения таких больных в Амурской области.

Книга предназначена для гематологов, онкологов, терапевтов, клинических ординаторов и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

**Vojciechowski V.V., Zabolotskikh T.V., Tseluyko S.S.,
Landyshev Y.S., Grigorenko A.A**

The monograph is devoted to one of the most common hematological malignancies - of chronic lymphocytic leukemia. The book contains the modern concepts of etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic methods of the disease. Pathogenetic and symptomatic treatment of chronic lymphocytic leukemia and its complications are discussed in detail. A in the monograph is given to the research of bronchopulmonary system pathology in patients with chronic lymphocytic leukemia conducted by of the Amur State Medical Academy. The experience of observing such patients in the Amur region is represented.

The book is intended for hematologists, oncologists, physicians, medical residents, and senior students of medical universities.

Благовещенск – 2015

УДК 616.155.392.2
ББК (Р) 54.10
ISBN

**Авторы: В.В. Войцеховский, Т.В. Заболотских, С.С. Целуйко,
Ю.С. Ландышев, А.А. Григоренко**

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ. – Благовещенск, 2015. – 178 с.

Рецензенты:

Ведущий научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России (Москва), д. м. н., Е.А. Михайлова;

Заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России (Хабаровск), д.м.н., профессор С.Л. Жарский.

**© В.В. Войцеховский, Т.В. Заболотских, С.С. Целуйко,
Ю.С. Ландышев, А.А. Григоренко**
© ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|------------|
| ПРЕДИСЛОВИЕ..... | 5 |
| ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА..... | 7 |
| ГЛАВА 2. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ КАРТИНА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА..... | 16 |
| Начальная стадия..... | 17 |
| Период выраженных клинических проявлений (развернутая стадия)..... | 18 |
| Терминальная стадия..... | 27 |
| Лабораторная диагностика..... | 30 |
| Критерии диагностики и классификация..... | 33 |
| ГЛАВА 3. ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА.. | 35 |
| Аутоиммунные осложнения..... | 35 |
| Инфекционные осложнения..... | 40 |
| Поражение бронхолегочной системы..... | 43 |
| Особенности течения пневмоний у больных ХЛЛ..... | 82 |
| ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ..... | 97 |
| Неходжкинские лимфомы..... | 97 |
| Волосатоклеточный лейкоз..... | 104 |
| Хронические Т-клеточные лейкозы..... | 106 |
| Синдром Сезари..... | 108 |
| Макроглобулинемия Вальденстрема..... | 109 |
| Инфекционный лимфоцитоз..... | 112 |
| Инфекционный мононуклеоз..... | 112 |
| ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА..... | 116 |
| Основные препараты, используемые для лечения ХЛЛ..... | 116 |
| Принятие решения о начале цитостатической терапии ХЛЛ и эффективность различных протоколов..... | 127 |
| Протоколы цитостатической терапии..... | 145 |
| Перспективы лечения хронического лимфолейкоза..... | 156 |
| ЛИТЕРАТУРА..... | 163 |

ПРЕДИСЛОВИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) представляет собой доброкачественную опухоль, её субстрат составляют преимущественно зрелые лимфоциты, имеющие В-фенотип (Воробьев А.И., и соавт. 2003). Темпы развития болезни, скорость увеличения количества лейкоцитов, размеров лимфатических узлов и селезенки при ХЛЛ колеблются в широких пределах. У некоторых пациентов болезнь неуклонно прогрессирует, несмотря на проводимое лечение; у других признаки заболевания на протяжении многих лет (10 – 20 и более) остаются стабильными и минимально выраженными, даже без лечения. Между двумя крайними формами – быстро прогрессирующей и «застывшей» имеются многочисленные варианты, при которых прогрессирование успешно сдерживается проводимой цитостатической терапией.

В качестве самостоятельного заболевания ХЛЛ впервые был выделен в 1856 году, когда знаменитый немецкий патолог Рудольф Вирхов впервые связал лимфоцитоз крови с увеличением лимфатических узлов и селезенки, употребив для новой болезни термин «лимфатическая лейкемия». В 1903 г W. Turk подробно описал клинические проявления ХЛЛ: картину крови и поражения лимфатических узлов. Он отметил те черты, которые отличали ХЛЛ от других лимфопролиферативных заболеваний, объединенных автором под термином «лимфоматоз». В то время отсутствовали диагностические возможности, позволяющие надежно отличать ХЛЛ от других лимфопролиферативных заболеваний с поражением костного мозга и лимфоцитозом крови. Не смотря на это, W. Osler в 1909 г. в своей работе о лейкемиях указал частоту ХЛЛ среди других лейкемий (22%) и продолжительность заболевания (от 3 до 11 лет), очень близкие к современным данным.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – наиболее распространенный вид гемобластоза в странах Европы и Северной Америки. В этих странах на его долю приходится около 30% от всех лейкозов (Bloomfield C.D., Foon K.A., Lemine E.G., 1993), а ежегодная заболеваемость ХЛЛ составляет 3 – 3,5 на 100 тысяч населения (Осечинский О.В., 2007). Среди лиц в возрасте старше 65 заболеваемость лимфолейкозом составляет до 20 на 100 тысяч, а возрастной группе после 70 лет – 50 на 100 тысяч (Linet M.S., Blattner W.A., 1988). В странах Азии и Африки ХЛЛ является редким заболеванием. Например в Японии на всю страну регистрируется не более одного случая в год; в этой стране на долю ХЛЛ приходится лишь 2% от всех лейкозов (Finch S.C., et al., 1969). Чрезвычайно редок ХЛЛ у узбеков и неизвестен среди бурят (Богданов М.А., 1973). Отмечается его повышенная частота у евреев ашкенази (Court-Brown W.M., Doll R., 1959). Расовые и национальные различия в частоте заболеваемости сохраняются в зависимости от места рождения и проживания. Если у белого населения в Северной Америке на долю ХЛЛ приходится 9% от всех злокачественных забо-

леваний, то у черного – только 0,7% (Cheson B.D., et al., 1996). ХЛЛ часто встречается у мужчин, соотношение заболевших мужчин и женщин составляет в среднем 2:1 (Rai K.R., Patel D.V., 1997) хотя здесь также имеются колебания: например это соотношение равно 1,4:1 в Швейцарии и 3,2:1 в Китае (Parkin D.M., et al. 1997). Хронический лимфолейкоз – самая частая форма лейкоза у кровных родственников как по горизонтальной, так и по вертикальной линии (Cutter J., 1992).

ХЛЛ – в основном болезнь людей пожилого возраста. Более 70% пациентов заболевают в старшей возрастной группе, средний возраст заболевших до недавнего времени составлял 65 – 69 лет (Cutter J., 1992). Однако в последнее время отмечается «омоложение» этого гемобластоза, средний возраст на момент диагностики заболевания составляет 55 лет (Волкова М.А., 2007). Менее 10% заболевают в возрасте до 40 лет (Волкова М.А., 2007). Риск заболеть ХЛЛ для людей, достигших 80 лет, выше, чем для лиц моложе 40 лет: для мужчин в 503 раза, для женщин в 251 раз (Diehl L.E., Karnel L.N., Menck H.R., 1999). Некоторые авторы, однако, отмечают, что ХЛЛ в возрасте до 35 лет не является больше казуистической редкостью (Rai K.R., Patel D.V., 1997).

Классификации хронических лимфопролиферативных опухолей, как отечественные, так и международные, претерпевали изменения по мере того как появлялись новые данные о патогенезе этих заболеваний, их иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярных особенностях. Если в прошлом веке для постановки диагноза ХЛЛ было достаточно клинического осмотра больного и данных периферической крови, то в настоящее время необходима иммунофенотипическая, цитогенетическая и, при необходимости, молекулярная верификация, для проведения дифференциальной диагностики с другими зрелоклеточными В-клеточными опухолями с поражением костного мозга.

ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

При изучении этиологии онкологических заболеваний большое внимание уделяется выявлению канцерогенов и выяснению механизмов их действия. Канцерогены играют важную роль в индукции многих онкозаболеваний, в частности, в развитии рака легких, рака щитовидной железы, рака кожи, рака молочной железы, хронического миелолейкоза и ряда других. Однако не установлено прямой связи между действием канцерогенов и развитием хронического лимфолейкоза, хотя некоторыми исследователями предприняты попытки выявить взаимосвязь влияния различных физических, химических и биологических факторов и частоты возникновения ХЛЛ (Волкова М.А., 2007). Не наблюдалось увеличения частоты ХЛЛ среди лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации, в то же время известно, что ионизирующее излучение имеет наибольшее значение в возникновении ряда других гемобластозов, в частности миелопролиферативных заболеваний (Ron E., 1998). Не обнаружено также увеличения частоты ХЛЛ среди лиц, работавших с такими канцерогенами, как бензол (Thomas R., et al., 2002), автомобильный бензин (Raabe G.K., Wong O., 1996), газолин (Lyng E., et al., 1997). Не обнаружено увеличения частоты ХЛЛ среди больных такими хроническими инфекциями, как сифилис и туберкулез, или аутоиммунными заболеваниями (Doody M.M., et al., 1992).

Лишь немногие исследователи указывают на возможность влияния экзогенных факторов на развитие ХЛЛ. Так, результаты обследования фермеров, у которых был установлен повышенный риск возникновения волосатоклеточного лейкоза, выявили и незначительное повышение у них частоты ХЛЛ, причем чаще всего среди лиц, пользовавшихся в работе ДДТ и другими пестицидами (Alavanja M.C., Blair A., Masters M.N., 1990). Увеличение частоты возникновения ХЛЛ, по данным некоторых авторов, обнаружено также у обслуживающих высоковольтные электрические линии и у проживающих вблизи них: частота ХЛЛ была в 1,5–3,7 раза выше популяционной, причем отмечена зависимость заболеваемости от дозы излучения (Kheifets L.I., et al., 1999).

В ряде исследований показана роль наследственности в возникновении ХЛЛ. Хронический лимфолейкоз – самая частая форма лейкоза у кровных родственников как по горизонтальной, так и по вертикальной линии. Риск развития лимфопролиферативного заболевания для родственников больных ХЛЛ в 30 раз выше, чем для лиц, не имеющих больных ХЛЛ в своих семьях, и этот риск в основном отмечен в отношении развития ХЛЛ (Yuille M.R., et al., 1999).

При ХЛЛ у кровных родственников отмечена особенность, которая присуща ряду наследственных заболеваний, – так называемый феномен антисипации: во втором поколении болезнь развивается раньше и характе-

ризуется более быстрым прогрессированием, чем в предыдущем. M. Horwitz и соавт. впервые опубликовали данные о более раннем начале заболевания у детей по сравнению с родителями при ХЛЛ, указав, что эта разница составляет 15 лет, причем, по данным авторов, средний возраст заболевших в первом поколении 66 лет, а во втором – 51 год. Эти данные подтверждены двумя другими наблюдениями. В одном из них указывается, что средняя разница возраста начала заболевания между поколениями составляла 22 года (Yuille M.R., Houlston R.S., Catovsky D., 1998), в другом – 16 лет (Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K., 2004).

Повышенная частота заболеваемости ХЛЛ среди кровных родственников заставляет предполагать наследование определенного гена или генов, играющих роль в возникновении заболевания. На протяжении нескольких лет для изучения хромосомных нарушений при ХЛЛ с успехом применяется метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization – FISH). Установлено, что интерфазный анализ позволяет выявлять изменения кариотипа клеток вне митоза, на стадии интерфазы. Последнее обстоятельство значительно расширяет возможности анализа хромосомных aberrаций при ХЛЛ, характерной особенностью которого является сравнительно низкий митотический индекс. С помощью этого подхода нарушения кариотипа обнаруживают у 80 % больных, тогда как обычное цитогенетическое исследование выявляет их только у 40–50 % пациентов (Dohner H., Stilgenbauer S., Lichter P., 2001).

Для ХЛЛ наиболее характерны следующие нарушения кариотипа: дополнительная хромосома 12, делеции длинного плеча хромосом 6 и 13, различные перестройки длинного плеча хромосомы 11. В ряде случаев наблюдаются характерные для В-клеточных новообразований транслокации с участием района 14q32 (область локализации IgH), среди которых преобладают t(11;14)(q13;q32), t(2;14)(p13;q32), t(14;19)(q32;p13) (Buhmann R., Kurzeder C., Rehklau J., 2002).

По результатам использования метода интерфазного анализа (FISH) была представлена частота отдельных хромосомных перестроек у больных ХЛЛ: делеция 13q14 составила 64 %, делеция 11q – 15 %, трисомия 12 – 25 %, делеция 17p – 8 % (Dewald G.W., et al., 2003).

При исследовании кариотипа методом сравнительной геномной гибридизации у 24 больных из семей, где не менее двух кровных родственников были больны ХЛЛ, у трети обследованных были обнаружены делеции короткого плеча хромосомы X – Xp11.2-p21. Такие делеции не отмечены при спорадическом ХЛЛ. Кроме того, у 5 из 24 больных выявлены делеции длинного плеча хромосомы 4 – 4q11-q21. Описан только один случай спорадического ХЛЛ с делецией длинного плеча хромосомы 4. Возможно, дальнейшие исследования позволят обнаружить локализованные в районах делеции гены – супрессоры опухолевого роста, которые играют определенную роль в патогенезе ХЛЛ (Summersgill B., 2002).

В эксперименте на животных была также исследована роль гена TCL1, локализованного в регионе 14q32.1. Введение этого гена мышам показало, что у трансгенных мышей появляются клоны CD5+ В-лимфоцитов с IgM на мембране. К 12 мес. жизни у трансгенных мышей развилось заболевание, чрезвычайно напоминающее ХЛЛ. Известно, что транслокация этого гена в регион Т-клеточного рецептора имеет значение в патогенезе Т-пролимфоцитарного лейкоза. В то же время повышенная экспрессия гена TCL1 есть у всех больных В-ХЛЛ. В дальнейшем при исследовании региона хромосомы 14 – 14q32.3, часто делетированного у больных ХЛЛ, авторы обнаружили два гена – miR15 и miR16, которые оказались делетированными или супрессированными у большинства обследованных больных ХЛЛ (Волкова М.А., 2007).

Патофизиологические механизмы возникновения и развития ХЛЛ остаются недостаточно изученными, несмотря на доступность малигнизированных клеток для исследования. В настоящее время при изучении патогенеза ХЛЛ большое внимание уделяется генетическим аномалиям, особенно выявляемым при цитогенетическом исследовании интерфазных ядер, соотношению между пролиферативной активностью и апоптозом, изменению структуры и функции В-клеточного рецептора.

Нормальные В-лимфоциты, содержащие набор немутировавших генов варибельной области иммуноглобулинов (V-гены), вырабатывают аутоантитела и антитела, способные связывать множество антигенов, включая углеводные остатки гликопротеинов, бактерий и вирусов, нуклеиновые кислоты и фосфолипиды, представляющие первую линию защиты против микроорганизмов (Глузман Д.Ф., и др., 2009). Повторяющаяся антигенная стимуляция приводит, по мнению авторов, к появлению генетических аномалий, в результате чего возникает неопластическая трансформация В-клеток, происходит образование клона лейкоэмических клеток и развивается лимфолейкоз. При этом чужеродные антигены и аутоантигены могут стать важными стимулами для развития ХЛЛ, в частности это имеет место при повторных воздействиях антигенов микроорганизмов. Начальные генетические повреждения, выявляемые при ХЛЛ, вероятно, возникают в незрелых В-клетках, о чем может свидетельствовать наличие CD5 антигенов в малигнизированных клетках.

Рядом исследований установлено, что существует два варианта В-клеточного ХЛЛ. Морфологический субстрат опухоли при одном из вариантов – В-лимфоциты, контактировавшие с антигеном и являющиеся клетками памяти, при втором – В-лимфоциты, не контактировавшие с антигеном (наивные). На поверхностных мембранах, не контактировавших с антигеном «наивных» В-лимфоцитов, экспрессируются продукты, не подвергшиеся мутациям генов иммуноглобулинов, – IgM и IgD. Именно такие клетки определяются у ряда больных В-ХЛЛ. В то же время результаты других исследований указывают на происхождение субстратных клеток при В-ХЛЛ из активированных, ранее взаимодействовавших с антигеном

В-лимфоцитов. Об этом свидетельствуют данные исследования IgVH-генов в лимфоцитах (Волкова М.А., 2007).

Как известно, в лимфатическом узле после встречи В-лимфоцитов с антигеном начинается их пролиферация, в результате которой образуются вторичные фолликулы. В терминальных центрах вторичных фолликулов происходят многочисленные соматические мутации генов, кодирующих белки переменных регионов, Н- и L-цепей иммуноглобулинов. Соматические гипермутации направлены на повышение аффинности, то есть соответствия активных центров вырабатываемых антител детерминантам того антигена, после контакта с которым начался процесс пролиферации лимфоцитов. Каждый раз при такой мутации происходит замена всего одного-двух нуклеотидов в молекуле ДНК и, соответственно, изменение структуры иммуноглобулина. Мутации происходят случайным образом. Если в результате произошедшей замены аффинность вырабатываемого антитела снижается, лимфоцит подвергается апоптозу, если повышается, он продолжает делиться, образуя клон лимфоцитов, которые затем превращаются в плазматические клетки или в клетки памяти, производящие высокоаффинные по отношению к данному антигену антитела. Показано, что примерно в половине случаев В-ХЛЛ опухолевые лимфоциты не имеют признаков соматических мутаций IgVH-генов, в оставшихся случаях – имеют, что свидетельствует об участии лимфоцитов второй группы в Т-зависимом иммунном ответе (Fais F., 1998).

Эти данные сформировали представление о том, что в тех случаях, когда лимфоциты при В-ХЛЛ имеют признаки мутаций IgVH-генов, морфологическим субстратом опухоли являются клетки памяти, а при В-ХЛЛ без признаков мутаций IgVH-генов – «наивные» клетки. Сравнение интенсивности экспрессии различных антигенов на поверхности В-лимфоцитов при ХЛЛ показало, что лимфоциты с признаками мутаций IgVH-генов интенсивно экспрессируют антигены CD71, CD62L, CD39. На поверхности клеток без признаков мутаций IgVH-генов высока плотность экспрессированных антигенов: CD38, CD69, CD40, HLA-DR (Damle R.N., et al., 2002).

Наряду с вышеуказанной имеется и другая точка зрения относительно иницирующих механизмов развития ХЛЛ, нашедшая отражение в последующих работах (Damle R.N., et al., 2004). Анализ длины теломер патологических лимфоцитов (CD5+, CD19+) без признаков соматических мутаций IgVH-генов показал, что теломеры в этих клетках достоверно значительно короче, чем в лимфоцитах здоровых доноров того же возраста и даже в лимфоцитах при ХЛЛ с наличием соматических мутаций IgVH-генов. Отсутствие ошибки в этих результатах подтверждается высокой активностью в лимфоцитах с укороченными теломерами фермента теломеразы, функция которой – восстанавливать длину теломер, и активность которой поэтому наиболее высока в клетках с короткими теломерами. Теломеры укорачиваются при каждом делении клетки (Klingelhutz A.J., Foster S.A., Mc Dougall J.K., 1996), а деление лимфоцитов происходит после кон-

такта с антигеном. Очевидно, что лимфоциты с более короткими, чем в норме, теломерами, безусловно, контактировали с антигеном. Это показывает, что при обоих вариантах ХЛЛ морфологическим субстратом опухоли являются клетки, контактировавшие с антигеном и превратившиеся в клетки памяти. Это подтверждается и одинаковой экспрессией при обоих вариантах характерного для клеток памяти антигена CD27 и в значительной степени сходным профилем экспрессируемых генов, характерным для клеток памяти, при обоих вариантах ХЛЛ (Doody M.M., et al., 1996).

Предполагают, что аутоантигены или суперантигены патогенных микроорганизмов могут играть важную роль в патогенезе заболевания. Одним из доказательств роли антигенной стимуляции в развитии ХЛЛ может служить сходство поверхностного иммунофенотипа лейкемических клеток и ранее взаимодействовавших с антигеном активированных В-клеток (увеличение экспрессии антигенов CD23, CD25, CD69, CD71 и CD27, уменьшение экспрессии антигенов CD22, CD79b, FcR11b и IgD).

Дифференцировка В-лимфоцита и продолжительность его жизни зависят от характера антигена, с которым происходит контакт. Отсюда понятна роль «В-клеточного рецептора», посредством которого осуществляется этот контакт и к ядру клетки проводятся сигналы как дифференцировки и пролиферации, так и апоптоза. При антигенной стимуляции, лежащей в основе клональной экспансии, через «В-клеточный рецептор» должен поступать эффективный сигнал в ядро клетки. Лейкемические клетки у разных подгрупп больных В-ХЛЛ могут отличаться в этом плане.

Стимулирующие и ростовые сигналы, исходящие из микроокружения, обеспечивают способность В-клеток к пролиферации и подавляют апоптоз. Эти сигналы передаются через «В-клеточный рецептор», рецепторы для цитокинов или хемокинов и другие лиганды, а также в результате непосредственного контакта с аксессуарными и стромальными клетками (Глузман Д.Ф., и др., 2009).

Как известно, «В-клеточный рецептор» является комплексом гомодимера иммуноглобулина поверхностной мембраны, который связывается с антигеном, и нековалентно связанных трансмембранных гетеродимеров 1 α /1 δ в (CD79a/CD79p), участвующих в передаче полученного в результате контакта с антигеном сигнала к ядру клетки, после чего в зависимости от характера сигнала в клетке начинается процесс пролиферации или апоптоза. Связывание молекул Ig α и Ig β с поверхностным IgM в нормальном лимфоците индуцирует апоптоз, в то время как их связывание с IgD передает сигнал дифференцировки лимфоцитов до секретирующих иммуноглобулины плазматических клеток (Zuro S., et al., 2000).

Получены данные, свидетельствующие о том, что В-ХЛЛ можно разделить на две подгруппы в зависимости от реакции на сигналы, поступающие через В-клеточный рецептор. В одной группе лимфоциты не реагируют на эти сигналы, в другой реагируют также, как нормальные клетки (Zuro S., et al., 2000). Сравнение реакции на сигналы, проводимые через

«В-клеточный рецептор», с мутационным статусом клеток показало, что лимфоциты с отсутствием признаков мутаций IgVH-генов реагируют значительно активней на сигналы активации, чем клетки с признаками мутаций, которые демонстрируют полную или почти полную анергию по отношению к этим сигналам. Кроме того, перекрестное связывание молекул «В-клеточного рецептора» с антителами к IgM в опытах *in vitro* мимикрирует связывание антигена с «В-клеточными рецепторами» и обеспечивает передачу сигналов в клеточное ядро, что возможно имеет место при отсутствии мутаций IgVH-генов (Глузман Д.Ф., и др., 2009). Предпринятые попытки выяснить причину анергии пока не увенчались успехом. Можно предположить, что анергичность этих клеток связана с предшествующими антигенными воздействиями или с изменением структуры «В-клеточных рецепторов», связанных с соматическими мутациями или с неспособностью вступать в контакт с соответствующими антигенами *in vivo*. Другое возможное объяснение неспособности «В-клеточного рецептора» к передаче сигналов – невозможность его отсоединения от акцессорных молекул, необходимых для эффективной передачи сигнала, и наличие мутаций, приводящих к изменениям в этих акцессорных структурах. Важно отметить, что в этих случаях сохраняется способность реагировать на стимулы, передаваемые через IgD (Глузман Д.Ф., и др., 2009).

Отличительным признаком В-системы лимфоцитов при ХЛЛ является низкая экспрессия «В-клеточного рецептора». Генетические дефекты компонентов «В-клеточного рецептора», за исключением сообщения о мутациях в гене CD79B, не установлены. Транскрипция и внутриклеточный синтез компонентов «В-клеточного рецептора» остаются нормальными. Высказана также точка зрения, что нарушена сборка «В-клеточного рецептора» и транспортировка из эндоплазматического ретикула на поверхностную мембрану клетки из-за особенностей вторичной структуры и дефектов гликозилирования в μ -цепях и цепях CD79A (но не в CD79B). Причем, если мутации V-генов приводят к изменениям структуры «В-клеточного рецептора» и потере способности связывать стимулирующий антиген, экспансия В-лимфоцитов может приостанавливаться.

Низкий уровень экспрессии «В-клеточного рецептора» на лейкоэмических клетках при ХЛЛ коррелирует с уменьшенной способностью к индукции активности тирозинкиназы, нарушениями внутриклеточной мобилизации ионов кальция и фосфорилирования тирозина.

Пролиферация клеток при В-ХЛЛ может происходить как в результате связывания активационных молекул с «В-клеточным рецептором», так и без соединения с ним. Как показано в опытах *in vitro*, при взаимодействии с клетками стромы связывание антигена CD38 с его натуральным лигандом CD31 позволяет клеткам В-ХЛЛ избежать апоптоза. Подобные механизмы предотвращения апоптотической гибели лейкоэмических клеток, вероятно, действуют и *in vivo*.

Характерным признаком В-ХЛЛ считается аккумуляция зрелых трансформированных В-клеток, избежавших запрограммированной клеточной гибели в фазе G0/G1 клеточного цикла. Эти клетки обладают низкой пролиферативной активностью, что нашло подтверждение в гипотезе, согласно которой в накоплении значительного количества В-клеток решающая роль принадлежит дефектам апоптоза. При ХЛЛ транслокации антиапоптотического гена BCL2 встречаются крайне редко (менее чем в 1 % случаев). Роль BCL2 в развитии ХЛЛ не совсем ясна, так как в опытах *in vitro* не установлена корреляция между апоптозом и количеством экспрессируемого белка BCL2. Наряду с этим отмечается гиперэкспрессия других белков, относящихся к семейству BCL2 (BCL-XL, BAG-1, BCL-XS).

Накопление лейкемических клеток, находящихся в ранних фазах клеточного цикла (G0/G1), может также быть обусловлено дисрегуляцией регуляторных генов клеточного цикла. При ХЛЛ у большинства больных в лейкемических клетках увеличивается содержание белка CDKN1B – негативного регулятора циклина. Белок играет ключевую роль в переходе клеток в последующие стадии клеточного цикла. Полагают, что гиперэкспрессией белка CDKN1B может быть обусловлена аккумуляция большого количества В-клеток в ранних фазах клеточного цикла. Эти данные согласуются с гипотезой, что развитие ХЛЛ в большей степени обусловлено накоплением малигнизированных клеток, чем их пролиферацией (Глузман Д.Ф., и др., 2009).

Вышеизложенная гипотеза подтверждается и другим исследованием, в ходе которого обнаружено, что Т-лимфоциты больных ХЛЛ синтезируют и секретируют большее количество ИЛ-4, чем Т-лимфоциты здоровых доноров. Добавление ИЛ-4 к культуре лимфоцитов больных ХЛЛ прекращало их спонтанный апоптоз, что коррелировало с повышением уровня BCL-2 в лимфоцитах. У получавших лечение больных ХЛЛ обнаружена повышенная восприимчивость лейкемических лимфоцитов к антиапоптотическому действию ИЛ-4 (Волкова М.А., 2007). Экспансия клонов клеток ХЛЛ поддерживается также такими цитокинами, как фактор роста эндотелия сосудов, хемокинами, подобными SDF-1 (Глузман Д.Ф., и др., 2009).

В дальнейших исследованиях при изучении клеточной кинетики удалось показать, что ХЛЛ не является статическим заболеванием, обусловленным только накоплением долгоживущих лимфоцитов. Это, скорее, динамический процесс, в основе которого лежит селективное выживание отдельных клонов лейкемических клеток. В последующем происходит активация лейкемических клеток антигеном CD154, экспрессирующимся на мембранах Т-клеток, и антигеном CD31 эндотелиальных клеток, которая сочетается с нарушением регуляции экспрессии CD38 и, возможно, ZAP-70, что сопровождается стимуляцией клеточного деления и усилением резистентности к апоптозу. Из центров пролиферации клетки поступают в системную циркуляцию, где на их поверхности начинает снижаться уровень активационных маркеров. Клетки, на которых еще сохраняются акти-

вационные маркеры, под влиянием хемокинов возвращаются в центры пролиферации, где при участии CD38 повторяется клеточный цикл (Волкова М.А., 2007).

Депрессии апоптоза и выживаемости В-лимфоцитов при ХЛЛ способствует их взаимодействие с Т-лимфоцитами, которые рекрутируются опухолевыми клетками, конститутивно экспрессирующими, привлекающими Т-клетки хемокины CLL17 и CLL22 (Волкова М.А., 2007). При ХЛЛ имеет место увеличение содержания Т-лимфоцитов, способствующее пролиферации лейкемических В-лимфоцитов как в связи с усилением продукции ИЛ-4, так и при взаимодействии В- и Т-лимфоцитов через систему CD40/CD40L (лиганд). Молекула CD40, экспрессируемая на В-лимфоцитах в условиях нормы, является членом семейства рецепторов к ФНО α , участвующих в процессах дифференцировки и пролиферации В-лимфоцитов. В то же время лиганд к CD40 экспрессируется активированными Т-лимфоцитами. При взаимодействии CD40/CD40L продуцируется белок *survivin*, являющийся мощным ингибитором апоптоза и индуктором пролиферации В-клеток (Granziero L., et al., 2001).

Как при многих опухолях, при ХЛЛ обнаружена повышенная васкуляризация костного мозга и лимфатических узлов, особенно при прогрессировании болезни. Обнаружено характерное для гипоксии, возникающей при росте опухоли, увеличение способности В-лимфоцитов секретировать фактор роста эндотелия сосудов VEGF, а также корреляция между уровнем VEGF в плазме и стадией ХЛЛ.

При ХЛЛ изменен и уровень молекул адгезии: отмечено повышение экспрессии клетками β 2-интегрина на поверхностных мембранах малигнизированных клеток при ХЛЛ параллельно увеличению количества лимфоцитов в крови и увеличение уровня растворимых молекул адгезии в сыворотке (sVCAM-1) при больших опухолевых массах. В то же время обнаружен низкий уровень экспрессии α -цепи молекулы адгезии CD22 на поверхности В-клеток при ХЛЛ, что авторы связывают с дефектами структуры гена CD79A (Глузман Д.Ф., и др., 2009).

Кроме того, интересны исследования, касающиеся уровня интерлейкина-6. Действие ИЛ-6 осуществляется через интерлейкиновый рецептор, имеющий две цепи. Цепь α представляет собой гликопротеин длиной 80 кД, gp 80, с которым ИЛ-6 связывается первоначально. Затем этот комплекс связывается с β -цепью, являющейся трансмембранной молекулой длиной 130 кД, gp 130. Именно этот комплекс является полноценным рецептором, способным к проведению сигнала. В-лимфоциты при ХЛЛ экспрессируют gp 80, его уровень в крови выше, чем у здоровых доноров того же возраста. Известно, что уровень ИЛ-6 повышен при множественной миеломе и некоторых неходжкинских лимфомах, а также при аутоиммунных болезнях (Волкова М.А., 2007). Вероятно, повышение уровня ИЛ-6 может способствовать развитию аутоиммунных осложнений.

Таким образом, патогенез ХЛЛ обусловлен пролиферацией клона трансформированных лимфоцитов, что приводит к постепенному вытеснению нормального кроветворения, развитию анемии и тромбоцитопении. Клон В-лимфоцитов при ХЛЛ характеризуется: 1) уменьшением числа мембранных иммуноглобулинов, вследствие чего у больных развивается вторичный иммунодефицит и частые инфекционные осложнения; 2) наличием кластера дифференцировки CD5+, ассоциированного с аутоиммунными феноменами (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тиреоидит и др.).

В увеличении длительности жизни клеток опухолевого клона имеет значение гиперэкспрессия онкогенов BCL-1 и BCL-2, способствующих торможению апоптоза (программированной клеточной гибели) трансформированных лимфоцитов.

Выделяют два типа заболевания с точки зрения соматических мутаций в генах варибельной части тяжелых цепей иммуноглобулинов (VH-гены). Характеристика по «мутационному статусу» подразумевает разделение на «m-CLL» (мутированный) и «u-CLL» (немутированный) типы болезни. Опухолевый клон при «немутированном ХЛЛ» представлен В-лимфоцитами, в которых отсутствуют или имеется минимальное количество (меньше 2 %) соматических мутаций в последовательности ДНК гена варибельности части тяжелой цепи иммуноглобулина («наивные» лимфоциты). При «мутированном ХЛЛ» клон состоит из В-лимфоцитов с соматическими мутациями VH-гена, происходящими во вторичном фолликуле лимфатического узла и направленными на повышение аффинности антитела к антигену. Разделение на «m-CLL» и «u-CLL» имеет прогностическое значение: «u-CLL» характеризуется значительно более агрессивным течением и худшим прогнозом: выживаемость пациентов различается в 2,5 – 3 раза.

Установлено, что обнаружение сигнальной молекулы ZAP-70 четко коррелирует с мутационным статусом VH-генов: при отсутствии мутаций экспрессия ZAP-70 в 5 – 6 раз выше. Таким образом, высокий уровень ZAP-70 является неблагоприятным прогностическим признаком. Выявление ZAP-70 требует более простых и дешевых методов (ПЦР, иммунофлюоресценция, цитофлюориметрия), чем определение мутации VH-генов.

ГЛАВА 2.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ КАРТИНА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

На основании клинико-лабораторной картины ХЛЛ можно выделить два основных клинических синдрома и три основных лабораторных изменения в клиническом анализе крови, доступных выполнению в любом лечебном заведении. Клинические синдромы это: 1) генерализованная лимфаденопатия: лимфоузлы мягко- или плотноэластической консистенции, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями (за исключением случаев злокачественной трансформации), могут образовывать пакеты, кожа над ними не изменена, свищей не образуют; 2) гепато- и спленомегалия. Изменения в клиническом анализе крови: лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз, клетки лейколиза (тени Боткина-Гумпрехта).

У многих пациентов долгие годы может отмечаться лишь лимфоцитоз – 40-50%, хотя общее количество лейкоцитов колеблется около верхнего предела нормы. Лимфатические узлы могут быть почти нормальных размеров, но они увеличиваются при различных инфекциях (например, при ангине), а после ликвидации воспалительного процесса сокращаются до исходной величины. Лимфатические узлы увеличиваются постепенно, обычно в первую очередь на шее, в подмышечных впадинах, затем процесс распространяется на средостение, брюшную полость, паховую область. Возникают общие для всех лейкозов неспецифические явления: повешенная утомляемость, слабость, потливость. На ранних этапах болезни в большинстве случаев анемии и тромбоцитопении нет.

Отличительным признаком ХЛЛ является увеличение количества лейкоцитов периферической крови со значительным количеством малых зрелых лимфоцитов – более $5 \times 10^9/\text{л}$ (достоверным диагностическим признаком является их количество более $10 \times 10^9/\text{л}$), выявление «теней Боткина-Гумпрехта» (клеток лейколиза) – разрушенных при приготовлении мазка лимфоцитов (рис. 1, см. цв. вкладку) и наличие характерного иммунофенотипа лимфоидных клеток – CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD23+, CD43+, CD11c^{+/.}, CD10-, циклин D1-.

Лимфоцитоз в крови постепенно нарастает: 80 – 90% лимфоцитов, как правило, наблюдается при почти тотальном замещении ими костного мозга. Распространение лимфатической ткани в костном мозге может годами не угнетать продукцию нормальных клеток. Даже при достижении высоких цифр лейкоцитов в крови 100000 в 1 мкл и более - анемии часто нет, количество тромбоцитов нормальное или незначительно снижено.

Пунктат костного мозга показывает увеличение процента лимфоцитов в миелограмме – обычно более 30. Этот признак надежен для диагностики хронического лимфолейкоза, если пунктат значительно не разбавлен

периферической кровью. В трепанобиоптате отмечаются характерные разрастания лимфоидных клеток, чаще диффузные.

Морфология лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе не имеет стабильных и типичных признаков. Она может меняться в течении болезни под влиянием вирусных инфекций. В крови большинство клеток составляют зрелые В-лимфоциты, ничем не отличающиеся от нормальных. Наряду с такими клетками могут быть лимфоцитарные элементы с более гомогенным ядром, не имеющие еще грубой глыбчатости хроматина зрелого лимфоцита, с широким ободком цитоплазмы, которая иногда, как при инфекционном мононуклеозе, имеет перинуклеарное просветление. Ядра клеток могут иметь своеобразную скрученность хроматиновых петель или быть правильно круглыми; встречаются и бобовидные ядра; цитоплазма бывает с обрывчатыми контурами, иногда с элементами «волосатости», но без гистохимических особенностей волосатоклеточного лейкоза.

Характерный признак хронического лимфолейкоза – полуразрушенные ядра лимфоцитов – тени Боткина-Гумпрехта. Их количество не является показателем тяжести процесса. Клетки лейколиза представляют собой артефакт: в жидкой крови их нет, они образуются в процессе приготовления мазка.

В начале болезни пролимфоцитов в лейкоцитарной формуле обычно нет. Однако бывают случаи хронического лимфолейкоза, которые с самого начала сопровождаются резким преобладанием в крови пролимфоцитов – клеток с гомогенным ядерным хроматином, но с отчетливой нуклеолой. На этом основании выделяют пролимфоцитарную форму хронического лимфолейкоза (Воробьев А.И. и соавт., 1985 – 2000). Иногда такой лейкоз может протекать с секрецией моноклонального иммуноглобулина (впрочем, это не составляет большой редкости и при обычном зрелоклеточном хроническом лимфолейкозе).

По мере развития болезни в крови начинают встречаться единичные пролимфоциты и реже лимфобласты. Их большое количество появляется лишь в терминальной стадии болезни.

НАЧАЛЬНАЯ СТАДИЯ

Начало доброкачественного и прогрессирующего вариантов типичной формы ХЛЛ практически одинаково. В начальном периоде больные обычно не предъявляют значительных жалоб, общее состояние удовлетворительное. Однако некоторые пациенты даже в этом периоде могут жаловаться на небольшую слабость, потливость, частые простудные заболевания. Как правило, гемобластоз выявляется случайно (при профилактических осмотрах, при обращении к врачу по поводу какого – либо другого заболевания). Основными клиническими признаками ХЛЛ являются на этой стадии увеличение лимфатических узлов, лейкоцитоз и лимфоцитоз.

Наиболее часто в этой стадии отмечается небольшое увеличение лимфатических узлов, как правило, в определенной последовательности. Обычно в первую очередь увеличиваются шейные, затем подмышечные, а значительно позже (чаще всего в развернутой фазе заболевания) – другие группы лимфатических узлов. Увеличенные лимфоузлы при хроническом лимфолейкозе мягко-эластической тестоватой консистенции. Следует подчеркнуть, что плотность лимфоузлов не характерна для этой стадии хронического лимфолейкоза. Размеры увеличенных лимфатических узлов различны: от небольшого до весьма значительного увеличения. Как правило, лимфатические узлы безболезненны, не спаяны с кожей и между собой, не изъязвляются и не нагнаиваются.

Второй характерный признак хронического лейкоза в начальном периоде – лейкоцитоз (обычно $10 - 30 \times 10^9/\text{л}$) и увеличение количества лимфоцитов до 60-80%. А.И. Воробьев и соавт. (2003) указывает, что количество лейкоцитов в начальной стадии может повышаться до $50 \times 10^9/\text{л}$.

Основными критериями начального периода хронического лимфолейкоза являются:

- незначительное или умеренное увеличение нескольких лимфатических узлов одной или нескольких групп;
- лейкоцитоз, не превышающий $50 \times 10^9/\text{л}$;
- отсутствие тенденции к значительному увеличению лейкоцитоза;
- удовлетворительное состояние больного, отсутствие нарушения функции других органов и систем (состояние компенсации).

При доброкачественном течении заболевания начальный период может продолжаться несколько лет. Нарастание лейкоцитоза медленное (в течение 2 – 3 лет). При развитии инфекционно-воспалительных процессов количество лейкоцитов и лимфоцитов в крови может значительно возрастать, но после купирования инфекции лейкоцитоз и лимфоцитоз возвращаются к прежним цифрам. Лимфоузлы и селезенка нормальных размеров или незначительно увеличены, консистенция узлов эластичная, размеры их не меняются.

При прогрессирующем течении ХЛЛ начальный этап заболевания продолжается недолго, количество лейкоцитов и лимфоцитов неуклонно нарастает из месяца в месяц, ухудшается общее состояние, отмечается значительное увеличение лимфатических узлов. Первыми обычно увеличиваются шейные, надключичные лимфоузлы, затем подмышечные, консистенция их тестоватая. Селезенка вначале не пальпируется или незначительно увеличена, в дальнейшем размеры ее значительно увеличиваются.

ПЕРИОД ВЫРАЖЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ (РАЗВЕРНУТАЯ СТАДИЯ)

В этом периоде имеет место развернутая клиническая картина хронического лимфолейкоза. Больные жалуются на выраженную общую сла-

бость, снижение работоспособности, значительную потливость, особенно ночью, похудание, повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов.

При осмотре обращает на себя внимание генерализованная лимфаденопатия. В этом периоде заболевания обычно увеличены практически все группы периферических лимфоузлов: подчелюстные, задние и передние шейные, надключичные, подмышечные, паховые и др. Степень увеличения лимфоузлов различна – от величины горошины до куриного яйца. Консистенция лимфоузлов по-прежнему остается эластично-тестоватой, они не спаяны между собой и кожей. Однако при значительном увеличении лимфоузлов одной группы они могут выглядеть в виде конгломерата. С помощью специальных методов исследования (УЗИ, КТ, рентгенография) обнаруживается также увеличение внутригрудных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, однако при типичной (классической) форме ХЛЛ признаков компрессии внутренних органов не наблюдается в отличие от опухолевидной формы. В крови отмечается различной степени выраженности лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз.

Академик А.И. Воробьев и соавт. (1985 – 2000) на основании морфологических и клинических признаков, включающих в том числе, и ответ на терапию, выделяют следующие клинико-лабораторные формы ХЛЛ:

- 1) Доброкачественная;
- 2) Прогрессирующая (классическая);
- 3) Опухолевая;
- 4) Спленомегалическая (селезеночная);
- 5) Абдоминальная;
- 6) Пролимфоцитарная;
- 7) Костномозговая.

Доброкачественная форма

По данным А.И. Воробьева и соавт. (1985 – 2003), при доброкачественной форме ХЛЛ «отмечается очень медленное, заметное лишь на протяжении лет, но не месяцев, нарастание лимфоцитоза в крови параллельно с ростом числа лейкоцитов». Лейкоцитоз при этой форме ХЛЛ не высокий, как правило, менее $30 \times 10^9/\text{л}$, в ряде случаев может достигать $50 \times 10^9/\text{л}$. Процент лимфоцитов в крови составляет 60 – 70. Лейкоцитоз стабильно сохраняется ниже этого уровня не менее 3 лет от первого анализа крови с лейкоцитозом. Лимфатические узлы либо не увеличены, либо шейные увеличены весьма незначительно (не более 2 см). Очень медленное нарастание лейкоцитоза и лимфоцитоза до заметного увеличения лимфатических узлов может продолжаться и годы, и десятилетия. Все это время больные находятся под диспансерным наблюдением, они полностью трудоспособны, им только запрещают повышенную инсоляцию (загорать нельзя, но можно купаться и отдыхать на юге, кроме июля и августа). Ис-

следования крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов делают каждые 1 - 3 месяца. При доброкачественной форме до того момента, когда ухудшение состояния может потребовать терапии, во многих случаях не делают диагностической стеральной пункции, трепанобиопсии и биопсии лимфатического узла. Эти исследования существенно травмируют психику больного, которому зачастую до конца дней не потребуется цитостатических препаратов, но не могут ничего добавить к диагностике этой формы болезни. Правда, принимать подобные решения может лишь опытный специалист.

При данной форме, которую И.А. Кассирский называл «застывшей» продолжительность жизни вообще может не зависеть от наличия ХЛЛ, и пациенты пожилого возраста погибают от сопутствующей патологии, при отсутствии признаков прогрессии гемобластоза.

В доброкачественной форме заболевание протекает у 20 – 30% больных (Воробьев А.И. и соавт., 2003). Продолжительность жизни таких пациентов такая же, как и в популяции.

Прогрессирующая (классическая) форма

Начинается так же, как и доброкачественная, но количество лейкоцитов нарастает от месяца к месяцу, как и величина лимфатических узлов. Ведущим проявлением этой формы ХЛЛ служит значительное увеличение количества лейкоцитов. Лейкоцитоз может достигать $500 - 1000 \times 10^9/\text{л}$ и более. Одновременно в лейкоцитарной формуле увеличивается и количество лимфоцитов (до 90 – 99%). Преобладают зрелые формы, но, как правило, обнаруживается 5 – 10% пролимфоцитов. Содержание эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов вначале нормальное, а при высоком лейкоцитозе и значительном лимфоцитозе обычно снижены за счет вытеснения здоровых ростков патологическими лимфоцитами либо в связи с присоединением аутоиммунных осложнений.

Одновременно увеличиваются и размеры лимфатических узлов. Консистенция узлов может быть тестоватой, мягкой или слегка эластичной. «Деревянной» плотности обычно не бывает, а если такие узлы появляются, то их следует биопсировать для исключения злокачественной трансформации. В большинстве случаев незначительное увеличение лимфатических узлов можно обнаружить даже при нерезко выраженных изменениях в крови. Иногда первым симптомом их увеличения является реакция на инфекцию: при острых респираторных заболеваниях лимфоузлы увеличиваются, а затем снова уменьшаются в размерах.

Увеличение селезенки у таких пациентов в большинстве случаев появляется позже, чем увеличение лимфатических узлов и редко достигает значительных размеров. Еще позднее обычно увеличивается печень. Не отмечается высокой корреляции между степенью лимфоидной инфильтра-

ции костного мозга, высоты лейкоцитоза и размеров лимфатических узлов, селезенки и печени.

Иногда в момент острого респираторного заболевания у пациента отмечается снижение слуха и «чувство заложенности» в ушах. При осмотре обнаруживается разрастание лимфоидной ткани у устьев евстахиевых труб, набухлость ее в период присоединения инфекции вызывает закрытие просвета труб.

В ряде случаев ХЛЛ клинические проявления заболевания (увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени) отсутствуют у больных даже с очень высоким лейкоцитозом и лимфоцитозом. В подобных наблюдениях исследование костномозгового пунктата обычно выявляет почти тотальное вытеснение гранулоцитарных и эритроидных элементов костного мозга лимфоцитами.

Термин «классическая форма» означает, что в такой форме протекает большинство случаев ХЛЛ – 45-50% (Воробьев А.И. и соавт., 2003). Цитостатическая терапия этим больным обычно назначается при заметном нарастании всех проявлений болезни, лейкоцитоза (как правило, более $100 - 150 \times 10^9/\text{л}$) и размеров лимфатических узлов в первую очередь. Медиана выживаемости составляет 96 месяцев (Никитин Е.А., Лорие Ю.Ю., Меликян А.Л., 2003).

Опухолевая форма

Особенностью этой формы, определившей ее название, является значительное увеличение и плотная консистенция лимфатических узлов при невысоком лейкоцитозе. Миндалины увеличены, часто они почти смыкаются друг с другом. Увеличение селезенки обычно умеренное, но бывает и значительным. В лейкоцитарной формуле сохраняется достаточный – 20 и более - процент нейтрофилов. В костном мозге обычно не более 20-40% лимфоцитов, хотя бывает и тотальное его поражение. Несмотря на значительную гиперплазию лимфатической ткани, интоксикация долго мало выражена в отличие от генерализованной лимфомы, с которой иногда отождествляют эту форму хронического лимфолейкоза.

Суммируя все клинические, лабораторные и инструментальные данные можно выделить следующие особенности этой формы ХЛЛ:

- Выраженное увеличение лимфатических узлов, они безболезненны, плотноэластической консистенции, сливаются между собой, образуют конгломераты. Сначала резко увеличиваются шейные, затем подмышечные и паховые лимфоузлы. Увеличение лимфоузлов можно диагностировать не только пальпаторно, конгломераты лимфоузлов четко визуализируются (рис. 2, см. цв. вкладку). Часто первой жалобой таких пациентов является «невозможность застегнуть ворот рубашки», со слов пациентов «шея становится толстой», т.н. «борцовская шея». Наряду с увеличением периферических лимфоузлов возможно увеличение паратрахеальных лимфатиче-

ских узлов со сдавлением трахеи и крупных бронхов. У некоторых больных увеличиваются внутрибрюшные лимфатические узлы со сдавлением воротной вены и желчевыводящих путей, что приводит к развитию синдрома портальной гипертензии и механической желтухи. Возможно увеличение ретроперитонеальных лимфоузлов со сдавлением мочеточников и нарушением оттока мочи.

- Наличие в биоптатах лимфоузлов диффузной пролиферации однородных лимфоидных клеток со светлыми ядрами; в отличие от лимфомы, отсутствуют признаки атипизма и полиморфизма. В отпечатках лимфоузла обнаруживаются зрелые лимфоциты и пролимфоциты;

- Тотальная диффузная лимфоцитарная инфильтрация костного мозга при трепанобиопсии крыла подвздошной кости, в стерильном пунктате выраженная пролиферация зрелых лимфоцитов (около 20-40%);

- Умеренный лейкоцитоз в периферической крови – около 20000-50000 в 1 мкл; в лейкоцитарной формуле около 60-80% лимфоцитов и умеренная нейтропения (количество нейтрофилов составляет до 20% и более).

Эта форма ХЛЛ носит быстро прогрессирующее течение, медиана выживаемости составляет 36 месяцев (Никитин Е.А., Лорие Ю.Ю., Меликян А.Л., 2003). Диагностика опухолевой формы ХЛЛ сразу же является основанием для назначения цитостатической терапии.

Спленомегалическая (селезеночная) форма

Спленомегалическая форма по существу была выделена уже при определении стадии хронического лимфолейкоза по Rai, когда оказалось, что стадия процесса, текущего только с лимфоцитозом и увеличением селезенки – II стадия, прогностически более благоприятна, чем все остальные, кроме нулевой, проявляющейся только лимфоцитозом в крови и костном мозге. I. Dighiero с соавт. (1979) предложили выделить селезеночную форму хронического лимфолейкоза с преимущественным увеличением селезенки при умеренном увеличении лимфатических узлов и различным уровнем лейкоцитов. Селезенка у таких пациентов может занимать большую часть брюшной полости (рис. 3, см. цв. вкладку) и при прогрессировании заболевания вызывать компрессионный и болевой синдромы. От лимфоцитомы селезенки эта форма отличается диффузным ростом лимфатических элементов в костном мозге (трепанобиоптат), лимфатических узлах, селезенке. Нередко увеличивается (не очень значительно) и печень. Количество лейкоцитов в периферической крови может быть различным, но обычно лейкоцитоз нарастает на протяжении месяцев. Часто наблюдается гемолитическая анемия.

Медиана выживаемости таких пациентов составляет 62 месяца (Никитин Е.А., Лорие Ю.Ю., Меликян А.Л., 2003).

Абдоминальная форма

Если на протяжении месяцев и лет рост опухоли ограничен почти исключительно лимфатическими узлами брюшной полости, такая форма ХЛЛ называется абдоминальной. Для выявления увеличенных внутрибрюшинных лимфоузлов используют УЗИ и КТ.

Пролимфоцитарная форма

Пролимфоцитарная форма отличается, прежде всего, морфологией лимфоцитов, которые в мазках (крови и костного мозга), отпечатках имеют крупную четкую нуклеолу (рис. 4, см. цв. вкладку). Конденсация хроматина в ядре, как показывает электронная микроскопия, выражена умеренно и в основном по периферии. В гистологических препаратах лимфатических узлов и селезенки при этой форме лейкоза лимфоциты также содержат нуклеолы. Иммунологическая характеристика выявляет В- (80%), и Т-клеточную (20%) природу пролимфоцитарного лимфолейкоза. В отличие от В-лимфоцитов типичного хронического лимфолейкоза при данной форме на поверхности лейкозных лимфоцитов обнаруживается обилие иммуноглобулинов, чаще М - или D-типа; кроме того, эти лимфоциты образуют мало розеток с эритроцитами мыши. По выражению А.И. Воробьева и соавт. (2003), «по характеристике иммунологических маркеров пролимфоцитарная форма старше обычного злокачественного лимфолейкоза». При этой форме ХЛЛ очень часто определяют хромосомные аномалии.

Основными клинико-лабораторными особенностями пролимфоцитарной формы являются:

- возраст больных в 50% случаев старше 70 лет;
- выраженная слабость, похудание, склонность к геморрагиям;
- значительная спленомегалия
- не выраженное увеличение лимфатических узлов;
- инфильтрация лейкоцитарными клетками кожи в области туловища, лица, рук, появление папулезной, незудящей сыпи (приблизительно у 1/3 больных с Т-пролимфоцитарным лейкозом;
- изменения в анализе периферической крови: у 70 – 80% больных количество лимфоцитов превышает 100000 в 1 мкл ($100 \times 10^9/\text{л}$), при этом 30 – 50% всех лимфоцитов представлены пролимфоцитами; характерны анемия и тромбоцитопения;
- положительная цитохимическая реакция лимфоидных клеток на активность кислой фосфатазы (в форме гранул, иногда формирующих блок, полностью подавляется тартратом); около половины клеток содержит α -нафтилэстеразу; в лимфоидных клетках обнаруживается гликоген в виде мелких гранул; реакция на миелопероксидазу отрицательная;

- выраженная пролиферация пролимфоцитов в костном мозге (по данным миелограммы);
- быстрое прогрессирование заболевания и низкая эффективность цитостатической терапии.

Средняя продолжительность жизни пациентов с пролимфоцитарной формой ХЛЛ около 3 лет.

Костномозговая форма

Впервые была описана в 1937 г. Storti под названием limfadenia ossium. Для этой формы характерны быстро прогрессирующая панцитопения, тотальное или частичное замещение костного мозга диффузно растущими зрелыми лимфоцитами. Лимфатические узлы не увеличены, селезенка за очень редким исключением также не увеличена, печень нормальных размеров. Морфологически отмечается гомогенность структуры ядерного хроматина, иногда его пикнотичность, реже имеются элементы структурности, отдаленно напоминающие бластную; цитоплазма с выраженной базофилией, узкая, часто обрывчатая. Прогноз – крайне неблагоприятный.

В качестве примера приводим два случая, типичного классического течения ХЛЛ и редкой формы этого заболевания.

Больной А., 1933 г.р. Диагноз «Хронический лимфолейкоз» был впервые выставлен в 1991г. При первичной диагностике имела место стадия А по классификации Vinet. Периферические лимфоузлы не более 2см в диаметре. На коже и видимых слизистых геморрагического синдрома нет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 140 г/л, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $27 \times 10^9/л$, тромбоциты – $180 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 12%, моноциты – 2%, лимфоциты 85%,

С 1991 по 1996 гг. за больным велось динамическое наблюдение в условиях поликлиники. В 1996 г. отмечено увеличение лимфатических узлов до 2 см в диаметре. Нижний полюс селезенки стал пальпироваться в левом подреберии. Была назначена первично-сдерживающая терапия хлорамбуцилом. С 1996 по 2005 г. на фоне первично-сдерживающей терапии прогрессии заболевания не отмечалось.

С 2005 г. в связи со значительным увеличением селезенки (нижний полюс пальпировался на уровне тазовых костей) и печени (нижний край пальпировался на 12 см ниже края реберной дуги), генерализованной лимфаденопатией (лимфатические узлы увеличены до 4-5 см, плотноэластической консистенции, спаяны в конгломераты), стали проводить курсовую цитостатическую терапию (монотерапия циклофосфаном, курсы полихимиотерапии по протоколам СР, СОР, СНОР).

С 2008 года начата терапия по протоколу FCR, проведено 8 курсов (2008 – 2009 гг). Перед началом терапии по протоколу FCR размеры периферических лимфатических узлов всех групп до 3 – 4 см, спаяны в конгломераты. По данным КТ, увеличены медиастинальные, внутрибрюшинные и забрюшинные лимфоузлы, спаяны в конгломераты. Печень – нижний край пальпировался на 10 см ниже края реберной дуги. Нижний полюс селезенки пальпировался на уровне пупка. Клинический анализ крови: гемоглобин – 65 г/л, эритроциты – $2,5 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $120 \times 10^9/л$, тромбоциты – $80 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 2%, лимфоциты 98%. После проведения 8 курсов RFC была достигнута полная ремиссия ХЛЛ. Лимфоузлы всех групп в пределах нормы. Геморрагического синдрома на коже и видимых слизистых нет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги. Селезенка пальпаторно не определялась.

Ремиссия сохранялась с 2009 по 2014 гг. В ноябре 2014 г. – рецидив. Периферические лимфоузлы всех групп увеличены до 3 – 4 см, спаяны в конгломераты, каменистой плотности. Нижний полюс селезенки пальпируется на уровне тазовых костей. По данным КТ увеличены медиастинальные, внутрибрюшинные и забрюшинные лимфоузлы. Клинический анализ крови: гемоглобин – 95 г/л, эритроциты – $3,0 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $17 \times 10^9/л$, тромбоциты – $100 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 5%, лимфоциты 95%. По данным гистологического исследования лимфоузла диагностирована трансформация в крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера).

Больной К., 32 года, впервые поступил в гематологическое отделение Амурской областной клинической больницы в ноябре 2010г. При прохождении мед. осмотра в гемограмме выявлены изменения – лейкоцитоз, лимфоцитоз, клинически – спленомегалия. Больной направлен на консультацию к гематологу в Амурскую областную консультативную поликлинику. Пациент госпитализирован в гематологическое отделение с целью обследования и определения дальнейшей тактики ведения.

При поступлении: состояние стабильное, жалобы на незначительную слабость. Кожный покров чистый, обычной окраски, геморрагического синдрома нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, ослабленное в верхних отделах слева, единичные сухие хрипы, ЧД 18 в мин. Тоны сердца ритмичны, приглушены ЧСС 78 в мин, АД 120/80 мм.рт.ст. Живот мягкий безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка - занимала большую часть живота: нижний полюс пальпировался на уровне тазовых костей, правая граница - от пупка вправо на 10 см. Стул и диурез в норме.

В клиническом анализе крови при первичном поступлении от 23.11.10г.: гемоглобин - 112г/л; эритроциты- $3,54 \times 10^{12}/л$; лейкоциты - $156,6 \times 10^9/л$; тромбоциты - $90 \times 10^9/л$; СОЭ – 50 мм/ч, пролимоциты – 77%, сегментоядерные- 3%, лимфоциты – 20%.

Б/х анализ крови от 23.11.10: глюкоза- 6,1ммоль/л; билирубин- 16,6-13,2-3,4ммоль/л; мочевины - 4,7ммоль/л; белок – 70г/л, АСТ – 64МЕ/л, АЛТ – 34МЕ/л, тимоловая проба-2,0, фибриноген-3,0 г/л, ПТИ – 55%.

ИФА на гепатиты от 23.11.10: отрицательный. Кровь на RW от 23.11.10: отрицательный. Кровь на ВИЧ от 23.11.10: отрицательный.

Миелограмма от 23.11.10 №80: получен гиперклеточный костный мозг, регенерация мегакариоцитарного ростка, увеличение лимфоидных элементов – 34,6% (18,6% пролимфоциты)

Иммунофенотипирование от 25.11.10: CD₃-15,3%; CD₃CD₄-49,6%; CD₅-27,0%; CD₈-41,1%; CD₄/CD₈-1,2%; CD₁₀-33,8%; CD₁₉-62,0%; CD₂₀-69,7%; CD₂₂-43,7%; CD₂₃-4,0%; CD₂₅-48,3%; CD₃₈-18,9%; HLA-DR-60,9.

УЗИ внутренних органов от 27.11.10: Гепатоспленомегалия (печень – ПД 160мм, ЛД 95 мм, портальная вена – 12 мм; селезенка- около 300×128 мм, селезеночная вена – 11 мм), селезенка гигантских размеров. Уплотнение по ходу портальных трактов печени. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

Трепанобиопсия подвздошной кости от 25.11.10 №21421: среди костных балок участки костного мозга, в которых соотношение кроветворного костного мозга и жировой ткани 95:5. Диффузная инфильтрация зрелыми лимфоцитами. Мегакариоциты единичные.

Учитывая данные проведенного исследования, пациенту был выставлен диагноз: Лимфома селезенки с лейкоемизацией.

6.12.2010г выполнена спленэктомия (рис. 5). Перенес удовлетворительно. Гистологические препараты (блоки) были направлены в РОНЦ им.Блохина. Гистология 1639/11 (РОНЦ им. Блохина): в гистологических препаратах, изготовленных из предоставленных блоков, в срезах ткани селезенки гистоархитектоника нарушена за счет массивного диффузного инфильтрата из мономорфных небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, в которых визуализируется маленькое ядрышко. В сосудах капиллярного и синусоидного типа – мелкие лимфоидные клетки с вышеописанной морфологией. На срезах с парафинового блока проведено ИГХ – исследование с использованием антител. Клетки диффузного опухолевого инфильтрата мономорфно экспрессируют СД 20, Jg М. С другими маркерами в опухолевых клетках реакции негативны. Среди опухолевого субстрата видны скопления Т-клеток СД 2+, СД 3+, СД 4+, СД 5+, СД 8+ (лимфоидные, литториальные клетки). Заключение: С учетом клинико-лабораторных данных, морфологических особенностей и иммунофенотипа в ткани селезенки поражение субстратом В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза.

По полученным результатам иммуногистохимического исследования пациенту выставлен диагноз: В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз. Пациенту проведено 6 курсов ПХТ по протоколу «FCR». Последний курс в августе 2011г. Достигнута полная ремиссия заболевания, которая сохраняется по настоящее время.

В настоящее время (апрель 2015 г) состояние удовлетворительное. Периферические лимфоузлы всех групп не более 1 см. в диаметре. По данным КТ лимфоузлы средостения, забрюшинные и внутрибрюшинные не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Клинический анализ крови от апреля 2015г.: гемоглобин – 151 г/л; эритроциты – $5,02 \times 10^{12}$; лейкоциты - $8,5 \times 10^{12}$; тромбоциты - 365×10^9 ; СОЭ-4мм/ч, сегментоядерные - 43%, эозинофилы-8%, моноциты - 8%, лимфоциты - 41%.

ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ

Терминальная стадия ХЛЛ характеризуется резким прогрессирующим ухудшением общего состояния больных, истощением, выраженной интоксикацией, исчезновением аппетита, высокой температурой тела. Гипертермия может быть обусловлена не только самим ХЛЛ, нередко она связана с развитием туберкулеза легких или присоединением тяжелой бактериальной пневмонии. Для терминальной стадии характерно развитие тяжелых осложнений. В первую очередь это инфекционно-воспалительные процессы с локализацией в различных органах и системах. Тяжелая генерализованная инфекция часто является причиной смерти больных ХЛЛ. Течение ХЛЛ могут осложнять пневмококковая, стрептококковая пневмония, герпетическая инфекция и др. Возможны инфекционные поражения не только легких, но и мочевыводящих путей, кожи. Развитию инфекционно-воспалительных процессов при ХЛЛ способствуют нарушения иммунной системы, гипогаммаглобулинемия.

Герпетическая инфекция может осложнить течение ХЛЛ на любой стадии, но особенно в терминальной фазе заболевания. Чаще это опоясывающий лишай, у многих больных вирус герпеса может вызвать генерализованное поражение кожи, слизистых оболочек полости рта, ЖКТ, мочеполовой системы.

Одним из грозных клинических признаков терминальной фазы ХЛЛ является тяжелая почечная недостаточность. Она обусловлена инфильтрацией почечной ткани лейкозными клетками и проявляется развитием олигоанурии со значительным повышением в крови содержания мочевины, креатинина, остаточного азота. Тяжелая почечная недостаточность может послужить причиной смерти больных ХЛЛ.

В терминальной фазе ХЛЛ возможно развитие нейрорлейкемии в связи с интенсивной инфильтрацией мозговых оболочек молодыми лимфоцитами. Клиническая картина нейрорлейкемии при ХЛЛ соответствует таковой при остром лейкозе и проявляется сильными головными болями, рвотой, развитием менингеального синдрома, парезов черепномозговых нервов, периферическими параличами. Лейкозная инфильтрация корешков

спинномозговых нервов сопровождается интенсивными «корешковыми» болями.

В терминальной фазе в связи с лимфоидной инфильтрацией могут развиваться тяжелая кардиопатия, приводящая к недостаточности кровообращения, поражение легких с симптоматикой выраженной дыхательной недостаточности, экссудативный плеврит (его необходимо дифференцировать с экссудативными плевритом туберкулезного генеза).

Характерным признаком терминальной стадии ХЛЛ является выраженная анемия. Она обусловлена сокращением красного кровяного ростка в связи с лимфоидной инфильтрацией костного мозга, интоксикацией и аутоиммунными механизмами. Характерны также тромбоцитопения и усиление явлений геморрагического диатеза.

У некоторых больных в терминальной стадии развивается бластный криз, но чаще наблюдается трансформация в другие лимфопролиферативные заболевания. В терминальном периоде ХЛЛ отмечается значительное прогрессирующее увеличение лимфатических узлов и селезенки. Обычно это свидетельствует о трансформации ХЛЛ в злокачественные лимфопролиферативные заболевания. Известно, что ХЛЛ может трансформироваться в синдром Рихтера, в пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, плазматочный лейкоз, миеломную болезнь.

Синдром Рихтера

Синдром (трансформация) Рихтера – это переход ХЛЛ в диффузную, агрессивную крупноклеточную иммунобластную лимфому, состоящую из крупных В-лимфоцитов. Описан в 1928 г. Наблюдается у 3 – 10% больных с прогрессирующей формой ХЛЛ. В развитии этого синдрома большая роль принадлежит мутации гена p53. Основными клиническими признаками синдрома Рихтера являются (Robertson и соавт., 1993; Османов Д.Ш., 2007):

- прогрессирующее увеличение лимфатических узлов, они приобретают каменную плотность, инфильтрируют и сдавливают соседние ткани, в том числе и лимфатические пути, что вызывает появление болей и отека; у многих больных развивается ретроперитонеальная лимфаденопатия (рис. 6, см. цветную вкладку);

- повышение температуры тела;

- уменьшение массы тела;

- увеличение степени гепатомегалии;

- развитие массивной спленомегалии;

- появление неврологической симптоматики вследствие вовлечения в патологический процесс ЦНС;

- клинические признаки выраженной инфильтрации опухолевыми клетками других органов – желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), легких, почек;

- высокий уровень в сыворотке крови лактатдегидрогеназы и моноклоновая гаммапатия (выявляется при электрофорезе белков).

Диагноз рихтеровской трансформации уточняется биопсией лимфатических узлов. Характерным является наличие в биоптатах больших иммунобластных клеток, которые имеют выраженную базофильную цитоплазму и ядро неправильной формы с нуклеолами. В костном мозге обнаруживается инфильтрация этими незрелыми клетками, которые могут вызывать очаги остеолита.

Продолжительность жизни больных с синдромом Рихтера составляет около 6-12 месяцев (Османов Д.Ш., 2007).

Трансформация в пролимфоцитарный лейкоз

Приблизительно у 15% больных В – клеточным хроническим лимфолейкозом в процессе опухолевой прогрессии кроме малых лимфоцитов в периферической крови могут появляться пролимфоциты, количество которых может достигать от 10 до 90 %. Это свидетельствует о трансформации ХЛЛ в пролимфоцитарный лейкоз. Клиническая картина при этом в целом соответствует клинической картине ХЛЛ, но отличительным признаком является прогрессирующая, очень выраженная спленомегалия. У некоторых больных обнаруживается транслокация t (6;12). Больные ХЛЛ с трансформацией в пролимфоцитарный лейкоз значительно хуже реагируют на проводимую химиотерапию, у них сокращается продолжительность жизни. По данным Chan и соавт. (1986), после трансформации продолжительность жизни больных ХЛЛ составляет 9 месяцев.

Трансформация в острый лейкоз

Очень редко, приблизительно в 2% случаев, наступает трансформация ХЛЛ в острый лимфобластный лейкоз. Установлено, что при этом лейкозный клон происходит из того же клона В – клеточной направленности, что и при ХЛЛ. Бластная трансформация ассоциируется с увеличением экспрессии гена с-МУС и генов, отвечающих за синтез иммуноглобулинов. Лейкемические бластные клетки экспрессируют терминальную дезоксирибонуклеотидтрансферазу (ТdT), высокий уровень поверхностного иммуноглобулина и главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR). Клинические проявления заболевания соответствуют клинике острого лимфобластного лейкоза.

В редких случаях наблюдается трансформация ХЛЛ во множественную миелому. При этом предполагается существование отдельного патологического клона плазматических клеток в костном мозге.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинический анализ крови

Отмечается лейкоцитоз различной степени выраженности, обычно количество лейкоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$ и может достигать даже $1000 \times 10^9/\text{л}$ и более. Самым характерным признаком ХЛЛ является значительное увеличение количества лимфоцитов в периферической крови. О наличии хронического лимфолейкоза достоверно свидетельствует количество лимфоцитов $10 \times 10^9/\text{л}$ и больше, заподозрить это заболевание можно, если количество лимфоцитов в крови больше, чем $5 \times 10^9/\text{л}$ (у здоровых лиц оно не превышает $3,5 \times 10^9/\text{л}$). У некоторых больных количество лимфоцитов может достигать величины $100 \times 10^9/\text{л}$ (100 000 в 1 мкл) и даже более. В лейкоцитарной формуле лимфоциты среди всех других лейкоцитов составляют 80-90%. У большинства больных ХЛЛ лимфоциты представлены достаточно зрелыми малыми лимфоцитами, практически не отличающимися от нормальных клеток. При доброкачественной форме опухолевые лимфоциты имеют размеры 10-12 мкм, форма их округлая или овальная. Ядро округлое или овальное, расположено несколько эксцентрично. Хроматин гомогенный, разделен светлыми бороздами, цитоплазма неширокая, светло-голубая.

У небольшого количества пациентов в периферической крови могут определяться менее зрелые лимфоциты больших размеров, ядро которых более гомогенно и не имеет глыбчатости хроматина зрелого лимфоцита, а ободок цитоплазмы более широкий и может иметь перинуклеарное просветление. Нередко встречаются также клетки Ридера – лимфоциты, имеющие почкообразное или двудольчатое ядро. Характерным признаком ХЛЛ является также наличие клеток Боткина-Гумпрехта – полуразрушенных ядер лимфоцитов. Эти клетки лейколиза представляют собой артефакт, они образуются в процессе приготовления мазка периферической крови.

По мере прогрессирования хронического лимфолейкоза в периферической крови могут появляться едичные пролимфоциты и даже лимфобласты. Большое количество пролимфоцитов характерно для пролимфоцитарного варианта ХЛЛ, а выраженная бластемия наблюдается в терминальном периоде при развитии бластного криза.

А.И.Воробьев, А.М. Кременецкая, Д.В. Харaziшвили (2000) указывают, что при прогрессирующей форме ХЛЛ цитологическая характеристика лимфоцитов следующая: хроматин конденсированный, темные зоны перемежаются со светлыми – «горы и долины географической карты».

Примерно у 50% больных ХЛЛ обнаруживается нормохромная нормоцитарная анемия, количество ретикулоцитов при этом может быть нормальным или повышенным. Степень выраженности анемии различна, в

определенной мере может зависеть от длительности болезни, но эта связь прослеживается не всегда. Основные причины анемии следующие:

- лейкозная инфильтрация костного мозга и, соответственно, сокращение красного кровяного ростка. Этот фактор анемии обычно развивается через 3 – 7 лет от начала заболевания, при этом обычно присутствуют признаки гемолиза, и одновременно наблюдаются гиперлейкоцитоз и тромбоцитопения;

- появление антител класса Ig G к эритроцитам (аутоиммунная гемолитическая анемия). По различным данным, аутоиммунный гемолиз является причиной развития анемии у 8-20% больных ХЛЛ. Антитела к эритроцитам могут быть выявлены с помощью реакции Кумбса. Кроме того, в пользу аутоиммунного характера анемии свидетельствует также быстрый положительный эффект лечения оптимальными дозами глюкокортикоидных препаратов. Гемолитическая анемия сопровождается неконъюгированной гипербилирубинемией и ретикулоцитозом;

- повышенное разрушение эритроцитов в селезенке. Этот вид анемии характерен для больных ХЛЛ со значительным увеличением селезенки, обусловлен нарушением в ней микроциркуляции. Обычно при этом виде анемии отмечается укорочение продолжительности жизни эритроцитов (применяется радиологический метод с использованием Cr^{51}). В пользу такого генеза анемии свидетельствует положительный эффект спленэктомии.

Довольно часто при ХЛЛ развивается *тромбоцитопения*. Как правило, она обнаруживается при длительном существовании заболевания. Тромбоцитопения обусловлена прогрессированием лейкозного процесса, инфильтрацией костного мозга лейкозными клетками и, соответственно, сокращением мегакариоцитарного ростка, а также появлением аутоантител против тромбоцитов. Аутоиммунный характер тромбоцитопении подтверждается положительным терапевтическим эффектом глюкокортикоидных препаратов. В развитии тромбоцитопении играет роль и повышенное разрушение тромбоцитов в селезенке. Заметных морфологических нарушений тромбоцитов нет.

Характерно также увеличение СОЭ.

Миелограмма.

В стерильном пунктате наблюдается выраженная лимфоидная инфильтрация. Лимфоциты составляют более 30% (иногда 50-60% и даже больше) от общего количества миелокариоцитов. Наряду с этим отмечается значительное уменьшение количества клеток гранулоцитарного ряда. В тяжелых случаях заболевания можно видеть почти тотальную лимфатическую метаплазию костного мозга. При непродолжительном и нетяжелом течении ХЛЛ может наблюдаться небольшая степень лимфоидной инфильтрации костного мозга. Следует заметить, что при наличии убедительных

тельных клинических данных в пользу ХЛЛ и соответствующего анализа периферической крови необходимости в стерильной пункции нет.

Исследование трепанобиоптата костного мозга.

Приблизительно у 1/3 больных ХЛЛ определяется диффузная лимфоидная инфильтрация костного мозга, обычно такая картина наблюдается на ранней стадии развития заболевания и ассоциируется с лучшим прогнозом. У 10% больных отмечается нодулярная лимфоидная инфильтрация, а у 25% - нодулярно-диффузная (эти варианты тоже характеризуются сравнительно благоприятным прогнозом). У 1/4 больных наблюдается экстенсивное замещение костного мозга лимфоцитами, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Объем жировой ткани в костном мозге значительно уменьшен.

Операционная биопсия лимфатического узла

Биопсия лимфатического узла обычно проводится с дифференциально-диагностической целью, так как в типичных случаях ХЛЛ необходимости в ней нет. Гистологический рисунок лимфоузла при ХЛЛ стерт за счет монотонной инфильтрации его ткани малыми лимфоцитами с примесью небольшого количества лимфобластов и пролимфоцитов. Митозы практически отсутствуют. При агрессивном течении заболевания капсула лимфоузла может быть инфильтрирована.

Имунофенотипирование лимфоцитов, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования.

Чрезвычайно большое значение для диагностики и дифференциального диагноза имеет определение иммунофенотипа. Характерный иммунофенотип при В-клеточном ХЛЛ: CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD23+, CD43+, CD11c⁺, CD10-, циклин D1-. Как правило, негативны FMC7 и CD79b.

При проведении иммунофенотипирования рекомендуется оценивать экспрессию CD38, ZAP-70 и CD52. Экспрессия CD38 и/или ZAP-70 коррелирует с выявлением «u-CLL» и служит плохим прогностическим признаком. Маркер CD52 – «мишень» для лечения моноклональным анти-CD52 антителом (Campath-1).

При рутинном цитогенетическом исследовании изменение кариотипа обнаруживаются более чем у 50% больных ХЛЛ, при FISH-анализе – у 80%. К наиболее частым аномалиям относятся трисомия хромосомы 12 (20% случаев), делеция хромосом 11q (20%), 13q и 14q (50%), 6q21 (5%) или 17p13 (локус 53-10% случаев). При изменениях кариотипа, особенно множественных, прогноз заболевания ухудшается.

Выявлены ассоциации между хромосомными транслокациями и онкогенами, имеющими значение в лейкозогенезе: t(11\$14)- с BCL-1(следует отметить, что гиперэкспрессия BCL-1 чаще наблюдается при лимфоме мантийной зоны); t(14\$18) – с BCL-2 (экспрессия гена BCL-2, который препятствует развитию апоптоза, нарастает по мере прогрессирования ХЛЛ). Как уже отмечалось, мутация гена p53, которая выявляется у 10% пациентов, имеет неблагоприятное прогностическое значение.

Хромосомные мутации обнаруживаются более чем в 80 % случаев ХЛЛ и часто являются индикатором прогноза заболевания: del13q14 выявляется в 60 % случаев, прогноз благоприятный; трисомия по хромосоме 12 определяется в 15 % случаев, прогноз благоприятный; del11q обнаруживается в 10 % случаев и может ассоциироваться с резистентностью к алкилирующим химиопрепаратам; del17p13 выявляется в 7 % случаев, прогноз неблагоприятный, клоны часто бывают устойчивы к стандартным схемам химиотерапии с использованием алкилирующих препаратов и/или аналогов пурина; del6q21 характеризуется неблагоприятным прогнозом

Пункция селезенки.

Это исследование выполняется очень редко с дифференциально-диагностической целью, главным образом при доминировании в клинической картине спленомегалии. Цитограмма селезенки при ХЛЛ характеризуется значительным увеличением количества лимфоцитов и пролимфоцитов. Количество лимфоцитов в пунктате колеблется между 90 и 98%. «Именно эта отличительная особенность может служить важным признаком, на котором основана диагностика «алейкемического лимфолейкоза» (М.Г.Абрамов,1974). Отмечается также увеличение количества бластов.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Диагноз В-клеточного ХЛЛ правомочен при наличии следующих признаков: 1) абсолютный лимфоцитоз периферической крови более $10 \times 10^9/\text{л}$; 2) при световой микроскопии лимфоциты имеют нормальную морфологию (меньше 10% атипичных лимфоцитов); 3) характерный иммунофенотип (см выше); 4) лимфоцитарная инфильтрация костного мозга (более 30% лимфоцитов при исследовании миелограммы, лимфоидная метаплазия костного мозга в трепанобиоптате).

Наиболее распространены две классификации ХЛЛ, представленные в таблицах 1 и 2. Основным достоинством данных классификаций является введение прогнозируемой медианы выживаемости, что позволяет оптимизировать лечебную тактику.

Таблица 1

Классификация хронического лимфолейкоза (K.Rai et al., 1975)

| степень риска | стадия | характеристика | медиана выживаемости (годы) |
|--------------------|--------|--|-----------------------------|
| Низкий риск | 0 | Изолированный лимфоцитоз периферической крови | более 15 |
| | I | Лимфоцитоз + лимфаденопатия | 9 |
| Промежуточный риск | II | Лимфоцитоз + спленомегалия и/или гепатомегалия независимо от увеличения лимфатических узлов | 5 |
| Высокий риск | III | Лимфоцитоз + анемия (гемоглобин <110 г/л) независимо от увеличения лимфатических узлов | 2 |
| | IV | Лимфоцитоз + тромбоцитопения (тромбоциты <100 x 10 ⁹ /л) независимо от увеличения лимфатических узлов | 2 |

Таблица 2

Классификация хронического лимфолейкоза (J.Vinet et al., 1981)

| стадия | Характеристика | Медиана выживаемости (годы) |
|--------|--|-----------------------------|
| A | Лимфоцитоз периферической крови >15 x 10 ⁹ /л Лимфоцитоз > 40% в костном мозге Отсутствие анемии и тромбоцитопении Вовлечение менее 3 лимфатических областей | Такая же, как и в популяции |
| B | Стадия A + вовлечение более 3 лимфатических областей, включая печень и селезенку | 7 |
| C | Анемия (гемоглобин <110 г/л у мужчин и <100 г/л у женщин) или тромбоцитопения (тромбоциты <100 x 10 ⁹ /л) | 2 |

ГЛАВА 3. ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Осложнения ХЛЛ разделяют на две группы: аутоиммунные и инфекционные.

АУТОИММУННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Аутоиммунные осложнения составляют самостоятельную и значительную проблему в терапии хронического лейкоза (ХЛЛ). Наиболее частыми из аутоиммунных нарушений при этом заболевании являются аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), аутоиммунная тромбоцитопения, чаще называемая идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), и парциальная красно-клеточная аплазия (ПККА). Эти осложнения при ХЛЛ возникают значительно чаще, чем при других лимфопролиферативных заболеваниях.

По данным С. Engelfriet и соавт., ХЛЛ занимает первое место среди заболеваний, при которых развивается самое частое из аутоиммунных осложнений – АИГА. На втором месте по частоте гемолитической анемии в этом ряду стоит системная красная волчанка, при которой АИГА встречается в 2 раза реже чем при ХЛЛ. Частота АИГА при ХЛЛ в 8 раз превышает таковую при неходжкинских лимфомах. АИГА наблюдается, по данным разных авторов, у 10 – 35% больных ХЛЛ (Волкова М.А., 2007). Аутоиммунные осложнения могут развиваться в любом периоде болезни. Описаны случаи, когда аутоиммунный гемолиз был самым ранним симптомом лимфолейкоза и появлялся задолго первых очевидных признаков болезни. Чаще, однако, АИГА возникает у больных с выраженной клинико-гематологической картиной ХЛЛ. Гемолитическая анемия может развиваться у больных, как с нормальными, так и со значительно сниженными показателями гуморального иммунитета. Аутоиммунный гемолиз при хроническом лимфолейкозе описан у больных с почти полной агаммаглобулинемией (Волкова М.А., 1979).

В наблюдениях разных авторов частота АИГА различается очень значительно. F. Mauro и соавт., проанализировав течение ХЛЛ у 1203 больных за 10 лет наблюдения, отметили ее у 4,3% больных. В то же время в наблюдениях L. Diehl и L. Ketchum АИГА диагностирована на протяжении заболевания у 11% больных.

В настоящее время нет единого взгляда на патогенез гемолитической анемии при хроническом лимфолейкозе. Ее возникновение может быть объяснено появлением патологических клонов лимфоцитов, не различающих «свои» и чужие антигены (АГ), выработкой антител (АТ) к собственным эритроцитам в результате нарушения соотношения или кооперации Т- и В-лимфоцитов и, наконец, изменением антигенной структуры нормаль-

ных клеток крови под влиянием внешних воздействий, например, инфекции. Возможно, в наступлении гемолиза при ХЛЛ играют определенную роль все указанные факторы (Волкова М.А., 1979, 2007).

Радиоизотопным методом удалось определить, что при хроническом лимфолейкозе значительная часть эритроцитов длительно находится в селезенке (независимо от размеров органа) и подвергается более быстрому, чем в норме, разрушению. Этот фактор (механический гемолиз) может иметь определенное значение в патогенезе анемии, однако основная роль принадлежит иммунным процессам. Это подтверждает обнаружение АТ к эритроцитам в большинстве случаев гемолитической анемии при хроническом лимфолейкозе. Как правило, выявляются АТ к эритроцитам периферической крови, иногда происходит выработка АТ к эритроцитам костного мозга. АТ чаще всего относят к классу IgG, реже - IgA, совсем редко – к IgM.

Аутоиммунный гемолиз может носить характер острого и бурно развившегося гемолитического криза, сопровождаясь повышением температуры до субфебрильных, а иногда и до высоких цифр (38,5-39⁰С), появлением желтушного окрашивания кожи, слизистых и склер, темной окраски мочи. Быстро снижается число эритроцитов и содержание гемоглобина.

Острое развитие анемии является причиной тяжелого состояния больных, появления сильной слабости, одышки, тахикардии, а в наиболее тяжелых случаях анемической комы. Нередко аутоиммунный гемолиз развивается постепенно, а анемия выражена не так значительно, как у больных с острым гемолитическим кризом: содержание гемоглобина уменьшается до 70-90 г/л, число эритроцитов до $2,2-2,5 \times 10^{12}/л$. В таких случаях больные жалуются на постепенное ухудшение состояния: нарастание слабости, быстрой утомляемости, одышки при физической нагрузке.

Развитие гемолиза чаще всего не удается связать с какими-либо провоцирующими моментами, однако иногда отмечается связь с острыми инфекционными заболеваниями (бронхит, пневмония). При остром гемолитическом кризе обычно повышается содержание непрямого билирубина в сыворотке крови. В то же время костный мозг больных ХЛЛ, как правило, не отвечает резким раздражениям красного ростка, увеличение числа ретикулоцитов до 150-200‰, характерное для гемолитической анемии, при ХЛЛ наблюдается крайне редко (Волкова М.А., 1979, 2007). Проба Кумбса не всегда положительна даже в случаях бурного гемолиза. Отрицательные результаты объясняются небольшим количеством антител на поверхности эритроцитов у многих больных с гемолитической анемией при ХЛЛ. В этих случаях наличие антител, как правило, удается установить с помощью агрегат-гемагглютинационной пробы, которая в 100-200 раз чувствительней пробы Кумбса, т.е. обнаруживает количество антител в 100 – 200 раз меньшее, чем может выявить проба Кумбса (Волкова М.А., 1979, 2007). Таким образом, отрицательный результат пробы Кумбса не исключает гемолиза.

ПККА встречается реже, чем АИГА. Описаны случаи ПККА при лимфоме Ходжкина и неходжскинских лимфомах, хроническом гепатите, тимоме, различных вирусных инфекциях, особенно при инфекции, вызванной парвовирусом В12, но так же, как и АИГА, наиболее часто она развивается при ХЛЛ. В отличие от АИГА, ПККА никогда не сопровождается ретикулоцитозом. Для ПККА характерна тяжелая анемия со снижением гематокрита иногда до 25-20%, снижением количества ретикулоцитов крови и почти полным или полным отсутствием эритрокариоцитов в костно-мозговом пунктате. Проба Кубса обычно бывает отрицательной, уровень ЛДГ сыворотки – нормальным. Частота ПККА неодинакова в различных исследованиях. По данным G. Chikappa и соавт., частота ПККА при ХЛЛ составляет 6%, в то время как по данным T. Hamblin, длительно наблюдавшего 800 больных ХЛЛ, - лишь 1%.

Иммунная тромбоцитопения (ИТП), по данным большинства авторов, при ХЛЛ встречается у 2—3% больных. Возможно, ее истинная частота больше, так как диагноз ИТП обычно ставится лишь при изолированной тромбоцитопении, в то время как при ХЛЛ она часто сочетается с АИГА. Так, в наблюдениях М.А. Волковой (2007), среди 289 больных было 17 с аутоиммунной тромбоцитопенией, причем у 15 из них значительное (до $50-30 \times 10^9/\text{л}$) быстрое снижение количества тромбоцитов совпало с развитием острой АИГА. Лишь у 2 больных тромбоцитопения была изолированной.

В настоящее время диагноз ИТП считается доказанным при обнаружении на мембране тромбоцитов антитромбоцитарных антител, однако этот тест до сих пор не считается достаточно надежным. В то же время быстрое снижение количества тромбоцитов одновременно с развитием АИГА позволяет с очень большой степенью вероятности предполагать аутоиммунный характер тромбоцитопении независимо от результатов определения уровня антитромбоцитарных антител. Это подтверждается и данными о том, что у 1/3 больных ХЛЛ с ИТП оказывается положительной прямая проба Кумбса.

ИТП при ХЛЛ может характеризоваться лишь незначительным снижением количества тромбоцитов крови без каких-либо клинических симптомов. Однако нередко количество тромбоцитов быстро снижается до $20 - 30 \times 10^9/\text{л}$ и даже до единичных в поле зрения. В этих случаях, как правило, имеются признаки геморрагического диатеза в виде кожных геморрагий, десневых и носовых кровотечений.

Выраженность клинических проявлений геморрагического диатеза не всегда соответствует степени тромбоцитопении: встречаются пациенты без каких-либо признаков геморрагического диатеза при количестве тромбоцитов $20-30 \times 10^9/\text{л}$ и пациенты с кровоточивостью слизистых и множественными экхимозами на коже при количестве тромбоцитов $35-45 \times 10^9/\text{л}$ (Волкова М.А., 1979).

Следует подчеркнуть, что ИТП представляет большую опасность, чем АИГА из-за нередко возникающих опасных для жизни кровотечений или кровоизлияний в головной мозг, становящихся причиной летального исхода.

Развитие аутоиммунных осложнений возможно в любом периоде болезни. Под наблюдением практически каждого гематолога находятся пациенты, у которых ХЛЛ впервые был диагностирован в связи с развитием аутоиммунных осложнений. Однако так же, как и инфекции, аутоиммунные осложнения значительно чаще возникают у больных в поздних стадиях ХЛЛ с развернутой клинико-гематологической картиной и при прогрессировании заболевания. В наших наблюдениях у 90% больных с аутоиммунной анемией и тромбоцитопенией имелись выраженные проявления ХЛЛ и отмечалось его прогрессирование.

Отмеченное некоторыми авторами увеличение частоты АИГА и ИТП после лечения флударабином, значительно и надолго подавляющим функцию CD4+ - фракции Т-лимфоцитов, позволило предположить, что причиной развития аутоиммунных конфликтов является нарушение соотношения фракций Т-лимфоцитов, приводящее к недостаточной супрессии аутореактивных В-лимфоцитов. Возможно, указанный механизм действительно играет определенную роль в развитии аутоиммунных процессов после лечения флударабином. Однако повышенная частота аутоиммунных осложнений при ХЛЛ была известна задолго до появления флударабина в гематологии качестве лечебного препарата. Кроме того, не все отмечают большую частоту АИГА среди больных, леченных флударабином, по сравнению с ее частотой у получавших хлорамбуцил и преднизолон. Так, в наблюдениях J. Byrd и соавт., F. Di Raimondo и соавт., H. Mynt и соавт. АИГА развилась у 11 – 22% больных, получавших флударабин. В то же время F. Мауго и соавт. диагностировали АИГА только у 2,5% больных, получавших флударабин, и эта частота не превышала частоту АИГА у больных, леченных хлорамбуцилом и преднизолоном. В этой работе на основе длительных наблюдений большого числа больных был подтвержден ранее известный факт: АИГА после лечения флударабином чаще развивается у пожилых больных и у больных, имевших эпизоды аутоиммунного гемолиза до лечения флударабином.

ИТП после лечения флударабином развивается очень редко, поэтому до сих пор в литературе описываются лишь отдельные наблюдения.

В лечении больных с аутоиммунными осложнениями основную роль среди лекарственных препаратов играют стероидные гормоны. При медленном развитии гемолитического криза для прекращения гемолиза, как правило, достаточно назначения 40 - 50 мг преднизолона в сутки. В этих случаях при отсутствии угрожающей и нарастающей анемии (гемоглобин не ниже 80-90г/л) лечение можно проводить амбулаторно. При острых гемолитических кризах указанные дозы кортикостероидных гормонов нередко оказываются недостаточными, и приходится прибегать к назначе-

нию преднизолона в дозе 1 – 2 мг/кг массы тела в сутки, а иногда и к наиболее высоким дозам. Подчас врачи стремятся назначить кортикостероидные гормоны парентерально, рассчитывая на их более быстрое действие при таком способе введения, однако следует помнить, что эффективность кортикостероидных гормонов наибольшая при пероральном приеме. В случае необходимости перевода пациента с таблетированной формы преднизолона на внутримышечное введение доза увеличивается вдвое, а на внутривенное введение – в 3 – 4 раза.

Больные с острыми гемолитическими кризами должны лечиться в стационаре в связи с тяжелым состоянием и необходимостью ежедневного контроля за содержанием гемоглобина и числом эритроцитов. При глубокой быстро развившейся анемии возникает необходимость в переливании эритроцитсодержащих сред. В связи с наличием антител к эритроцитам в сыворотке больных с аутоиммунной гемолитической анемией перелитые эритроциты также могут подвергнуться гемолизу. Поэтому при отсутствии жизненных показаний от гемотрансфузий следует воздержаться. Показания к переливанию эритроцитов у больных с аутоиммунными процессами должны определяться не лабораторными данными, а клиническими симптомами. Необходимость в переливании возникает при наличии одышки, тахикардии, заторможенности, головокружения при вставании, появлении болей в области сердца, особенно у пожилых людей. В тех случаях, когда быстрое развитие глубокой анемии вызывает гипоксию мозга и сердца, необходимо переливать отмытые эритроциты или эритроцитарную взвесь фильтрованную (очищенную от лейкоцитов и тромбоцитов), индивидуально подобранные на основании непрямой пробы Кумбса или агрегат-гемагглютинационной пробы.

Первым признаком прекращения гемолиза при эффективной кортикостероидной терапии является нормализация температуры. Через 2-3 дня прекращается падение гемоглобина и улучшается состояние больного. Через несколько дней показатели красной крови улучшаются, уменьшается интенсивность желтухи. При стойком прекращении гемолиза, которое подтверждается прогрессирующим увеличением содержания гемоглобина и числа эритроцитов, можно начинать снижение дозы преднизолона. Это следует делать очень осторожно и постепенно: вначале с больших доз (80-100 мг в сутки) можно снижать на 5 мг каждые 2 дня, затем, начиная с доз 30-40 мг, по 2,5 мг (1/2 таблетки) каждые 3-5 дней, при дозе 10-15 мг – еще медленней - по 1/4 таблетки в неделю. Ни при одном заболевании не требуется такой постепенности в отмене кортикостероидных гормонов как при аутоиммунным процессах. Одновременная отмена или быстрое снижение дозы преднизолона могут привести к возобновлению гемолиза, иногда в более острой форме, чем прежде.

При лечении ПККА дозы кортикостероидных гормонов всегда должны быть высокими — не менее 1 – 2 мг/кг массы тела. Эти дозы приходится применять длительно. Обычно спустя 2 – 3 нед от начала лечения

отмечается увеличение числа ретикулоцитов, но увеличение, а тем более нормализация, уровня гемоглобина и числа эритроцитов наблюдается лишь через 2 – 3 мес.

Иногда в лечении аутоиммунных осложнений эффект дает внутривенное введение IgG по 0,4 г/кг массы тела в течение 5 сут подряд. Результат оказывается положительным примерно у 40% больных, в том числе и при рецидивах. Положительное действие IgG основано на связывании вводимыми антителами Fc-рецептора моноцитов и тем самым блокировании реализации иммунной реакции с антиэритроцитарными антителами.

Часто успешным оказывается применение циклоспорина А по 5 – 8 мг/кг под периодическим контролем его содержания в сыворотке, которое не должно превышать 200 мг/л.

При неэффективности указанных средств до недавнего времени применялась спленэктомия. Ее эффект, по данным разных авторов, составляет от 57 до 100%, однако у ряда больных с течением времени развиваются рецидивы. Послеоперационная смертность, по данным разных клиник, колеблется от 0 до 10%.

В последние годы появляется все больше сообщений об успешном лечении аутоиммунных осложнений при ХЛЛ ритуксимабом (Мабтерой). При применении ритуксимаба во многих случаях не только уменьшаются или исчезают проявления аутоиммунного конфликта, но одновременно достигается уменьшение степени лимфоидной инфильтрации костного мозга, снижается количество лейкоцитов и содержание лимфоцитов в крови, сокращаются размеры лимфоузлов и селезенки.

Эффективность ритуксимаба при аутоиммунных конфликтах у больных ХЛЛ является очень ценным качеством препарата, поскольку избавляет больных от осложнений, почти неизбежных при длительной терапии кортикостероидными гормонами. Для уточнения механизма лечебного эффекта ритуксимаба в каждом случае необходимо определение антиэритроцитарных и антитромбоцитарных антител у каждого больного с анемией и тромбоцитопенией. Для оценки истинной эффективности ритуксимаба в лечении аутоиммунных конфликтов при ХЛЛ необходимо большее количество наблюдений. Ритуксимаб является химерным антителом направленного специфического действия против антигена CD20, который присутствует на поверхности всех В-клеток. Рекомендованный режим введения препарата – 4 – 8 инфузий в дозе 375 мг/м² один раз в неделю.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Проблема инфекционных осложнений ни при одном из гемобластозов не имеет такого самостоятельного и решающего значения, как при ХЛЛ. При современной цитостатической терапии, позволяющей в значительной степени контролировать опухолевый рост, успех в лечении ХЛЛ нередко определяется возможностями борьбы с инфекционными осложне-

ниями. Инфекционные осложнения встречаются на протяжении болезни у 75-80% больных хроническим лимфолейкозом, в 70-75% они являются непосредственной причиной смерти (Войцеховский В.В., Ландышев А.А., Григоренко А.А., 2010). Резкое снижение способности к антителообразованию ведет к тому, что бактериальные инфекции часто принимают затяжное течение, трудно поддаются терапии и могут явиться причиной смерти больных, у которых нет прогрессирующего роста опухоли, нет признаков нарастающего увеличения массы лейкоэмических клеток.

Наиболее часто возникают заболевания дыхательных путей: пневмонии, трахеиты, бронхиты, плевриты. По данным различных авторов, на их долю приходится от 50 до 80% всех инфекционных осложнений при хроническом лимфолейкозе (Воробев А.И. и соавт., 2003; Волкова М.А., 1979, 2007). Пневмонии являются наиболее частым и серьезным бронхолегочным осложнением лимфолейкоза. Поэтому особенности течения пневмоний при этом гемобластозе будут подробно рассмотрены в соответствующем разделе.

На втором месте по частоте стоят воспалительные и нагноительные поражения кожного покрова – рожистое поражение, фурункулез, пиодермия, на третьем – herpes zoster (Волкова М.А., 1979, 2007; Войцеховский В.В. и соавт., 2012). Нередко имеется сочетание 2-3 инфекционных очагов.

Если возникшие инфекционные очаги не удается быстро ликвидировать, нередко наблюдается тенденция к распространению процесса: вслед за абсцессом мягких тканей, возникшим на месте инъекции, развивается нагноение лимфатического узла, затем – абсцессы подкожной клетчатки, пиодермия, т.е. картина септикопиемии, к которой, как правило, присоединяется тяжелая пневмония.

Иногда причиной неясной лихорадки при хроническом лимфолейкозе оказывается инфекция мочевыводящих путей. У ряда больных осадок мочи при этом скудный, пиурии не определяется, дизурических расстройств нет, однако путем бактериологического исследования в моче обнаруживается огромное количество бактерий, а проведение соответствующей терапии приводит к нормализации температуры (Волкова М.А., 1979, 2007). В этой связи в случаях неясной лихорадки у больных хроническим лимфолейкозом желательнее сделать посев мочи, а при невозможности исследования – провести пробный курс лечения инфекции мочевых путей.

Течение herpes zoster у большинства больных хроническим лимфолейкозом также тяжелое. Заболевание, как правило, начинается остро, сопровождается сильными болями и повышением температуры до 37,5-38,5°C. Температурная реакция наиболее выражена в первые 3-4 дня. Боли нередко возникают за несколько дней до появления кожных элементов и сохраняются в течение недель, а иногда и месяцев после их исчезновения. У большинства больных поражение локализуется на коже туловища и конечностей, а у некоторых одновременно и на лице. Распространенность поражения разнообразная – от одностороннего, характеризующегося появ-

лением всего нескольких кожных элементов, до множественных пузырьков, почти сплошь покрывающих туловище, лицо и конечности. У значительной части больных отмечается буллезная форма herpes zoster, размеры пузырей могут достигать 15-20 см в диаметре (Волкова М.А., 1979). Мелкие пузырьки в большинстве случаев быстро покрываются плотной корочкой, крупные чаще вскрываются, образуя большие открытые участки, нередко с признаками присоединения вторичной инфекции.

Лечение инфекционных осложнений при хроническом лимфолейкозе представляет трудную задачу, в связи с резко сниженной способностью организма больного к антителообразованию в ответ на воздействие микробного антигена.

Лечение herpes zoster до последних десятилетий прошлого столетия было симптоматическим: обезболивающие средства, смазывание высыпаний раствором перманганата калия, в более позднем периоде для лечения невритов – применение витаминов В1 и В12. Иногда обезболивающее действие оказывал интерферон в виде мазей или примочек.

В конце 60х годов было обнаружено, что цитозин-арабинозид подавляет развитие и распространение вируса оспы. Поскольку вирус, вызывающий herpes zoster, близок к оспенному, препарат был применен для лечения больных с herpes zoster (Kwaan et al., 1969). Лечение цитозин-арабинозидом дает быстрый эффект у подавляющего большинства больных: новые высыпания не появляются, старые начинают быстро засыхать, боли обычно прекращаются уже после разового введения препарата. Цитозин-арабинозид вводят в разовой дозе 100 мг капельно в течение 2-3 ч 2-3 дня подряд. Внутривенное введение может быть заменено подкожным, по 50 мг 2 раза в сутки. При применении цитозин-арабинозида эффект достигается только в тех случаях, когда лечение начато в течение первых двух суток. Если новых высыпаний нет, а старые уже покрылись корочками, применение препарата бесполезно.

В первые дни от начала развития герпетической инфекции очень эффективен ацикловир (aciclovir, зовиракс, zovirax). Ацикловир является аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанозина, нормального компонента ДНК. Применяется внутривенно-капельно, внутрь, местно. Режим дозирования устанавливается индивидуально, в зависимости от показаний и степени тяжести процесса. Лечение следует начинать как можно раньше, при появлении первых признаков и симптомов заболевания. Внутривенно-капельно (вводят с постоянной скоростью по крайней мере в течение 1 ч) при герпетической инфекции по 5 мг/кг массы тела 3 раза в день (каждые 8 ч) 5 дней; при тяжелых проявлениях по 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 10 дней. Максимальные дозы для взрослых при внутривенном введении — 30 мг/кг или 1,5 г/м²/сут. Внутрь назначают по 0,8 г 5 раз в сутки в течение 7 дней. Наружно: крем или мазь наносят на пораженную поверхность 5 раз в сутки в течение 5–10 дней.

Инфекционные осложнения могут возникнуть в любом периоде хронического лимфолейкоза, в том числе и в начальном, у больных с минимальными признаками болезни. Гораздо чаще, однако, они развиваются у больных с выраженными клинико-гематологическими проявлениями заболевания. В наблюдениях М.А. Волковой (2007) в группе больных с «застывшей», непрогрессирующей формой хронического лимфолейкоза, со слабо выраженными симптомами болезни инфекционные осложнения наблюдались лишь у 10% пациентов; среди больных с умеренно выраженными, но прогрессирующими проявлениями заболевания инфекционными осложнениями страдали 50%; среди больных с выраженной клинико-гематологической картиной хронического лимфолейкоза присоединение инфекций наблюдалось у 80% пациентов.

У больных, получающих лечение амбулаторно, инфекционные осложнения возникают гораздо реже, чем у пациентов стационаров. В стационарах, где концентрируются более тяжелые больные, часто имеющие воспалительные или гнойные процессы, создаются условия для пассирования микробной флоры, в процессе которого повышается ее патогенность и устойчивость к антибиотикам. Поэтому инфекционные осложнения у стационарных больных возникают чаще и протекают, как правило, тяжелей. В то же время поликлиники часто направляют больных ХЛЛ для лечения в стационар не в связи с тяжестью состояния, а потому, что врачи поликлинической сети не имеют опыта амбулаторного лечения этих больных. Нередко пациенты, поступающие в стационар в состоянии полной соматической компенсации, попадая в условия повышенной концентрации микробной флоры и контактируя с больными, имеющими инфекционные осложнения, через несколько дней заболевают пневмонией или рожистым воспалением. Эти факты свидетельствуют в пользу возможно более широкого амбулаторного лечения больных ХЛЛ.

ПОРАЖЕНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Для всех лимфопролиферативных опухолей характерно развитие выраженного вторичного иммунодефицита (Воробьев А.И. и соавт., 2003; Назарова Е.Л., 1997; Нерсисян В.Н. и соавт., 2005; Мамаев Н.Н., Рябов С.И., 2011; Vescio R. et al. 1996). Современная цитостатическая терапия позволяет в значительной степени контролировать опухолевый рост при ХЛЛ. В то же время успех в лечении этих больных часто определяется возможностями профилактики и лечения инфекционных осложнений. Вследствие вторичного иммунодефицита инфекционные осложнения у этих больных очень распространены, часто они являются непосредственной причиной смерти (Агеев А.К., 1983; Логинский В.Е., 1983; Воробьев А.И., и соавт., 2003). Болезни органов дыхания являются наиболее частыми инфекционными осложнениями ХЛЛ (Дагбашян С.С., Кочарян Р.Х.,

Казарян П.А., 2006; Илькович М.М., Кокосова А.Н., Новикова Л.Н., 1984; Смолянская А.З., 1990).

В современной литературе хорошо освещены вопросы диагностики и лечения инфекций бронхолегочной системы у больных гемобластозами. Однако мало выполнено работ, посвященных изучению легочной вентиляции и перфузии у больных ХЛЛ, хотя нарушениями вентиляции и перфузии обусловлены многие особенности возникновения, тяжелого и затяжного течения болезней органов дыхания (Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., 2010)

Хорошо изучены специфические лейкоэмические поражения дыхательной системы у больных ХЛЛ. Считается, что кроме иммунодефицита, важную роль в возникновении болезней органов дыхания (БОД) при ХЛЛ играют лимфоидная инфильтрация легких, бронхов и плевры, гиперплазия лимфоидных фолликулов бронхиального дерева (Волкова М.А., 2007; Воробьев А.И., и соавт., 2003; Илькович М.М., Кокосова А.Н., Новикова Л.Н., 1984). Отмечается, что повышению склонности больных ХЛЛ к инфекциям способствует цитостатическая терапия (Бакиров А.Б., 1996; Войцеховский В.В., и соавт., 2012; Николаев Г.В., Решетов А.В., 2007; Черейская Н.К., 1990). Однако до настоящего времени не изучено влияние специфических лейкоэмических поражений на показатели легочной вентиляции и перфузии. Небольшое количество публикаций посвящено изучению вентиляционной функции легких (ВФЛ) у этих больных методом спирографии (Костенко И.М., 2003; Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., 2010). Однако спирография далеко не всегда регистрирует все нюансы функциональных, особенно селективных, изменений, вследствие интегральной оценки показателей параметров дыхания.

Недостаточно исследованы особенности эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных ХЛЛ, несмотря на то, что система микрогемоциркуляции играет основополагающую роль в развитии и прогрессировании воспалительного процесса в легких и бронхах (Струков А.И., 1983). С применением эхокардиографии исследована функциональная способность левых отделов сердца (Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., 1990; Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. 1992; Бессмельцев С.С. и соавт., 2007; Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., 2010), но недостаточно изучена гемодинамика малого круга кровообращения (МКК) у больных ХЛЛ.

Не изучены морфологические и функциональные изменения диафрагмы у больных этими гемобластозами, несмотря на то, что патология основной дыхательной мышцы оказывает значительное влияние на нарушение вентиляционной функции легких.

Учитывая тот факт, что на фоне современной терапии продолжительность жизни больных ХЛЛ постоянно увеличивается, проблема патологии бронхолегочной системы у них является весьма актуальной.

В связи с вышеизложенным в 2001 – 2010 гг сотрудниками кафедр госпитальной терапии и патологической анатомии Амурской государственной медицинской академии выполнено комплексное изучение морфофункционального состояния бронхолегочной системы у больных ХЛЛ на разных этапах опухолевой прогрессии.

Обследовано 228 больных ХЛЛ, находившихся на учете в гематологическом кабинете Амурской областной консультативной поликлиники. При диагностике В–ХЛЛ использовали данные клинического осмотра, гемограммы, миелограммы, трепанобиоптата подвздошной кости, стандартный иммунофенотип (CD5, CD19, CD20, CD22, CD23).

Классификация J. Vinet (1981) взята за основу при разделении пациентов с ХЛЛ на три группы, поскольку она позволяет проводить стадирование гемобластоза с учетом этапов опухолевой прогрессии.

I группа (48 человек) – больные ХЛЛ в стадии А по классификации J. Vinet. У 39 пациентов ХЛЛ в анализах крови отмечался умеренный лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз, лимфатические узлы всех групп были нормальных размеров. У 9 больных, кроме лейкоцитоза и лимфоцитоза, отмечено увеличение периферических лимфатических узлов (1-2 групп) до 2 см в диаметре, мягкоэластической консистенции; но в течение многих лет у них не отмечалось прогрессирования заболевания. Ни у одного пациента I группы не отмечено спленомегалии, анемии и тромбоцитопении. Таким образом, I группу составили пациенты с доброкачественной формой заболевания. Курсовая цитостатическая терапия этим пациентам не назначалась. За ними велось динамическое наблюдение, иногда назначалась первично-сдерживающая терапия хлорамбуцилом. Средний возраст больных I группы – $58,7 \pm 2,0$ года, продолжительность жизни такая же, как в популяции.

II группа – 112 человек. В эту группу включены пациенты со стадией В по классификации J. Vinet. Большинство больных относились к прогрессирующей и селезеночной (частично опухолевой) формам по классификации А.И. Воробьева и соавт. (1985 – 2005). Для этих больных были характерны: высокий лейкоцитоз, нарастающая лимфаденопатия (увеличение более трех групп лимфоузлов), сплено- и -гепатомегалия. В анализах крови показатели Нв >100 г/л и тромбоцитов $> 100 \times 10^9$ /л. Лимфоузлы были мягкоэластической консистенции, безболезненные, не спаяны между собой и окружающими тканями. При прогрессировании ХЛЛ развивались инфекционные осложнения. У 80 больных II группы, по данным электрорентгенотомограммы средостения (ЭРТГС) и компьютерной томографии (КТ), диагностировано увеличение лимфоузлов средостения. Средний возраст пациентов II группы – $58,5 \pm 3,2$ года. Медиана выживаемости – 97 месяцев.

В III группу включены 68 пациентов. Эту группу составили больные в стадии С по классификации J. Vinet. Большинство пациентов относились к опухолевой форме ХЛЛ по классификации А.И. Воробьева и соавт. (1985 – 2000 гг). В эту же группу были отнесены 6 больных селезеночной фор-

мой ХЛЛ, все больные с абдоминальной, костномозговой и пролимфоцитарной формами гемобластоза, а также больные, у которых на момент обследования был диагностирован синдром Рихтера. У всех пациентов в анализах крови диагностирована анемия ($Hb < 100$ г/л), у 33 – тромбоцитопения ($Tr < 100 \times 10^9$ /л). Для этой группы характерна нарастающая лимфаденопатия (лимфоузлы достигали значительных размеров, были плотноэластической консистенции, спаяны в конгломераты), гепато- и спленомегалия, появление выраженных симптомов опухолевой интоксикации, частые инфекционные осложнения, развитие аутоиммунных осложнений, часто отмечалась трансформация в крупноклеточную лимфому. У ряда больных III группы был отмечен высокий лейкоцитоз с атипичной морфологией лимфоцитов. У всех наблюдавшихся при проведении КТ и ЭРТГ средостения было выявлено увеличение лимфатических узлов. Средний возраст больных III группы составил $61,2 \pm 5,5$ лет. Медиана выживаемости – 43 месяца.

Сопутствующая патология у больных ХЛЛ представлена в таблице 3.

Контрольную группу составили 30 здоровых людей, по возрасту и полу соответствующие больным ХЛЛ и обследованные аналогично.

Клиническая характеристика бронхолегочной системы у больных хроническим лимфолейкозом

Клиническая характеристика бронхолегочной системы у больных ХЛЛ без сопутствующей ХОБЛ зависела от стадии заболевания. У больных I группы не были увеличены периферические лимфоузлы и, по данным рентгенологических исследований, не выявлено увеличения лимфоузлов в грудной полости. У всех пациентов данной группы нижний край печени пальпировался по краю реберной дуги, селезенка пальпаторно не определялась. У этих больных грудная клетка была правильной формы, обе ее половины равномерно участвовали в акте дыхания. Перкуторно над всей поверхностью легких определялся ясный легочный звук, при аускультации выслушивалось везикулярное дыхание, побочные дыхательные шумы отсутствовали. У 4 больных с наличием сопутствующей недостаточности кровообращения в нижних отделах легких при аускультации определяли влажные мелкопузырчатые хрипы, перкуторно отмечалось притупление легочного звука.

У 80 пациентов II группы (71%), по данным рентгенологических методов исследования, диагностировали увеличение бронхопульмональных и медиастинальных лимфоузлов. Однако ни у одного больного не было выявлено клинических симптомов сдавления бронхов и легочной ткани, обусловленной увеличением лимфоузлов в грудной полости. У 61 больного диагностировано увеличение селезенки и/или печени, но не было выявлено клинических признаков компрессионного синдрома. При осмотре у 82 больных II группы грудная клетка была правильной формы. У 72 пациентов при перкуссии над всей поверхностью легких определялся ясный ле-

гочный звук, при аускультации выслушивалось везикулярное дыхание, побочные дыхательные шумы отсутствовали. У 10 больных с наличием сопутствующей недостаточности кровообращения в нижних отделах легких при аускультации выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы, перкуторно определяли притупление легочного звука.

Таблица 3.

Сопутствующие заболевания, выявленные у больных ХЛЛ

| Заболевание | Число больных | % к общему числу больных |
|--|---------------|--------------------------|
| Ишемическая болезнь сердца | 141 | 61,8 |
| Сахарный диабет | 40 | 26,3 |
| Язвенная болезнь желудка и 12 – перстной кишки | 22 | 9,6 |
| Гастрит | 70 | 30,7 |
| Мочекаменная болезнь | 30 | 13,2 |
| Хронический пиелонефрит | 35 | 15,4 |
| Хронический панкреатит | 69 | 30,3 |
| Артериальная гипертензия | 114 | 50 |
| Хронический бронхит | 60 | 26,3 |
| ХОБЛ | 50 | 21,9 |
| Туберкулез лёгких | 10 | 4,4 |
| Сопутствующая онкопатология | 20 | 8,8 |
| Остеохондроз | 90 | 39,5 |

Примечание: Туберкулёз лёгких и хронический бронхит относили к сопутствующей патологии в тех случаях, когда они были диагностированы ранее ХЛЛ. Присоединение этих заболеваний на фоне ХЛЛ относили к его осложнениям.

У всех пациентов III группы диагностировано увеличение лимфатических узлов, в том числе и в грудной полости. Из них у 14, по данным биопсии периферических лимфоузлов, диагностирован синдром Рихтера (трансформация в крупноклеточную лимфому). Однако клинические проявления компрессионного синдрома в грудной полости (одышка, удушье, кашель, болевой синдром) были отмечены только у 5 человек с синдромом Рихтера. У 6 пациентов селезенка занимала большую часть брюшной полости (селезеночная форма ХЛЛ), рентгенологически у этих больных диагностировали высокое стояние купола диафрагмы. В терминальной стадии заболевания такая селезенка вызывала компрессионный синдром в брюшной полости, отмечалась компрессия грудной клетки, что клинически проявлялось одышкой. У 12 больных в терминальной стадии заболевания со значительным увеличением печени и селезенки, имевших плотную консистенцию, развилась недостаточность кровообращения. Клинически это проявлялось скоплением жидкости в плевральных полостях (транссудат), одышкой, кашлем, асцитом, отеками на нижних конечностях. При наличии

жидкости в плевральных полостях над зоной поражения плевры определялось значительное ослабление дыхания и голосового дрожания, перкуторно – притупление легочного звука. У 10 больных в нижних отделах легких выслушивались влажные хрипы.

Таблица 4

Клинические изменения бронхолегочной системы у больных ХЛЛ

| Методы исследования, жалобы, симптомы | I группа (n=48) | II группа (n=112) | III группа (n=68) | |
|---|--------------------|----------------------|----------------------|--------|
| Жалобы | 1. кашель | 7(7) | 30(30) | 21(13) |
| | 2. одышка | 4(4) | 40(30) | 25(13) |
| | 3. удушье | - | - | 3 |
| Ассиметрия грудной клетки при дыхании | - | - | 21 | |
| Голосовое дрожание | | | | |
| 1. без патологии | 48 | 72 | 7 | |
| 2. усиление | - | - | 5 | |
| 3. ослабление | - | - | 16 | |
| Перкуссия | | | | |
| 1. Ясный легочный звук над всей поверхностью легких | 37 | 72 | 22 | |
| 2. Притупление легочного звука | 4 | 10 | 33 | |
| 3. Усиление легочного звука | 7(7) | 30(30) | 13(13) | |
| Аускультация | | | | |
| 1. везикулярное дыхание над всей поверхностью легких | 37 | 72 | 22 | |
| 2. ослабление дыхания | 7(3) | 25(15) | 33 | |
| 3. жесткое дыхания | 4(4) | 15(15) | 13(13) | |
| Хрипы | | | | |
| 1. влажные | 4 | 10 | 10 | |
| 2. сухие | 7(7) | 30(30) | 13(13) | |
| 3. крепитация | - | - | 2 | |
| Увеличение лимфоузлов в грудной полости по данным рентгенологических методов исследования | - | 80 | 68 | |
| <i>Примечание: в скобках указано количество больных с ХОБЛ.</i> | | | | |

У 21 пациента III группы (9,2%), в терминальной стадии заболевания диагностирован специфический лимфопролиферативный плеврит как проявление лейкоэмической инфильтрации плевры. При наличии начальных признаков лимфопролиферативного плеврита клиническая симптоматика отсутствовала. По мере его прогрессирования появлялись клинические симптомы: одышка (19 больных), снижение массы тела (21 больной), анорексия (21 больной), лихорадка (10 больных). Боль в грудной клетке испытывали только 9 больных лимфопролиферативным плевритом, боль они характеризовали как тупую и ноющую. При аускультации легких у таких больных над зоной поражения плевры определялось значительное ослабление дыхания, перкуторно – притупление легочного звука, ослабление

или усиление голосового дрожания. При скоплении в плевральной полости большого количества экссудата отмечалось отставание пораженного легкого при дыхании.

Контрольную группу составили 30 здоровых людей. Во 2-ю контрольную группу включено 25 больных пневмониями.

Функциональное состояние бронхолегочной системы у пациентов с хроническим лимфолейкозом без присоединения болезней органов дыхания

Функция внешнего дыхания определялась с помощью аппарата «Fukuda» (Япония) и включала спирометрию, компьютерный анализ петли «поток - объём». Для анализа выявленных нарушений использовались критерии, разработанные Н.В. Путовым и Г.Б. Федосеевым. При оценке спирометрических показателей выделяли 3 типа нарушений вентиляционной функции легких (ВФЛ): обструктивный, рестриктивный и смешанный. Выраженность нарушений вентиляции оценивалась по 3-х балльной системе: умеренно (1 степень), значительно (2 степень) и резко (3 степень) выраженные нарушения (Канаев Н.Н., 1975).

Диагностическая фибробронхоскопия. Для определения интенсивности воспалительного процесса слизистой оболочки трахеи и бронхов использовали критерии Lemoine (1970) в модификации Г.И. Лукомского и М.Г. Орлова (1973), С.И. Овчаренко и соавт (1998).

Лазерная доплеровская флоуметрия проводилась на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 («ЛАЗМА», г. Москва; регистрационное удостоверение Минздрава России № 29/03020703/5555-03 от 11.09.2003). После визуального осмотра бронхиального дерева световодный зонд прибора с длинной волны лазерного излучения 0,63 мкм проводили через биопсийный канал фибробронхоскопа и под контролем зрения устанавливали на слизистой оболочке на 1,5 см дистальнее шпоры правого верхнедолевого бронха (рис. 7). Обоснованием вышеуказанной локализации явилось то, что в правых отделах бронхиального дерева отсутствует пульсация аорты, которая может вносить помехи при записи доплерограмм, кроме того, правый главный бронх анатомически короче и шире левого, следовательно упрощается установка световода на слизистой. Смещение на 1,5 см в дистальном направлении от шпоры верхнедолевого бронха является оптимальным, так как в этом случае запись производится на некотором удалении от магистральных сосудов межбронхиальных шпор и высокой активности туссогенных зон, таким образом, сводятся к минимуму погрешности при исследовании. При данной топике облегчается фиксация зонда, так как установка на шпоре затруднена ввиду высокой вероятности его «соскальзывания». У пациентов, находящихся в положении сидя, производили запись доплерограмм в течение 3 минут при помощи прикладной компьютерной программы (LDF версия 2.20.0 507WL) с выво-

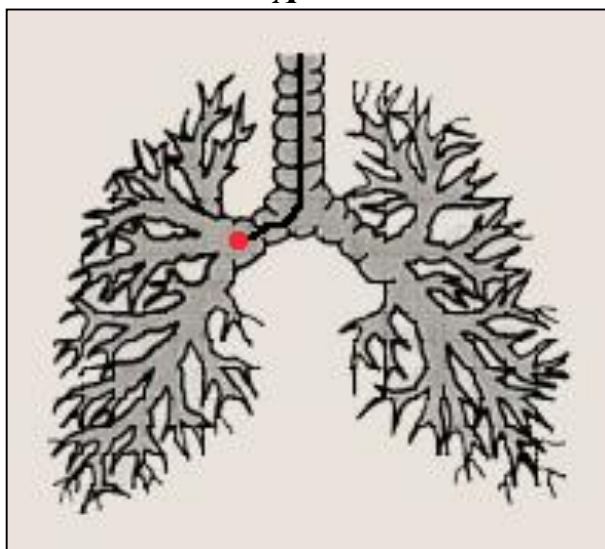
дом количественных показателей на экран монитора в режиме реального времени. (Ландышев Ю.С., и соавт., 2005; Войцеховский В.В. и соавт., 2012). При анализе доплерограмм оценивали следующие показатели: ПМ - параметр микрогемодиализации, σ – среднее квадратичное отклонение ПМ, Kv – коэффициент вариации, Аэ – амплитуда колебаний в эндотелиальном диапазоне, Ан – амплитуда колебаний в нейрогенном диапазоне, Ам – амплитуда колебаний в миогенном диапазоне, Ад – амплитуда колебаний в дыхательном диапазоне, Ас – амплитуда колебаний в кардиальном диапазоне, рассчитываемых с помощью непрерывного вейвлет-преобразования. Для повышения эффективности получаемых нами данных соблюдались условия стандартизации ЛДФ, предложенные European Contact Dermatitis Society.



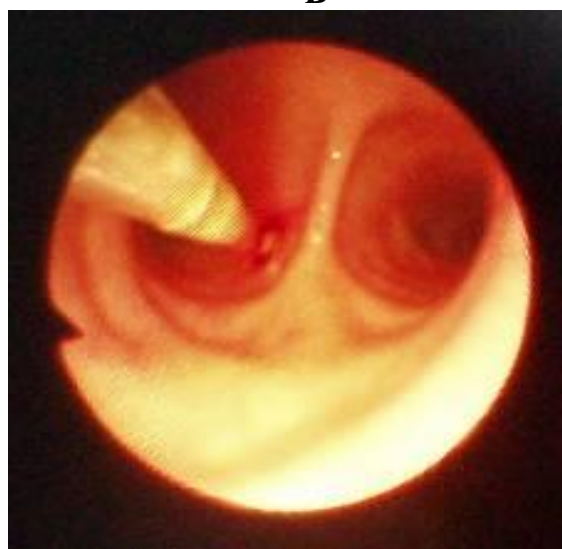
А



Б



В



Г

Рис. 7. Лазерная доплеровская флоуметрия. А - лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НИИ «Лазма», г. Москва), Б- Введение световода в биопсийный канал фибробронхоскопа, В-Г –Установка световода на слизистой оболочке правого верхнедолевого бронха.

Рентгенологические методы исследования: обзорная рентгенография; полипозиционная широкоформатная флюорография органов грудной клетки, в том числе в полярные фазы дыхания; электрорентгенотомография (ЭРТГ), компьютерная томография (КТ).

Зональная реография легких проводилась по методике Е.А. Фринермана и Л.И. Жуковского на аппарате РЕАН-131 (Россия). Использовались прямоугольные электроды 28 на 46 мм. Наложение электродов: передние – верхние в подключичной области по среднеключичной линии, средние в третьем межреберии между срединноключичной и переднеподмышечной линией, нижние между срединноподмышечной и переднеподмышечной линией на 1 см выше относительной печеночной тупости, которая определялась перкуторно; задние – верхние над остями лопаток (верхний край электрода вровень с верхним краем лопатки), средние на уровне нижней трети внутреннего края лопатки, нижние на уровне угла лопатки. Больной располагался на спине с приподнятым головным концом под углом 30°. Задние электроды фиксировались весом больного, передние – верхние мешочками с песком, остальные – резиновым ремнём. Реограмму вентиляции записывали при спокойном дыхании в режиме калибровочный сигнал 0,1 ом = 0,25 см, скорость движения бумаги - 1 см бумаги=10 мм в сек. Реограмма пульсации производилась при задержке дыхания, после спокойного выдоха. Во время записи реограмм велась синхронная запись ЭКГ.

При количественном анализе реографических кривых, полученных над шестью зонами легких, учитывались следующие показатели: 1) частота дыхания (ЧД), 2) дыхательный объем реографический (ДО_р; Ом) – средняя арифметическая величина амплитуд нескольких дыхательных циклов, 3) минутный объём вентиляции реографический (МОВ_р; Ом/мин) – произведение ДО и ЧД, 4) реографический показатель систолического кровенаполнения (СК_р; Ом) – амплитуда систолической волны, 6) ЧСС по ЭКГ; 7) минутный пульсаторный кровоток реографический (МПК_р; Ом/мин) – произведение СК_р и ЧСС, 8) диастола – систолический коэффициент (ДСК) – отношение амплитуды диастолической волны к амплитуде систолической волны, в относительных единицах, 9) интервал Q-a – период от начала зубца Q на ЭКГ до начала подъёма систолической волны реограммы пульсации (сек), 10) средняя скорость кровенаполнения лёгких (СКК; Ом/сек): отношение СК_р к периоду максимального кровенаполнения, 7) вентиляционно-перфузионное отношение (ВПО) = МОВ_р : МПК_р.

Комплексное ультразвуковое исследование сердца проводили на аппаратах «Shimadzu» SDU 500 А и «Алока» 650SSD (Япония) в М-, В- и доплеровском режимах, с использованием датчиков с частотой 3,5 мГц, из парастернального и апикального доступов по стандартной методике, с определением параметров легочной и центральной гемодинамики: конечный диастолический размер правого желудочка (КДР_{ПЖ}), толщина миокарда передней стенки правого желудочка (ПЖ) в диастолу (ТМПС_{ПЖ}), конечно-диастолический объём ПЖ (КДО_{ПЖ}), конечно-систолический объём

ПЖ ($KCO_{ПЖ}$), ударный индекс ПЖ ($УИ_{ПЖ}$), сердечный индекс ПЖ ($СИ_{ПЖ}$), фракция выброса ПЖ ($ФВ_{ПЖ}$), конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ) ($KCP_{ЛЖ}$), конечный диастолический размер ЛЖ ($KDP_{ЛЖ}$), толщину миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу ($TMЗC_{ЛЖ}$), конечно-диастолический объем ЛЖ ($KDO_{ЛЖ}$), конечно-систолический объем ЛЖ ($KCO_{ЛЖ}$), минутный объем кровообращения ($МО_{ЛЖ}$), ударный объем ЛЖ ($УО_{ЛЖ}$), ударный индекс ЛЖ ($УИ_{ЛЖ}$), сердечный индекс ЛЖ ($СИ_{ЛЖ}$), фракция выброса ЛЖ ($ФВ_{ЛЖ}$), толщину межжелудочковой перегородки в диастолу ($TMЖП_{д}$). Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) рассчитывали по формуле А. Kitabatakae et. al. Нормой показателя СрДЛА считали 9 – 16 мм. рт. ст., о легочной гипертензии говорили при повышении СрДЛА в условиях покоя более 20 мм. рт. ст. (Авдеев С.Н., 2007). Оценка диастолической функции миокарда правого и левого желудочков проводилась по анализу спектра транстрикуспидального и трансмитрального доплеровского потоков. Рассчитывали максимальную скорость кровотока в фазу раннего (быстрого) диастолического наполнения правого желудочка (E_{TK}), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения правого желудочка (A_{TK}), максимальную скорость кровотока в фазу раннего (быстрого) диастолического наполнения левого желудочка (E_{MK}), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения левого желудочка (A_{MK}), отношение E/A ПЖ и E/A ЛЖ.

Пикфлоуметрия проводилась с целью монитрирования состояния функции внешнего дыхания с определением пиковой скорости выдоха (ПВС в л/мин) в утренние часы, вечерние часы и вычислением суточных колебаний.

Пневмотахография выполнялась для определения величины бронхиального сопротивления с использованием пневмотахографа Казанского научно-производственного объединения «Мединструмент».

Функциональное состояние диафрагмы определяли с помощью ультразвукового сканирования на аппаратах «Shimadzu» SDU 500A и «Aloka» 650SSD (Япония) по методике О.А. Мажаровой и О.Н. Сивяковой (Сивякова О.Н. 1997; Мажарова О.А., 1998). Исследование проводили с помощью ультразвукового сканера. В горизонтальном положении больного "лежа на спине" натошак исследовался правый купол диафрагмы. Первоначально путем сагиттального и поперечного сканирования верхнего края печени устанавливали местоположение диафрагмы. Оценивали толщину и форму ее купола. Находили проекцию, в которой расстояние от края печени до диафрагмы - максимально. В этой проекции с помощью маркеров на экране ультразвукового сканера фиксировали точки купола диафрагмы, наиболее отстоящие друг от друга на входе и выходе при спокойном, а также при форсированном дыхании. Измеряли расстояние между ними. (Пат. 2140768. Способ определения толщины и экскурсии диафрагмы с помощью ультразвукового сканирования для диагностики утомления диа-

фрагмальной мышцы / Сивякова О.Н., Мажарова О.А.; № 96113301/14; опубл. 10.11.1999, Бюл. № 31 (II ч) – С. 247.)

Определение КЩС и газового состава крови проводилось при помощи автоматического газового анализатора AVL-995 Нb (Австрия). Оценивались следующие показатели: активность водородных ионов (pH); парциальное давление углекислого газа (pCO₂); парциальное давление кислорода (pO₂); артериально-альвеолярная разница парциального давления O₂ (AaDO₂); – насыщение гемоглобина кислородом (O₂ sat); общее содержание кислорода, растворённого и связанного в крови (O₂ cont).

При проведении спирографического исследования нарушения вентилационной функции легких (ВФЛ) по обструктивному и смешанному типам были выявлены только у пациентов, длительно злоупотреблявших курением, диагноз ХОБЛ которым был выставлен задолго до появления первых признаков ХЛЛ (50 человек). У остальных пациентов, даже при значительном увеличении бронхопульмональных лимфоузлов, не было выявлено нарушений ВФЛ при проведении спирографии.

Для оценки бронхиальной проходимости и ее суточного мониторинга использовали пикфлоуметрию, с помощью которой измеряли пиковую скорость выдоха (ПСВ) в течение 1 – 2 недель. У больных ХЛЛ всех групп показатели ПСВ составляли в среднем 95% от должных величин утром и 100% вечером. Суточные колебания ПСВ не превышали повторяемости теста и составляли до 5% исходной величины.

Показатели бронхиального сопротивления у больных I (2,7±0,1 см.вод.ст/л/с на вдохе, 3,0±0,14 см.вод.ст/л/с на выдохе) и II (2,8±0,1 см.вод.ст/л/с на вдохе; 3,0±0,11 см.вод.ст/л/с на выдохе) групп не имели достоверных различий по сравнению с аналогичными показателями в контроле (2,8±0,1 и 3,0±0,06 см.вод.ст/л/с, соответственно). У больных III группы отмечено увеличение бронхиального сопротивления по сравнению с контролем (3,4±0,11 см.вод.ст/л/с на вдохе; 3,5±0,11 см.вод.ст/л/с на выдохе; P<0,001).

Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) проведена 60 больным ХЛЛ, не злоупотреблявшим курением и вне присоединения БОД (20 больных I группы, 20 больных II группы и 20 больных III группы). У всех обследованных в I группе имела место бронхоскопическая картина нормального трахеобронхиального дерева. Но у 10 пациентов отмечена инъекция сосудов.

У 10 больных II группы при проведении ФБС диагностирован двухсторонний диффузный эндобронхит, интенсивность воспаления (ИВ) I степени. Не отмечено гиперреактивности бронхов. У этих больных не было клинических проявлений бронхита. У 10 пациентов II группы диагностирована бронхоскопическая картина нормального трахеобронхиального дерева. У 15 больных данной группы отмечено полнокровие и расширение сосудов.

У 14 больных III группы при проведении фибробронхоскопии диагностирован двухсторонний диффузный эндобронхит, ИВ I – II степеней (12 и 2 человека соответственно). Не выявлено гиперреактивности бронхов. Лишь четверо больных отмечали незначительный кашель по утрам. У других пациентов не было клинических симптомов бронхита. У 6 пациентов III группы имела место бронхоскопическая картина нормального трахеобронхиального дерева. У 16 больных диагностировано расширение и полнокровие сосудов, что при ХЛЛ является признаком гемобластоза, а не бронхолегочной патологии.

Таким образом, при проведении фибробронхоскопического исследования у 60% больных с прогрессирующим течением ХЛЛ (40% от общего количества больных ХЛЛ) диагностировано латентное течение хронического необструктивного бронхита.

Эндобронхиальная биопсия выполнена 10 пациентам I группы, 10 больным II группы и 5 больным III группы. Топика взятия биоптатов – на 1,5 см дистальнее шпоры правого верхнедолевого бронха. У пациентов I группы диагностировали умеренную пролиферацию или дистрофию бронхиального эпителия. У больных доброкачественной формой ХЛЛ не было выявлено лимфоидной инфильтрации бронхов. У больных II и III групп при гистологическом исследовании биоптатов определяли признаки хронического воспаления, отек, атрофию слизистой оболочки бронхов, часто отмечалась очаговая плоскоклеточная метаплазия эпителия. Под базальной мембраной выявляли диффузную лимфоцитарную инфильтрацию разной степени выраженности. В большей степени лимфоидная инфильтрация была выражена у больных III группы.

У пациентов I группы отмечалась незначительная дилатация капилляров, полнокровие артериол, капилляров и венул. У больных ХЛЛ в стадии А не было выявлено лейкостазов в сосудах микроциркуляторного русла бронхов. У больных II группы отмечена разной степени выраженности дилатация и полнокровие артериол, капилляров и венул. У 6 больных II группы в сосудах микроциркуляторного русла отмечались скопления лимфоцитов с образованием лейкостазов. У больных III группы также диагностирована разной степени выраженности дилатация артериол, капилляров и венул. У всех пациентов III группы диагностированы лейкостазы в сосудах микроциркуляторного русла.

С целью изучения микрогемоциркуляции в проксимальных отделах бронхиального дерева 25 больным ХЛЛ была проведена эндобронхиальная лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Результаты сопоставлялись с данными 20 человек из контрольной группы, которым были проведены ФБС и ЛДФ. По данным исследования, у больных ХЛЛ в процессе опухолевой прогрессии регистрировались различные по характеру и степени выраженности нарушения микроциркуляторного кровообращения.

Метод ЛДФ основан на зондировании ткани лазерным излучением и последующей обработке отраженного от ткани излучения в соответствии с

доплеровским эффектом. Объем зондируемой ткани в методе ЛДФ определяется геометрией и оптическими параметрами светового зонда. Амплитуда отраженного сигнала формируется в результате отражения излучения от эритроцитов, движущихся с различными скоростями и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венах и артериально-веноулярных анастомозах. Таким образом, ПМ определяет изменение потока крови в единицу времени в зондируемом объеме ткани и представлен следующим выражением: $PM = K \times N_{эр} \times V_{ср}$; где: ПМ – параметр микрогемодициркуляции, К – коэффициент пропорциональности, (К = 1), $N_{эр}$ – количество эритроцитов, $V_{ср}$ – средняя скорость эритроцитов в зондируемом объеме (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005). Снижение показателей ПМ может быть обусловлено изменением количества форменных элементов крови и скорости их движения в микрососудах зондируемой области. При ХЛЛ нарушениям микрогемодициркуляции в легких и бронхах, несомненно, способствуют скопления лимфоцитов в сосудах мелкого калибра и анемический синдром. Чтобы максимально снизить влияние анемии на показатели ПМ, у больных III группы (стадия С, по классификации J. Vinet) анемический синдром был купирован до проведения исследования. Уровень гемоглобина при проведении ЛДФ был не ниже 100×10^9 /л, содержание эритроцитов не менее 3×10^9 /л. Таким образом, попытались установить снижение скорости движения эритроцитов в микрососудах, что при ХЛЛ в первую очередь может быть обусловлено наличием сосудистых скоплений лимфоцитов.

При проведении данного исследования больные ХЛЛ были разделены на две подгруппы. При лейкоцитозе более 50×10^9 /л значительно возрастает риск развития лейкостазов в сосудах легких, при лейкоцитозе более 200×10^9 /л лейкостазы развиваются почти всегда (Соколов А.Н., Галстян Г.М., Савченко В.Г., 2007). В первую подгруппу включено 10 больных с доброкачественным течением ХЛЛ (из I группы), лейкоцитоз в периферической крови у которых не превышал 50×10^9 /л. Вторую подгруппу составили 15 больных из II и III групп, с уровнем лейкоцитов в периферической крови от 100 до 850×10^9 /л.

Показатель параметра микроциркуляции (ПМ), характеризующий состояние перфузии тканей, достоверно уменьшался по мере прогрессирования ХЛЛ и увеличения лейкоцитоза в периферической крови (табл. 5). У больных первой подгруппы показатель ПМ, несмотря на его снижение у некоторых больных, в целом достоверно не отличался от показателя ПМ у здоровых лиц. У больных второй подгруппы диагностировано значительное снижение ПМ (Таблица 5). Установлена обратная корреляционная связь между уровнем лейкоцитоза и снижением ПМ ($r = - 0,75$, $P < 0,01$), между длительностью заболевания и снижением ПМ ($r = - 0,6$, $P < 0,05$).

Значения среднего квадратичного отклонения ПМ (σ), отражающего сохранность механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле, у больных обеих подгрупп не отличались от показателя контроля (таб-

лица 5). Коэффициент вариации (K_v), характеризующий зависимость перфузии ткани от модуляции кровотока, повышался в процессе опухолевой прогрессии и во второй подгруппе значительно превышал контроль ($P < 0,001$) (таблица 5).

При анализе ритмических составляющих колебаний кровотока не отмечено достоверных различий колебаний в Э-диапазоне у больных ХЛЛ всех подгрупп ($P > 0,05$) (таблица 5). Колебания в Э-диапазоне на доплерограммах обусловлены метаболической активностью эндотелия сосудов, а именно выработкой оксида азота (Крупаткин А.И., Сидоров В.В.). Поскольку не диагностировано нарушений эндотелиальных колебаний у больных ХЛЛ, сделан вывод об отсутствии значительных нарушений метаболической активности эндотелия сосудов микроциркуляторного русла при этом заболевании.

Амплитуды колебаний в Н-диапазоне (обусловленные симпатическими влияниями на гладкомышечные клетки артериол и артериоловенозных анастомозов) и в М-диапазоне (характеризующие состояние мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло) не имели достоверных различий с контролем (таблица 5).

Амплитуды колебаний в Д-диапазоне у больных первой подгруппы не имели достоверных различий по сравнению с показателями контроля, во второй подгруппе отмечено снижение амплитуды колебания в Д-диапазоне ($P < 0,05$) (таблица 5). Уменьшение амплитуд дыхательных волн обусловлено недостаточным поступлением крови в вены, что может быть связано с наличием лейкостазов у больных ХЛЛ на поздних этапах опухолевой прогрессии.

Таблица 5.

Сравнительная характеристика показателей ЛДФ в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных ХЛЛ

| Показатели | Клинические группы | | |
|------------|--------------------|--|---|
| | Контроль (n=20) | Больные ХЛЛ с лейкоцитозом в периферической крови $< 50 \times 10^9/\text{л}$ (n=10) | Больные ХЛЛ с лейкоцитозом в периферической крови $> 100 \times 10^9/\text{л}$ (n=15) |
| ПМ, ПЕ | 82,3±5,3 | 63,85±7,7 | 26,81±2,5*** |
| σ, ПЕ | 10,7±0,5 | 12,4±0,7 | 9,21±0,7 |
| K_v , % | 13,8±1,2 | 20±3 | 33,23±4,7*** |
| Аэ, ПЕ | 3,9±0,4 | 2,9±0,3 | 4,07±0,35 |
| Ан, ПЕ | 3,2±0,7 | 2,84±0,22 | 4,5±0,44 |
| Ам, ПЕ | 3,6±0,8 | 5,7±0,7 | 3,8±0,3 |
| Ад, ПЕ | 3,7±0,5 | 3,73±0,25 | 2,5±0,2* |
| Ас, ПЕ | 3,4±0,4 | 3,24±0,25 | 2,18±0,18** |

Примечание : достоверность различий по сравнению с контролем - * $< 0,05$, ** $< 0,01$, *** $< 0,001$

Амплитуды колебаний в С-диапазоне снижались в процессе опухолевой прогрессии, в первой подгруппе они не имели достоверных различий по сравнению с контролем, во второй подгруппе показатели кардиальных волн уменьшались ($P < 0,01$). Уменьшение значений кардиальных волн свидетельствует о снижении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло, что может быть обусловлено наличием сосудистых скоплений лимфоцитов, в ряде случаев полностью перекрывающих просветы мелких сосудов.

Выявлены достоверные обратные корреляционные связи между уровнем лейкоцитоза в периферической крови и снижением колебаний в Д и С – диапазонах (соответственно $r = - 0,64$, $P < 0,01$ и $r = - 0,68$, $P < 0,01$), между длительностью заболевания и снижением колебаний в Д и С – диапазонах (соответственно $r = - 0,52$, $P < 0,05$ и $r = - 0,56$, $P < 0,05$).

Можно сделать заключение, что у больных ХЛЛ в процессе опухолевой прогрессии в большей степени изменяются показатели, характеризующие пассивные факторы ЛДФ-граммы (вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции) – амплитуды колебаний в сердечном и дыхательном диапазонах (пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен). Эти колебания распространяются с кровотоком в зондируемую область, так как микроциркуляторное русло, являющееся составной частью системы кровообращения, топографически расположено между артериями и венами. Таким образом, у больных ХЛЛ на поздних этапах опухолевой прогрессии снижается приток артериальной крови в микроциркуляторное русло и ее отток в венулы вследствие наличия лейкостазов. Показатели активных факторов контроля микроциркуляции (непосредственно воздействующих на систему микроциркуляции – амплитуды колебаний в Э- Н- и М- диапазонах), модулирующих поток крови со стороны сосудистой стенки и реализующиеся через ее мышечный компонент, изменяются в гораздо меньшей степени. Одной из причин этого может служить тот факт, что активные механизмы создают поперечные колебания кровотока в результате чередования сокращения и расслабления мышц сосудов (сменяющие друг друга эпизоды вазоконстрикции и вазодилатации); пассивные факторы организуют продольные колебания кровотока, выражающиеся в периодическом изменении объема крови в сосуде; в артериолах характер изменения объема определяется пульсовой волной, в венулах – рабочим ритмом дыхательного насоса (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005). Лекостазы в мелких сосудах легких и бронхов, имеющиеся у значительного количества больных ХЛЛ, в большей степени препятствуют продольным колебаниям кровотока.

Всем больным, у которых при проведении ФБС был выявлен диффузный эндобронхит, проводились лечебные мероприятия: активная аспирация содержимого бронхов, селективный / посегментарный лаваж с раствором диоксидина, местное введение антибиотиков и т.д. Через 2 – 3 недели после начала лечения этим больным повторно проводили эндоброн-

хиальную ЛДФ. Изменения микроциркуляторного кровотока в слизистой проксимальных бронхов у больных ХЛЛ после нормализации бронхоскопической картины сохранялись, что объясняется морфологическими изменениями в сосудах микроциркуляторного русла у больных ХЛЛ.

Нарушение микрогемоциркуляции приводит к развитию гипоксии тканей, нарушению обмена веществ в клетках слизистой оболочки бронхов и наряду с выраженным вторичным иммунодефицитом способствуют возникновению воспалительного процесса в бронхах. Нарушение микрогемоциркуляции поддерживает воспалительную реакцию в бронхах, способствует ее рецидивирующему течению, развитию нарушений газообмена и неэффективности антибактериальной терапии. У 60% больных с прогрессирующим течением ХЛЛ (40% от общего количества больных ХЛЛ) при проведении ФБС диагностирован воспалительный процесс в бронхах не имеющий выраженных клинических проявлений. Тем не менее, наличие хронического очага инфекции может способствовать развитию пневмонии у больных с прогрессирующим течением ХЛЛ. Учитывая сказанное выше, больным с прогрессирующим течением ХЛЛ при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение диагностической бронхоскопии и при наличии воспалительного процесса в бронхах назначение лечебных мероприятий.

Наличие воспалительного процесса в бронхах наряду с их лейкоцитарной инфильтрацией способствует повышению бронхиального сопротивления у больных ХЛЛ III группы.

Нарушение показателей микрогемоциркуляции регистрируется ранее, чем появляются клинические признаки или симптомы поражения бронхолегочной системы. Таким образом, изучение эндобронхиальной микрогемоциркуляции может способствовать прогнозированию возникновения воспалительных заболеваний бронхолегочной системы при ХЛЛ.

Изучалось также влияние проводимой цитостатической терапии на показатели микрогемоциркуляции у больных ХЛЛ. В настоящее время у больных с прогрессирующим течением ХЛЛ при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии и аутоиммунных осложнений терапией выбора являются протоколы, содержащие флударабин (монотерапия флударабином или его комбинации с циклофосфаном, ритуксимабом, митоксантроном). Использование этих протоколов позволяет в большинстве случаев добиться полной или частичной ремиссии заболевания. Одним из критериев полной ремиссии является снижение количества лимфоцитов $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$, частичной ремиссии уменьшение на 50% количества лимфоцитов периферической крови (Cheson B.D., Bennet J.M., Grever M., 1996). У больных II и III групп, пролеченных по данным протоколам, после нормализации количества лейкоцитов повторно проводили эндобронхиальную ЛДФ. У всех отмечалось значительное улучшение показателей ПМ, но ни в одном случае показатели ПМ полностью не нормализовались. Отмечалось также улуч-

шение (но не нормализация) амплитуд колебаний в дыхательном и сердечном диапазонах (таблица б).

Сохранение нарушений эндобронхиальной микрогемодициркуляции при ХЛЛ после достижения полной ремиссии, объясняется полиэтиологичностью факторов, влияющих на показатели микрогемодициркуляции. Кроме лейкоцитоза и анемии на снижение параметров микрогемодициркуляции оказывают влияние нарушения гемостаза, состояние эндотелия сосудов, регуляция тканевого сосудистого тонуса, показатели рН и рО₂, гормональный фон и другие факторы (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005).

Терапия хлорамбуцилом в настоящее время расценивается как паллиативное лечение и применяется в случаях спокойного течения В-ХЛЛ у пожилых больных с неблагоприятным соматическим статусом. Полной ремиссии ХЛЛ при лечении хлорамбуцилом ни в одном случае достичь не удалось, лейкоцитоз сохранялся. У получавших лечение этим препаратом не было существенного улучшения показателей микрогемодициркуляции.

Преимуществом современных протоколов химиотерапии ХЛЛ (FC, FCR, FCM, R-FCM и др.), при применении которых появилась возможность достижения полных ремиссий, кроме значительного уменьшения опухолевой массы является улучшение показателей микрогемодициркуляции в сосудах бронхолегочной системы. Восстановление микрогемодициркуляторного кровотока способствует улучшению трофики тканей и соответственно снижению заболеваемости БОД у больных ХЛЛ.

Таким образом, изучение эндобронхиальной микрогемодициркуляции может способствовать прогнозированию возникновения воспалительных заболеваний бронхолегочной системы у больных ХЛЛ. Высока информативность метода эндобронхиальной ЛДФ в диагностике сосудистых и внутрисосудистых нарушений микроциркуляторного русла слизистой бронхов, в выявлении ранних признаков нарушения микрогемодициркуляции. Применение данного метода позволяет проводить оценку динамики микроциркуляторных нарушений в слизистой оболочке проксимальных бронхов в процессе лечения ХЛЛ.

Таблица б.

ЛДФ-показатели в проксимальных отделах бронхов больных ХЛЛ с исходным высоким лейкоцитозом при достижении полной ремиссии заболевания (M±m)

| Показатели | Контроль (n=20) | До лечения (n = 10) | После достижения ремиссии (n = 10) |
|------------|-----------------|---------------------------------|---|
| Пм, ПЕ | 82,3±5,3 | 27,0±1,6; P ₁ <0,001 | 62,1±4,7; P ₁ <0,01; P ₂ <0,001 |
| σ, ПЕ | 10,7±0,5 | 10,9±1,8; P ₁ >0,05 | 8,7±0,7; P ₁ <0,05; P ₂ >0,05 |
| Кv, % | 13,8±1,2 | 48±5,8; P ₁ <0,001 | 37±1,5; P ₁ <0,001; P ₂ >0,05 |
| Аэ, ПЕ | 3,9±0,4 | 4,28±0,4; P ₁ >0,05 | 4,0±0,35; P ₁ >0,05; P ₂ >0,05 |
| Ан, ПЕ | 3,2±0,4 | 4,4±0,54; P ₁ >0,05 | 4,4±0,66; P ₁ >0,05; P ₂ >0,05 |
| Ам, ПЕ | 3,6±0,8 | 3,67±0,35; P ₁ >0,05 | 3,3±0,4; P ₁ >0,05; P ₂ >0,05 |
| Ад, ПЕ | 3,7±0,5 | 2,2±0,3; P ₁ <0,05 | 2,9±0,4; P ₁ >0,05; P ₂ >0,05 |
| Ас, ПЕ | 3,4±0,4 | 1,92±0,2; P ₁ <0,01 | 2,4±0,2; P ₁ <0,05; P ₂ <0,05 |

Примечание: P₁ – достоверность различий по сравнению с контролем; P₂ – достоверность различия между показателями ЛДФ до и после достижения ремиссии.

При исследовании общей и зональной вентиляции легких методом реографии у больных I группы не выявлено достоверных изменений по сравнению с контролем. Во II группе отмечено снижение реографического минутного объема вентиляции (МОВр) средних и нижних зон обоих легких и увеличение МОВр верхних зон. Суммарное значение МОВр со всех зон легких было уменьшено по сравнению с контролем на 25,9% ($P < 0,05$). Наибольшие изменения регионарной вентиляции выявлены у пациентов III группы, у них зарегистрировано значительное снижение МОВр по каждой зоне легких и суммарного показателя МОВ со всех зон легких по сравнению с контролем на 43,8% ($P < 0,001$). Таблицы 7 – 9. У больных II и III групп отмечено перераспределение вентиляции из нижних и средних зон в верхние зоны обоих легких, о чем можно судить по увеличению отношения МОВр верхних зон / МОВр нижних зон (рис. 8).

Показатели реографического минутного пульсаторного кровотока (МПКр) с каждой из 6 зон легких в I группе достоверно не отличались от показателей контроля. У больных II группы отмечено снижение перфузии в средних и нижних зонах обоих легких и ее увеличение в верхних зонах (поскольку кровоснабжаются зоны с повышенной вентиляцией), общая интенсивность МПКр со всех зон легких снижена на 17,4% ($P < 0,05$). В III группе обнаружено значительное уменьшение перфузии в средних и нижних зонах обоих легких, в верхних зонах показатели перфузии достоверно не отличались от контроля, общая интенсивность МПКр со всех зон легких снижена на 34,3% ($P < 0,001$). У больных II и III групп выявлено перераспределение легочного кровотока из нижних и средних зон в верхние зоны обоих легких (таблицы 10 – 12). Перераспределение кровотока в верхние зоны достигалось путем повышения сосудистого сопротивления в нижних и средних зонах обоих легких, о чем свидетельствовало снижение средней скорости кровенаполнения (ССК) и удлинение интервала Q – а в этих зонах (таблицы 13 – 14). Важным реографическим признаком, свидетельствующем о состоянии венозного сопротивления в МКК, является диасто-ло-систолический коэффициент (ДСК), наибольшие величины коэффициента зарегистрированы у больных II и III групп в средних и нижних зонах легких (таблица 15).

Вентиляционно-перфузионные отношения (ВПО) оставались неизменными у пациентов I группы (за исключением некоторых зон). У больных II группы диагностировано снижение суммарного показателя ВПО в левом легком. Показатели ВПО правого легкого и ВПО обоих легких не имели достоверных различий по сравнению с контролем ($P > 0,05$). В III группе отмечено значительное снижение как регионарной вентиляции, так и перфузии, поэтому снижения суммарного показателя ВПО не диагностировано. Таблица 16.

У больных I группы показатель pO_2 достоверно не отличался от аналогичного показателя в контрольной группе. Снижение показателя pO_2 у больных II и III групп объясняется прогрессированием нарушений регио-

нарной вентиляции по мере развития опухолевого процесса у больных ХЛЛ. В нарушении насыщения гемоглобина кислородом и общего содержания кислорода в крови у больных ХЛЛ, кроме снижения вентиляции и перфузии, большая роль принадлежит также прогрессированию анемического синдрома по мере развития опухолевого процесса. (Таблица 17).

С развитием и прогрессированием гипоксемии связано повышение давления в системе легочной артерии (ЛА). В I группе показатель СрДЛА ($14,7 \pm 0,7$ мм. рт. ст.) не имел достоверных различий по сравнению с контрольной группой ($14,99 \pm 0,61$ мм. рт. ст.). У больных II ($18,2 \pm 1,08$ мм. рт. ст.) и III ($22,16 \pm 1,6$ мм. рт. ст.) групп отмечено достоверное повышение СрДЛА по сравнению с контролем ($P < 0,05$ и $P < 0,001$ соответственно).

Таблица 7
Изменение регионарных показателей ДОР ($M \pm m$) у больных ХЛЛ (Ом).

| Зоны лёгких | | Контроль (n=30) | I группа (n = 30) | II группа (n =50) | III группа (n = 40) |
|--------------|---------|--------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| I | Правое | $2,04 \pm 0,121$ | $2,22 \pm 0,19$ | $1,68 \pm 0,054^*$ | $1,26 \pm 0,09^{***}$ |
| 1. | Верхняя | $0,44 \pm 0,014$ | $0,63 \pm 0,05^{***}$ | $0,53 \pm 0,012^{***}$ | $0,45 \pm 0,05$ |
| 2. | Средняя | $0,71 \pm 0,07$ | $0,65 \pm 0,07$ | $0,64 \pm 0,027$ | $0,42 \pm 0,02^{***}$ |
| 3. | Нижняя | $0,89 \pm 0,037$ | $0,94 \pm 0,07$ | $0,51 \pm 0,015^{***}$ | $0,39 \pm 0,02^{***}$ |
| II | Левое | $2,01 \pm 0,096$ | $1,98 \pm 0,129$ | $1,75 \pm 0,063^*$ | $1,35 \pm 0,06^{***}$ |
| 1. | Верхняя | $0,5 \pm 0,02$ | $0,57 \pm 0,05$ | $0,57 \pm 0,017^{**}$ | $0,46 \pm 0,02$ |
| 2. | Средняя | $0,73 \pm 0,04$ | $0,71 \pm 0,05$ | $0,64 \pm 0,026$ | $0,42 \pm 0,02^{***}$ |
| 3. | Нижняя | $0,78 \pm 0,036$ | $0,7 \pm 0,029$ | $0,54 \pm 0,02^{***}$ | $0,47 \pm 0,02^{***}$ |
| ДО суммарный | | $4,05 \pm 0,217$ | $4,2 \pm 0,319$ | $3,43 \pm 0,117^*$ | $2,61 \pm 0,15^{***}$ |

В таблицах 7 – 17 - * - достоверность различий по сравнению с контролем $< 0,05$; ** $< 0,01$; *** $< 0,001$.

Таблица 8
Изменение регионарных показателей МОВр ($M \pm m$) у больных ХЛЛ (Ом/мин).

| Зоны лёгкого | | Контроль (n=30) | I группа (n=30) | II группа (n =50) | III группа (n =40) |
|---------------|------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| I | Правое лёгкое | $40,41 \pm 3,64$ | $43,4 \pm 2,48$ | $32,01 \pm 1,24^*$ | $23,35 \pm 1,57^{***}$ |
| 1. | Верхняя | $9,3 \pm 0,89$ | $11,9 \pm 0,6^*$ | $11,32 \pm 0,38^*$ | $8,23 \pm 0,5$ |
| 2. | Средняя | $14,38 \pm 1,15$ | $12,3 \pm 0,9$ | $11,07 \pm 0,6^*$ | $7,9 \pm 0,52^{***}$ |
| 3. | Нижняя | $16,73 \pm 1,60$ | $19,2 \pm 0,98$ | $9,62 \pm 0,26^{***}$ | $7,22 \pm 0,55^{***}$ |
| II | Левое лёгкое | $42,72 \pm 5,68$ | $36,8 \pm 1,84$ | $29,62 \pm 1,22^*$ | $23,38 \pm 2,02^{**}$ |
| 1. | Верхняя | $10,5 \pm 0,70$ | $10,4 \pm 0,9$ | $12,1 \pm 0,38^*$ | $7,8 \pm 0,7^*$ |
| 2. | Средняя | $16,0 \pm 2,49$ | $12,4 \pm 0,6$ | $9,5 \pm 0,42^*$ | $7,68 \pm 0,62^{***}$ |
| 3. | Нижняя | $16,22 \pm 2,49$ | $14,0 \pm 0,34$ | $8,02 \pm 0,42^{***}$ | $7,9 \pm 0,70^{***}$ |
| МОВ Суммарный | | $83,13 \pm 9,32$ | $80,2 \pm 4,32$ | $61,63 \pm 2,46^*$ | $46,73 \pm 3,59^{***}$ |

Таблица 9

Регионарное распределение вентиляции у больных ХЛЛ (%).

| Зоны лёгкого | | Контроль (n=30) | I группа (n =30) | II группа (n = 50) | III группа (n = 40) |
|--------------|---------------|--------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| I | Правое лёгкое | 50,2±0,9 | 53,7±3,0 | 50,1±1,32 | 47,4±0,87 |
| 1. | Верхняя | 10,7±0,28 | 12,8±1,1 | 16,8±0,44*** | 16,7±0,21*** |
| 2. | Средняя | 17,5±0,27 | 16,9±0,9 | 17,2±0,35 | 16,1±0,26*** |
| 3. | Нижняя | 22±0,35 | 24±1,0 | 16,1±0,53*** | 14,6±0,40*** |
| II | Левое лёгкое | 49,6±0,95 | 45,8±3,0 | 49,6±1,83 | 52,15±1,23 |
| 1. | Верхняя | 12,3±0,23 | 12,8±0,8 | 16,2±0,46*** | 16,7±0,38*** |
| 2. | Средняя | 18±0,32 | 15,6±1,3 | 18,7±0,67 | 18±0,45 |
| 3. | Нижняя | 19,3±0,4 | 17,4±0,9 | 14,7±0,7*** | 17,45±0,4** |

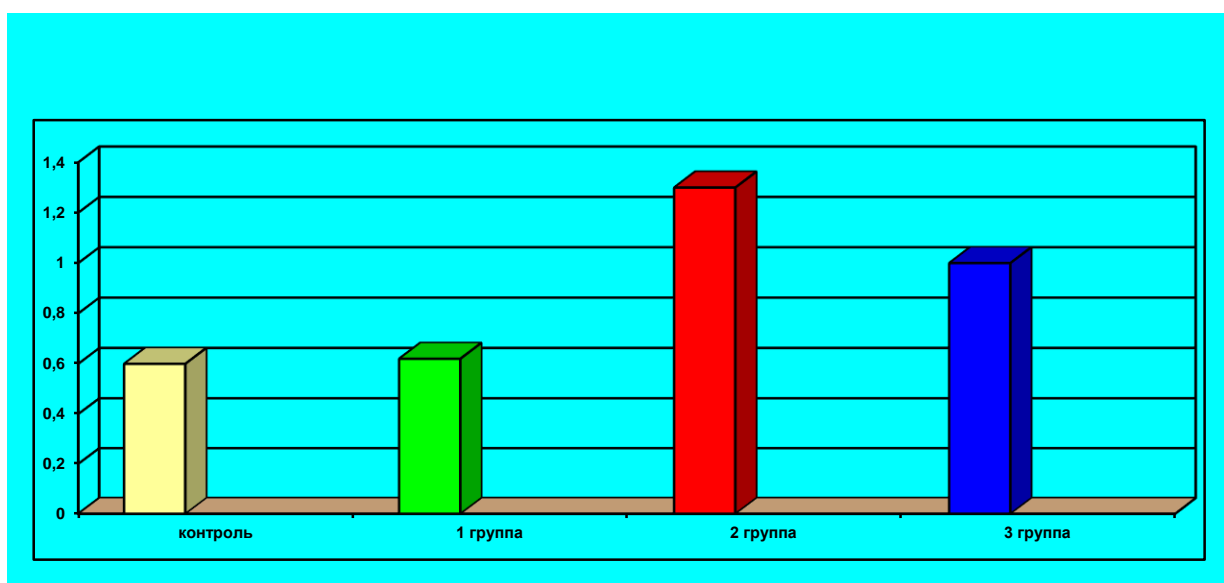


Рис. 8. Отношение МОВр верхних зон / МОВр нижних зон легких у больных ХЛЛ

Таблица 10

Изменение регионарных показателей СКр (M±m) больных ХЛЛ (Ом).

| Зоны лёгкого | | Контроль (n=30) | I группа (n = 30) | II группа (n = 50) | III группа (n = 40) |
|--------------------------|---------------|--------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| I | Правое лёгкое | 0,486±0,019 | 0,45±0,016 | 0,366±0,014*** | 0,298±0,016*** |
| 1. | Верхняя | 0,119±0,005 | 0,1±0,003 | 0,16±0,003*** | 0,116±0,006 |
| 2. | Средняя | 0,191±0,006 | 0,2±0,007 | 0,105±0,006*** | 0,11±0,006*** |
| 3. | Нижняя | 0,176±0,008 | 0,15±0,006 | 0,1±0,005*** | 0,072±0,004*** |
| II | Левое лёгкое | 0,432±0,016 | 0,445±0,014 | 0,413±0,014* | 0,29±0,015*** |
| 1. | Верхняя | 0,131±0,005 | 0,13±0,003 | 0,156±0,004*** | 0,13±0,005 |
| 2. | Средняя | 0,151±0,003 | 0,16±0,002 | 0,118±0,005*** | 0,09±0,005*** |
| 3. | Нижняя | 0,150±0,008 | 0,155±0,009 | 0,139±0,005 | 0,07±0,005*** |
| Суммарный показатель СКр | | 0,918±0,035 | 0,895±0,03 | 0,779±0,028** | 0,588±0,031*** |

Таблица 11
Изменение регионарных показателей МПКр (М±м) больных ХЛЛ (Ом/мин).

| Зоны лёгкого | | Контроль (n=30) | I группа (n = 30) | II группа (n =50) | III группа (n =40) |
|----------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| I | Правое лёгкое | 38±1,8 | 36±2,2 | 31,2±1,46** | 25,05±1,32*** |
| 1. | Верхняя | 10,4±0,5 | 9,4±0,1* | 13,0±0,36*** | 9,9±0,36 |
| 2. | Средняя | 15,1±0,6 | 16,4±1,8 | 10,5±0,7*** | 8,3±0,48*** |
| 3. | Нижняя | 12,5±0,7 | 10,2±0,3** | 7,7±0,4*** | 6,85±0,48*** |
| II | Левое лёгкое | 36±1,4 | 40,8±3,2 | 32,5±1,19 | 23,56±1,23*** |
| 1. | Верхняя | 10,8±0,6 | 10,8±0,2 | 12,6±0,39* | 8,76±0,35* |
| 2. | Средняя | 14,2±0,5 | 18,7±2,3 | 11,0±0,4*** | 8,8±0,42*** |
| 3. | Нижняя | 11,0±0,3 | 11,3±0,7 | 8,9±0,4*** | 6,0±0,46*** |
| МПКр суммарный | | 74±3,2 | 76,8±5,4 | 63,6±2,65* | 48,61±2,55*** |

Таблица 12
Регионарное распределение пульсаторного кровотока (М±м) у больных ХЛЛ (%)

| Зоны лёгкого | | Контроль (n=30) | I группа (=30) | II группа (n =50) | III группа (n = 40) |
|--------------|---------------|--------------------|-------------------|----------------------|------------------------|
| I | Правое лёгкое | 52,8±1,12 | 52,6±2,7 | 48,6±1,6 | 48,8±1,3 |
| 1. | Верхняя | 14,5±0,32 | 15,7±0,9 | 21,4±0,4*** | 18,4±0,45*** |
| 2. | Средняя | 22,2±0,4 | 22,6±1,2 | 15,2±0,6*** | 17,2±0,5*** |
| 3. | Нижняя | 16,1±0,4 | 14,3±0,6* | 12,1±0,6*** | 13,2±0,35*** |
| II | Левое лёгкое | 47±1,19 | 47,2±2,5 | 50,6±1,6 | 50,1±1,35 |
| 1. | Верхняя | 14,8±0,35 | 13,6±0,7 | 21,1±0,5*** | 19,5±0,4*** |
| 2. | Средняя | 16,9±0,34 | 18,6±1,3 | 16,6±0,5 | 18±0,5* |
| 3. | Нижняя | 15,3±0,5 | 15±0,5 | 13±0,6* | 12,6±0,45*** |

Таблица 13
Продолжительность интервала Q-a (М±m) у больных ХЛЛ (сек).

| Локализация | | Контроль (n=30) | I группа (n = 30) | II группа (n = 50) | III группа (n = 40) |
|----------------------------|---------|--------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Зоны правого легкого | Верхняя | 0,11± 0,004 | 0,112±0,006 | 0,113± 0,006 | 0,133± 0,005*** |
| | Средняя | 0,11± 0,005 | 0,113±0,005 | 0,121± 0,004** | 0,137± 0,006*** |
| | Нижняя | 0,121± 0,003 | 0,137±0,005* | 0,139± 0,005** | 0,147± 0,006*** |
| Зоны левого легкого | Верхняя | 0,115± 0,005 | 0,116±0,005 | 0,117± 0,006 | 0,137± 0,004*** |
| | Средняя | 0,111± 0,004 | 0,113±0,003 | 0,112± 0,005 | 0,125± 0,004* |
| | Нижняя | 0,115± 0,005 | 0,117±0,006 | 0,132± 0,005* | 0,145± 0,006*** |

Таблица 14

Динамика средней скорости кровенаполнения ($M \pm m$) у больных ХЛЛ (Ом/сек).

| Локализация | | Контроль (n = 30) | I группа (n = 30) | II группа (n = 50) | III группа (n = 40) |
|----------------------------|--------------|----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Зоны правого легкого | Верх- няя | 1,36±0,14 | 1,92±0,46 | 1,47±0,12 | 1,65±0,13 |
| | Сред- няя | 1,76±0,15 | 1,67±0,19 | 1,51±0,038* | 1,35±0,12* |
| | Нижняя | 1,50±0,11 | 1,68±0,32 | 1,01±0,07** | 1,0±0,08*** |
| Зоны левого легкого | Верх- няя | 1,41±0,12 | 2,02±0,36 | 1,43±0,13 | 1,67±0,12 |
| | Сред- няя | 1,83±0,19 | 1,8±0,2 | 1,48±0,17 | 1,29±0,09* |
| | Нижняя | 1,41±0,12 | 1,87±0,4 | 1,06±0,08* | 1,02±0,07** |

Таблица 15

Распределение диасто-систолического коэффициента ($M \pm m$) у больных ХЛЛ (отн. ед.).

| Локализация | | Контроль (n = 30) | I группа (n = 30) | II группа (n = 50) | III группа (n = 40) |
|----------------------------|---------|----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Зоны правого легкого | Верхняя | 0,56±0,03 | 0,55±0,06 | 0,57±0,04 | 0,58±0,05 |
| | Средняя | 0,5±0,02 | 0,51±0,05 | 0,58±0,03* | 0,60±0,02** |
| | Нижняя | 0,47±0,03 | 0,58±0,03* | 0,67±0,02*** | 0,71±0,03*** |
| Зоны левого легкого | Верхняя | 0,45±0,03 | 0,5±0,05 | 0,53±0,03 | 0,56±0,05 |
| | Средняя | 0,51±0,05 | 0,56±0,07 | 0,58±0,04 | 0,66±0,02** |
| | Нижняя | 0,48±0,03 | 0,55±0,08 | 0,66±0,03*** | 0,69±0,02*** |

Таблица 16

Регионарное распределение вентиляционно-перфузионных отношений у больных ХЛЛ ($M \pm m$).

| Зоны лёгких | | Контроль (n=30) | I группа (n = 30) | II группа (n = 50) | III группа (n = 40) |
|------------------|---------|--------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| I | Правое | 1,06±0,071 | 1,2±0,11 | 1,03±0,055 | 0,93±0,05 |
| 1. | Верхняя | 0,9±0,05 | 1,26±0,13* | 0,87±0,04 | 0,83±0,03 |
| 2. | Средняя | 0,94±0,075 | 0,75±0,06 | 1,0±0,06 | 0,95±0,05 |
| 3. | Нижняя | 1,34±0,084 | 1,8±0,15 | 1,2±0,07 | 1,0±0,06** |
| II | Левое | 1,19±0,077 | 0,9±0,06 | 0,91±0,065** | 0,99±0,057 |
| 1. | Верхняя | 1,0±0,052 | 1,0±0,02 | 0,8±0,045** | 0,89±0,041 |
| 2. | Средняя | 1,13±0,085 | 0,7± 0,095*** | 0,86±0,07* | 0,87±0,06* |
| 3. | Нижняя | 1,5±0,095 | 1,3±0,055 | 0,9±0,08*** | 1,3±0,071 |
| ВПО суммарное | | 1,12±0,074 | 1,04±0,085 | 0,95±0,06 | 0,96±0,054 |

Таблица 17

**Показатели газового состава крови у больных ХЛЛ
и в контрольной группе (M±m).**

| Показатель | Контроль (n = 30) | I группа (n = 20) | II группа (n = 20) | III группа (n = 20) |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------|
| pCO ₂ , мм рт. ст. Па | 37,2±2,5 4947±332 | 37,5±2,2 4987±292 | 37,9±1,6 5040±212 | 38,2±2,1 5080±279 |
| pO ₂ , мм рт. ст. Па | 88,0±4,0 11704±532 | 86,0±4,5 11438±598 | 78,9±2,0* 10493±266* | 71,6±3,5** 9522±465*** |
| AaDO ₂ , мм. рт. ст. Па | 29,0±4,0 3857±532 | 29,8±3,0 3963±399 | 25,6±4,5 3404±598 | 29,6±3,4 3936±452 |
| O _{2, sat} , % | 96,0±2,2 | 94,0±3,4 | 92,3±2,5 | 88±3,0* |
| O _{2 cont} , vol% | 19,0±1,2 | 18,9±1,3 | 17±1,3 | 16,7±1,0 |
| pH | 7,4±0,002 | 7,41±0,002 | 7,4±0,013 | 7,39±0,011 |

ЭХОКГ и ИДКГ были проведены 54 больным ХЛЛ в возрасте от 40 до 70 лет без сопутствующей ХОБЛ (13 из I, 26 из II и 15 из III групп). Из исследования исключались пациенты с наличием пороков сердца, мерцательной аритмии, высокими показателями артериального давления и другими заболеваниями, сопровождающимися первичным поражением левых отделов сердца, поскольку эта патология оказывает существенное влияние на показатели внутрисердечной гемодинамики (Авдеев С.Н., 2007). У 34 больных (63%) показатели СрДЛА в условиях покоя не превышали 20 мм. рт. ст. Из них у 28 человек (52%) показатели СрДЛА находились в пределах 9 - 16 мм. рт. ст., у 6 больных (11%) – 17 - 20 мм. рт. ст. У 20 (37%) человек выявлена легочная гипертензия (ЛГ). Показатели СрДЛА находились в пределах 21 – 32 мм. рт. ст, в среднем – 22,5 ± 0,7 мм. рт. ст. Это пациенты из II и III групп, из них у 3 имела место прогрессирующая, у 9 – опухолевая и у 8 – селезеночная формы ХЛЛ. Наиболее высокие показатели СрДЛА выявлены у больных с селезеночной и опухолевой формами ХЛЛ на поздних этапах опухолевой прогрессии со значительным увеличением печени и селезенки (таблицы 18, 19). У всех пациентов с высокими показателями СрДЛА отмечено прогрессирующее течение гемобластоза, у 6 диагностирована терминальная стадия заболевания.

Таблица 18

**Показатели СрДЛА у больных ХЛЛ
без бронхообструктивного процесса.**

| Группы | СрДЛА в норме | Повышение СрДЛА |
|--------|---------------|-----------------|
| I | 16 | - |
| II | 18 | 8 |
| III | - | 12 |
| Всего | 34 | 20 |

Распределение больных ХЛЛ без бронхообструктивного процесса по формам заболевания

| Формы ХЛЛ | СрДЛА в норме | Повышение СрДЛА |
|-------------------|---------------|-----------------|
| Доброкачественная | 16 | - |
| Прогрессирующая | 15 | 3 |
| Опухолевая | 3 | 9 |
| Селезеночная | - | 8 |

При исследовании функциональной способности правых отделов сердца у больных I группы отмечается уменьшение соотношения E/A_{TK} . Во II группе диагностировано дальнейшее уменьшение соотношения E/A_{TK} . В III группе диагностировано достоверное увеличение КДР, КДО и КСО ПЖ. У больных III группы увеличен сердечный индекс (СИ) ПЖ, что связано с учащением ЧСС на поздних этапах развития гемобластоza вследствие анемии и интоксикации. Выявлено снижение максимальной скорости кровотока в раннюю диастолу (E_{TK}), увеличение максимальной скорости потока крови в фазу позднего наполнения ПЖ (A_{TK}) и уменьшение соотношения E/A . Увеличение A_{TK} в процессе опухолевой прогрессии при ХЛЛ можно объяснить увеличением ЧСС у данных больных. E_{TK} зависит от разницы градиента давления в полостях правого сердца и не связано с ЧСС, поэтому не происходит изменения данного показателя в I и II группах. Снижение E_{TK} диагностировано только у больных III группы, где имеет место дилатация полости ПЖ. Таким образом, у больных ХЛЛ I группы были выявлены ранние признаки диастолической дисфункции ПЖ, во II и III группах нарушение диастолической функции ПЖ прогрессировало. Достоверное снижение фракции выброса ПЖ диагностировано только у больных III группы. Показатель $TMPC_{ПЖд}$ увеличивался у пациентов II и III групп. (Таблица 20).

В I группе больных ХЛЛ отмечено увеличение $TMЗC_{ЛЖд}$, во II и III группах она продолжает увеличиваться. У больных II и III групп увеличивается толщина межжелудочковой перегородки. Увеличение $A_{МК}$ и снижение отношения E/A диагностировано уже на начальных этапах опухолевой прогрессии (I группа), что свидетельствует о наличии диастолической дисфункции левого желудочка. В процессе развития опухоли прогрессируют нарушения диастолической функции ЛЖ: увеличивается $A_{МК}$ достигая максимальных значений в III группе и соответственно значительно снижается отношение $E/A_{МК}$. За счет увеличения ЧСС происходит увеличение $MO_{ЛЖ}$ и $СИ_{ЛЖ}$. Только в III группе отмечено достоверное увеличение КДР, КСР, КДО, КСО и снижение ФВ ЛЖ. (Таблица 20).

Выявленные изменения можно объяснить опухолевой интоксикацией, кардиотоксическим действием цитостатиков, реологическими нарушениями в коронарных сосудах у больных с высоким лейкоцитозом, анемией, в ряде случаев лимфоидной инфильтрацией миокарда. Дилатация полостей

обоих желудочков, увеличение их размеров и соответствующих объемов, снижение фракции выброса диагностированы только у больных ХЛЛ в стадии С (с наличием анемического синдрома). Больные ХЛЛ – люди в подавляющем большинстве случаев пожилого возраста, у многих из них имела место ишемическая болезнь сердца, что также способствовало нарушению трофики миокарда ЛЖ и развитию недостаточности кровообращения.

Таблица 20

Показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных ХЛЛ без бронхообструктивного процесса (M±m).

| Показатели | Контроль (n=30) | I группа (n=13) | II группа (n=26) | III группа (n=15) |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| ТМПС _{ПЖд} , см. | 0,38±0,01 | 0,384±0,02 | 0,44±0,014*** | 0,48±0,017*** |
| КДР _{ПЖ} , см. | 2,29±0,14 | 2,2±0,03 | 2,59±0,06 | 2,7±0,12* |
| КДО _{ПЖ} , мл. | 111,7±3,65 | 111,4±5,6 | 114,5±3,7 | 124,5±3,7* |
| КСО _{ПЖ} , мл | 44,5±2,66 | 40,6±1,9 | 44,1±1,9 | 52±2,1* |
| УИ _{ПЖ} , мл/м ² | 40,0±1,8 | 40,5±2,0 | 42±2,2 | 46±2,5 |
| СИ _{ПЖ} , л/мин/м ² | 3,0±0,06 | 3,0±0,12 | 3,2±0,15 | 3,7±0,25* |
| ФВ _{ПЖ} , (%) | 59,7±1,68 | 58±1,9 | 57±2,0 | 55±1,1* |
| Е _{ТК} , м/с | 0,57±0,02 | 0,56±0,02 | 0,53±0,045 | 0,5±0,02* |
| А _{ТК} , м/с | 0,35±0,03 | 0,4±0,03 | 0,41±0,01 | 0,44±0,035* |
| Е/А _{ТК} | 1,62±0,05 | 1,4±0,05** | 1,29±0,05*** | 1,14±0,05*** |
| СрдЛА, мм.рт.ст. | 14,99±0,61 | 14,7±0,7 | 18,2±1,08* | 22,16±1,6*** |
| Па | 1993,6±81 | 1955±93,1 | 2420±143* | 2947±212*** |
| ТМЗС _{ЛЖд} , см. | 1,1±0,05 | 1,27±0,05* | 1,34±0,05*** | 1,38±0,03*** |
| КДР _{ЛЖ} , см. | 4,9±0,09 | 4,9±0,07 | 4,9±0,08 | 5,1±0,03* |
| КСР _{ЛЖ} , см. | 2,87±0,05 | 2,87±0,06 | 2,9±0,05 | 3,05±0,05* |
| КДО _{ЛЖ} , мл. | 124,5±5,0 | 125,1±6,0 | 127±7,0 | 141,0±5,0* |
| КСО _{ЛЖ} , мл. | 45±2,5 | 45,2±3 | 49±5,0 | 53,5±3,0* |
| УО _{ЛЖ} , мл. | 80,5±3,1 | 81±5,0 | 80±4,0 | 83,5±3,4 |
| МО _{ЛЖ} , л/мин. | 4,8±0,5 | 5,1±0,6 | 5,6±0,4 | 6,4±0,5* |
| УИ _{ЛЖ} , мл/м ² | 40,5±1,34 | 41,2±1,5 | 42,5±2,0 | 46,4±3,0 |
| СИ _{ЛЖ} , л/мин/м ² | 3,01±0,08 | 3,1±0,1 | 3,3±0,3 | 3,7±0,3* |
| ФВ _{ЛЖ} , (%) | 71,1±2,0 | 71±1,1 | 69,8±1,0 | 54,9±1,3* |
| Е _{МК} , м/с | 0,6±0,04 | 0,6±0,03 | 0,6±0,03 | 0,5±0,05* |
| А _{МК} , м/с | 0,36±0,03 | 0,48±0,05* | 0,6±0,04*** | 0,57±0,014*** |
| Е/А _{МК} | 1,66±0,06 | 1,25±0,07*** | 1,0±0,06*** | 0,9±0,05*** |
| ТМЖП _д , см. | 0,97±0,04 | 1,1±0,05 | 1,14±0,05** | 1,2±0,03*** |

Примечание: в таблицах 29 и 30 – * достоверность различий по сравнению с контролем - <0,05; ** <0,01; *** P<0,001.

При ультразвуковом исследовании диафрагмы у больных I группы существенных изменений по сравнению с контролем выявлено не было. Толщина диафрагмы (ТД) не отличалась от показателя в контрольной группе. Положение, форма, эхогенность диафрагмы также не изменялись. Экскурсия диафрагмы при спокойном (ЭДс) и форсированном (ЭДф) ды-

хании не отличалась от контроля. У больных II группы толщина диафрагмы не изменялась. Но эхоструктура диафрагмы стала неоднородной, отмечено уплощение ее купола. Значительно уменьшилась экскурсия диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании. В III группе выявлены наибольшие морфологические изменения диафрагмы. Купол был не четким. Эхоструктура ее становилась неоднородной. Значительно снижалась экскурсия диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании. (Таблица 21). Нарушению экскурсии диафрагмы и ее морфологической перестройке при ХЛЛ способствует выраженная гепато- и спленомегалия, которые имеют место у большинства больных II и III групп. Компрессия диафрагмальной мышцы увеличенными печенью и селезенкой значительно снижает ее подвижность и является одной из причин возникновения тяжелого и затяжного течения бронхолегочной патологии при ХЛЛ. Другой причиной нарушения функции диафрагмы при ХЛЛ является ее специфическое лейкоэмическое поражение.

Таблица 21

Показатели ультразвукового сканирования диафрагмы у больных ХЛЛ

| Показатель | Контроль (n=30) | I группа (n=13) | II группа (n=26) | III группа (n=15) |
|------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| Толщина диафрагмы (мм) | 5,8±0,6 | 5,8±0,4 | 5,7±0,19 | 5,6±0,3 |
| ЭДс (мм) | 20,6±1,36 | 19,5±1,5 | 14,25±1,3*** | 10,7±1,9*** |
| ЭДф (мм) | 80,2±4,5 | 70,1±4,9 | 30,7±1,9*** | 24,75±2,2*** |

Проведен корреляционный анализ между показателями легочной и внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния диафрагмы, функции внешнего дыхания и газового состава крови у больных ХЛЛ на разных этапах опухолевой прогрессии. У больных II и III групп выявлена достоверная корреляционная связь между снижением экскурсии диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании и уменьшением МОВр нижних и средних зон легких. Во второй группе коэффициент корреляции между снижением показателя ЭДф и уменьшением МОВр нижних зон составил 0,87 (P<0,001); между снижением ЭДф и уменьшением МОВр средних зон - 0,68 (P<0,01). Коэффициент корреляции между снижением ЭДс и уменьшением МОВр нижних зон составил 0,72 (P<0,01); между снижением ЭДс и уменьшением МОВр средних зон - 0,64 (P<0,05). В III группе также диагностирована четкая зависимость между снижением ЭДф и уменьшением МОВр нижних (0,66; P<0,05) и средних (0,65; P<0,05) зон легких. Коэффициент корреляции между снижением показателя ЭДс и уменьшением МОВр нижних зон составил 0,64 (P<0,05), средних зон 0,62 (P<0,05). Не выявлено достоверных корреляционных связей между показателями ЭДф, ЭДс и МОВр верхних зон легких у больных ХЛЛ. Корреляционный анализ подтверждает предположение о важной роли нарушения экскурсии диафрагмы при ХЛЛ в снижении вентиляционных возможно-

стей нижних и средних зон легких и перераспределении вентиляции в верхние зоны.

Установлена достоверная средняя обратная корреляционная связь между снижением экскурсии диафрагмы при форсированном и спокойном дыхании и повышением СрДЛА у больных II ($r = -0,59$; $P < 0,05$ и $-0,51$; $P < 0,05$) и III ($r = -0,66$; $P < 0,01$ и $-0,61$; $P < 0,05$) групп. Выявлена сильная положительная корреляционная связь между уменьшением $MOV_{p_{сум}}$ и снижением pO_2 крови у больных II ($0,86$; $P < 0,001$) и III ($0,9$; $P < 0,001$) групп. Диагностирована обратная корреляционная зависимость между снижением pO_2 крови и повышением СрДЛА у больных II ($r = -0,65$; $P < 0,01$) и III ($r = -0,9$; $P < 0,001$) групп. Меньший коэффициент корреляции и достоверность во II группе объясняется незначительными изменениями у этих больных показателей pO_2 и СрДЛА. Можно сделать заключение о том, что нарушение функциональной способности диафрагмы ведет к нарушению вентиляционных возможностей средних и нижних зон легких, вследствие чего развивается гипоксемия и ЛГ.

Значительное увеличение печени и селезенки, имеющие место у многих больных с прогрессирующим течением ХЛЛ и в терминальной стадии заболевания, способствует высокому стоянию купола диафрагмы и нарушению её экскурсии. Диафрагма является главной дыхательной мышцей, которая в физиологических условиях обеспечивает 2/3 жизненной емкости легких, а при форсированном дыхании – 70-80% вдоха [208]. Так, по данным Я.Л. Шика и В.И. Соболева, в результате движения диафрагмы полностью осуществляется вентиляция нижних и 40-50% объема вентиляции верхних долей легких. Нарушение экскурсии диафрагмы, основной дыхательной мышцы, является важным фактором нарушения ФВД на поздних этапах опухолевой прогрессии у больных ХЛЛ. Компрессия нижних отделов лёгких увеличенными печенью и селезёнкой является важным фактором, способствующим уменьшению дыхательного объёма нижних зон и перераспределению вентиляции в верхние зоны лёгких. Можно утверждать, что механическая компрессия диафрагмы увеличенными печенью и селезенкой и ее специфическое лейкемическое поражение способствуют нарушению сократительной способности диафрагмы, что является одной из причин развития гипоксемии и ЛГ у больных ХЛЛ II группы без сопутствующего бронхообструктивного процесса. В эту группу включено большее количество больных с селезеночной формой ХЛЛ.

Другими причинами развития гипоксемии и ЛГ у больных ХЛЛ в стадии В являются снижение микрогемодициркуляции и тяжелое, затяжное течение инфекций бронхолегочной системы, сопровождающееся нарушениями вентиляции и гемодинамики малого круга кровообращения.

На поздних этапах опухолевой прогрессии ХЛЛ лимфоузлы в грудной полости приобретают плотную консистенцию, появляется лимфоидная инфильтрация в легких и плевре (с развитием специфического лимфопролиферативного плеврита), развивается компрессионный синдром, ведущий

к нарушению бронхиальной проходимости и вентиляционной функции легких, бронхолегочные инфекции приобретают тяжелое и затяжное течение. Данные изменения способствуют снижению pO_2 и повышению давления в системе ЛА. Этим объясняется большее значение СрДЛА у пациентов III группы. По мере прогрессирования ХЛЛ у таких больных развивается дистрофия миокарда, что способствует нарушению гемодинамики МКК и повышению давления в ЛА.

Таким образом, можно выделить четыре механизма развития ЛГ у больных ХЛЛ, не имеющих сопутствующего бронхообструктивного процесса: 1) торакодиафрагмальный – вследствие снижения экскурсии диафрагмы при ее компрессии увеличенными печенью и селезенкой и лейкоэмическом поражении; 2) бронхолегочный – тяжелое и затяжное течение инфекционных и специфических лейкоэмических процессов; 3) сосудистый – вследствие нарушения реологии крови в сосудах МКК; 4) дистрофия миокарда.

Проанализировав данные спирографии, пикфлоуметрии, пневмотахографии, зональной реографии легких, данные исследования эндобронхиальной ЛДФ, легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных ХЛЛ, можно сделать заключение:

1. В процессе опухолевой прогрессии при ХЛЛ снижаются показатели эндобронхиальной микрогемодициркуляции. Важными причинами нарушения эндобронхиальной микрогемодициркуляции при ХЛЛ являются высокий лейкоцитоз в периферической крови, способствующий формированию лейкостазов; у больных с анемическим синдромом, снижение количества эритроцитов.

2. Нарушение микрогемодициркуляции у больных ХЛЛ способствует нарушению трофики тканей, развитию тканевой гипоксии, местному нарушению обмена веществ, следствием чего является возникновение, тяжелое и затяжное течение воспалительного процесса в легких и бронхах и повышение давления в малом круге кровообращения.

3. При проведении фибробронхоскопического исследования у 60% больных с прогрессирующим течением ХЛЛ диагностировано латентное течение хронического необструктивного бронхита (40% от общего количества больных ХЛЛ).

4. По мере развития опухолевого процесса при ХЛЛ прогрессируют нарушения общей и регионарной вентиляции и перфузии легких, что характеризуется снижением данных показателей по каждой зоне в отдельности и в целом по обоим легким. Происходит перераспределение вентиляции и кровотока из нижних и средних зон в верхние зоны обоих легких. Данные изменения обусловлены наличием инфекционных осложнений и лейкоэмических бронхолегочных проявлений ХЛЛ, нарушением экскурсии диафрагмы.

5. У больных ХЛЛ на поздних этапах опухолевой прогрессии повышается бронхиальное сопротивление вследствие тяжелого и затяжного те-

чения воспалительных процессов, лейкемической инфильтрации легких и бронхов, нарушения эндобронхиальной микрогемодинамики, компрессии бронхиального дерева увеличенными плотной консистенции лимфоузлами средостения.

6. По мере прогрессирования ХЛЛ отмечаются нарушения систолической и диастолической функции правого и левого желудочков.

7. Нарушению сократительной способности диафрагмы у больных ХЛЛ способствует ее лейкемическое поражение и компрессия увеличенными печенью и селезенкой.

8. У 37% больных ХЛЛ на поздних этапах опухолевой прогрессии, без сопутствующего бронхообструктивного процесса, диагностирована гипоксемия и легочная гипертензия. Повышению давления в системе ЛА у этих больных способствует нарушение экскурсии диафрагмы, тяжелое течение инфекционных осложнений и лейкемических поражений бронхолегочной системы, реологические нарушения в сосудах МКК, дистрофия миокарда.

Рентгенологические исследования бронхолегочной системы у больных хроническим лимфолейкозом

Инфекционные осложнения встречаются в 75 - 80% случаев у больных ХЛЛ (Волкова М.А., 1979, Дульцин М.С. и соавт., 1965). По мере прогрессирования ХЛЛ заболеваемость бактериальными и вирусными инфекциями возрастает. Возникновению бронхолегочных осложнений при ХЛЛ способствует специфическая лимфоидная инфильтрация легочной ткани и гиперплазия лимфоидных фолликулов бронхиального дерева. Все это приводит к развитию ателектазов, нарушению вентиляционной и газообменной функции легких и дренажной функции бронхов (Волкова М.А., 2001; Воробьев А.И., 2003; Kantoyiannis D.P., 1993). При этом значительные трудности вызывает прижизненная диагностика лейкозной инфильтрации с использованием рентгенологических методов (Oikonomou A., Muller N.L., Nantel S., 2003). Источником инфильтрации служат лимфоидные фолликулы, расположенные вокруг бронхов и крупных вен. В фазу злокачественной трансформации ХЛЛ возможно прорастание опухоли из лимфатических узлов в жировую клетчатку средостения, поражение межальвеолярных перегородок легкого, стенок бронхов и плевры (Краевский Н.А., Немецова Н.М., Хохлова Н.П., 1965; Кассирский И.А., 1970; Даштаянц Г.А., 1987).

Безусловно, что одними из основных методов регистрации распространенности опухолевого процесса при ХЛЛ являются рентгенография и томография. В качестве примера приводим одно из наблюдений (Рис. 9). Больной В., 62 лет. На рентгенограмме органов грудной полости в прямой проекции (рис. А) определяется двухсторонняя, умеренно выраженная корневая лимфаденопатия без инфильтративных изменений в легочной

ткани. При выполнении прицельной ЭРТГ определяется специфическая лимфоидная инфильтрация легочной ткани, муфтообразно охватывающая бронхи верхней доли и циркулярно суживающая их просветы (рис. Б). На рентгенограмме данные изменения не дифференцируются.

Если суммировать имеющиеся сведения в литературе и собственный опыт, то можно отметить, что рентгенологически гораздо чаще приходится диагностировать осложнения лейкозов в виде различного рода пневмоний, чем собственно лейкемические инфильтраты.

Специфические лейкемические инфильтраты с помощью традиционной рентгенографии диагностируются редко, ибо не достигают значительных размеров. При значительной лейкемической инфильтрации перибронхиальных тканей удается отметить выраженное усиление легочного рисунка и его деформацию, соответствующую нежной сетчато-петлистой структуре (Рис. 10). По мере прогрессирования процесса на этом фоне появляются мелкоочаговые тени, анатомическим субстратом которых могут быть как специфические, так и неспецифические процессы в легких. Очаговые тени в части случаев могут быть отображением перибронхиальных и периваскулярных муфт в их поперечном сечении. С другой стороны, специфические лейкемические инфильтраты, переходящие на альвеолы и выполняющие их, образуют мелкие фокусы, которые рентгенологически могут аналогично проявляться в виде очагов. Сопутствующие пневмонии, среди которых довольно часто встречаются мелкоочаговые формы, также иногда являются анатомическим субстратом мелких очагово-подобных теней. Рентгенологические проявления специфической лейкемической инфильтрации и сопутствующих или возникающих самостоятельно пневмоний могут быть сходными. Это сходство бывает настолько выражено, что решить, какие элементы теневой картины связаны с воспалительными изменениями, какие обусловлены специфической инфильтрацией, трудно, даже с использованием современной техники – КТ и ЭРТГ.

Основная бронхолегочная патология в различных группах ХЛЛ и рентгенологические признаки представлены на рис. 11 - 13.

Внедрение в практику рентгеновской компьютерной томографии, особенно высокого разрешения, значительно улучшает диагностику легочных проявлений ХЛЛ (Котляров П.М., Георгиади С.З., 2002, 2004; Ландыше Ю.С., Леншин А.В., Войцеховский В.В., 2004). У 102 больных ХЛЛ была выполнена КТ грудной клетки (в полярные фазы дыхания, планиметрические и денситометрические измерения), патология была обнаружена у 85 пациентов (83%), на рентгенограммах и линейных томограммах изменения обнаружены только у 46 пациентов (45%). При КТ выявлены следующие изменения: корневая и медиастинальная лимфаденопатия – у 68 (66,7%); сдавление бронхов и лёгочной ткани лимфоузлами при синдроме Рихтера – у 15 (14,7%); пневмония – у 45 (44,1%); лимфоидная инфильтрация лёгких – у 5 (4,7%); лимфоидная инфильтрация плевры – у 14 (13,7%); плевриты – у 28 (27,5%); туберкулёз

лёгких – у 10 (9,8%); эмфизема – у 78 (76,5%); пневмосклероз – у 37 (36,3%); постпневмонический пневмофиброз – у 14 (13,7%) пациентов.

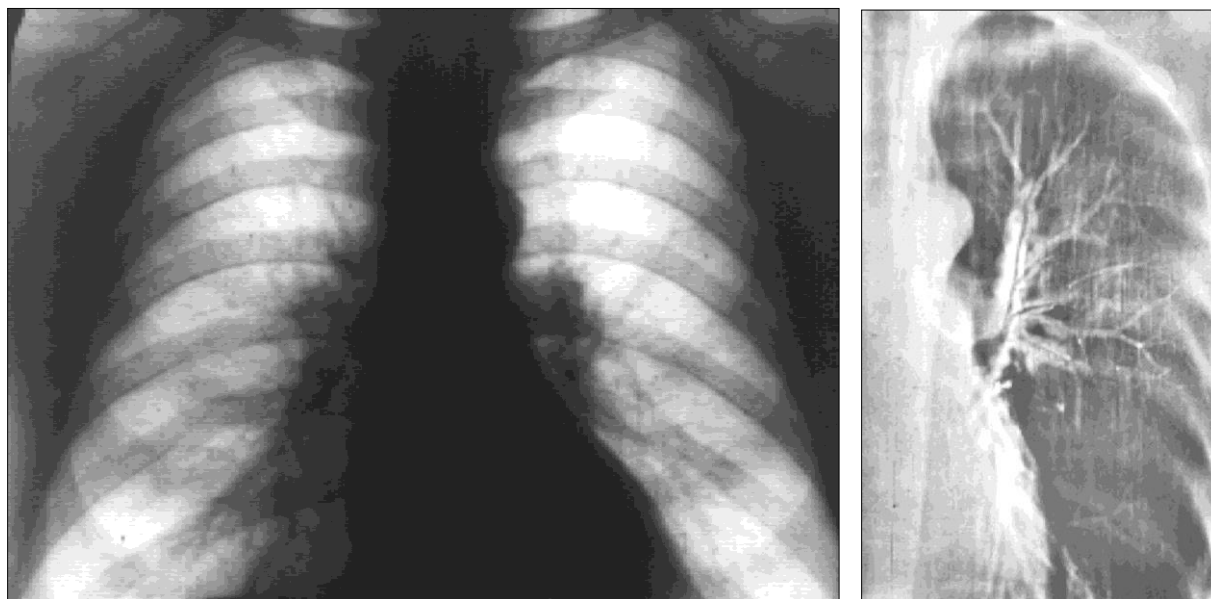


Рис. 9. Рентгенограмма (А) органов грудной полости в прямой проекции и ЭРТГ (Б) левого легкого в прямой проекции больного В., 52 лет с ХЛЛ. На рентгенограмме видна двухсторонняя корневая лимфаденопатия. На ЭРТГ определяется специфическая лейкоэмическая инфильтрация легочной ткани в виде перибронхиальных, периваскулярных муфт, циркулярно суживающая просветы бронхов верхней доли левого легкого.



Рис. 10. ЭРТГ больного ХЛЛ (III группа).

Определяется прикорневая лимфаденопатия, больше справа. Пневмоническая инфильтрация нижней доли справа, усиление и деформация легочного рисунка. Правый купол диафрагмы нечеткий за счет реактивного плеврита. Просветы видимых бронхов сохранены.

Увеличение лимфоузлов средостения, по данным разных авторов, диагностируют у 25-64% больных ХЛЛ (Аносов Н.Н., 1997). Большею частью периферические лимфоузлы превосходят по размерам внутригрудные, однако могут наблюдаться и обратные взаимоотношения. Выраженность медиастинальной лимфаденопатии зависит от стадии развития опухолевого процесса. Лимфаденопатия у больных ХЛЛ в основном перифе-

рическая. По этому поводу в основном пациенты и обращаются к врачу. Лишь у немногих из них в это время рентгенологически определяется увеличение лимфоузлов средостения. Позднее, в развернутой стадии заболевания, медиастинальная лимфаденопатия выявляется более чем у половины больных, достигая иногда значительных размеров. Однако для классического течения заболевания даже при значительном увеличении лимфоузлов компрессионный синдром не является характерным (Воробьев А.И. и соавт, 2003; Файнштейн Ф.Э. и соавт, 1987).



Рис.11 . Заболевания легких и рентгенологические признаки у больных ХЛЛ I группы

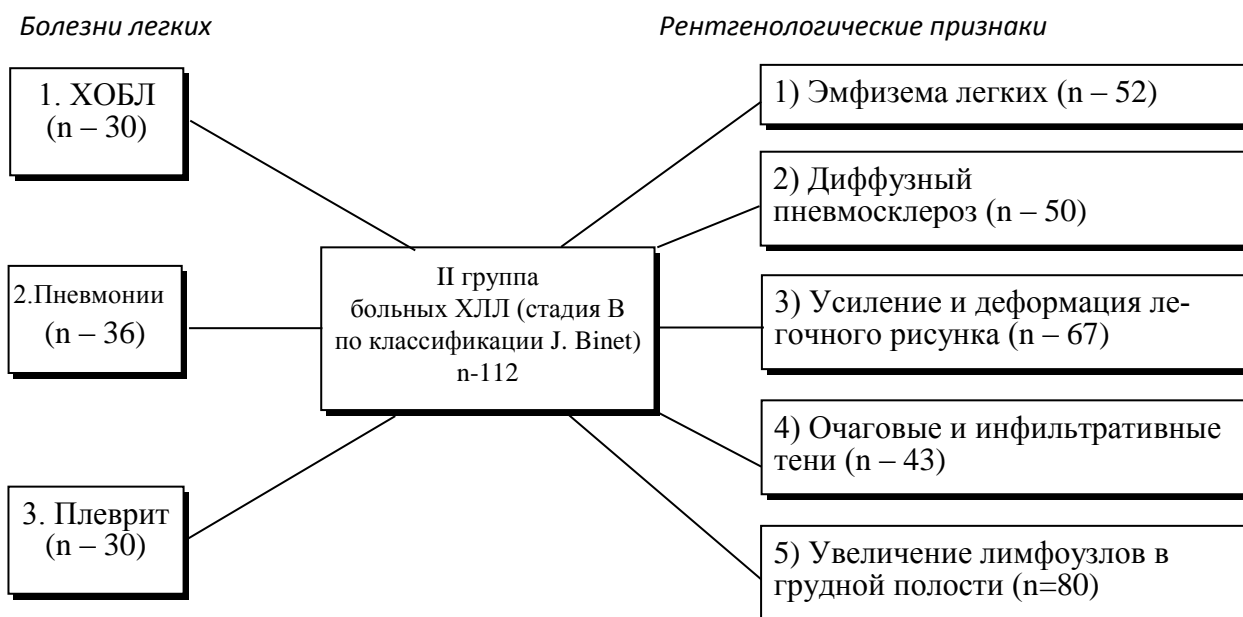


Рис.12. Заболевания легких и рентгенологические признаки у больных ХЛЛ II группы

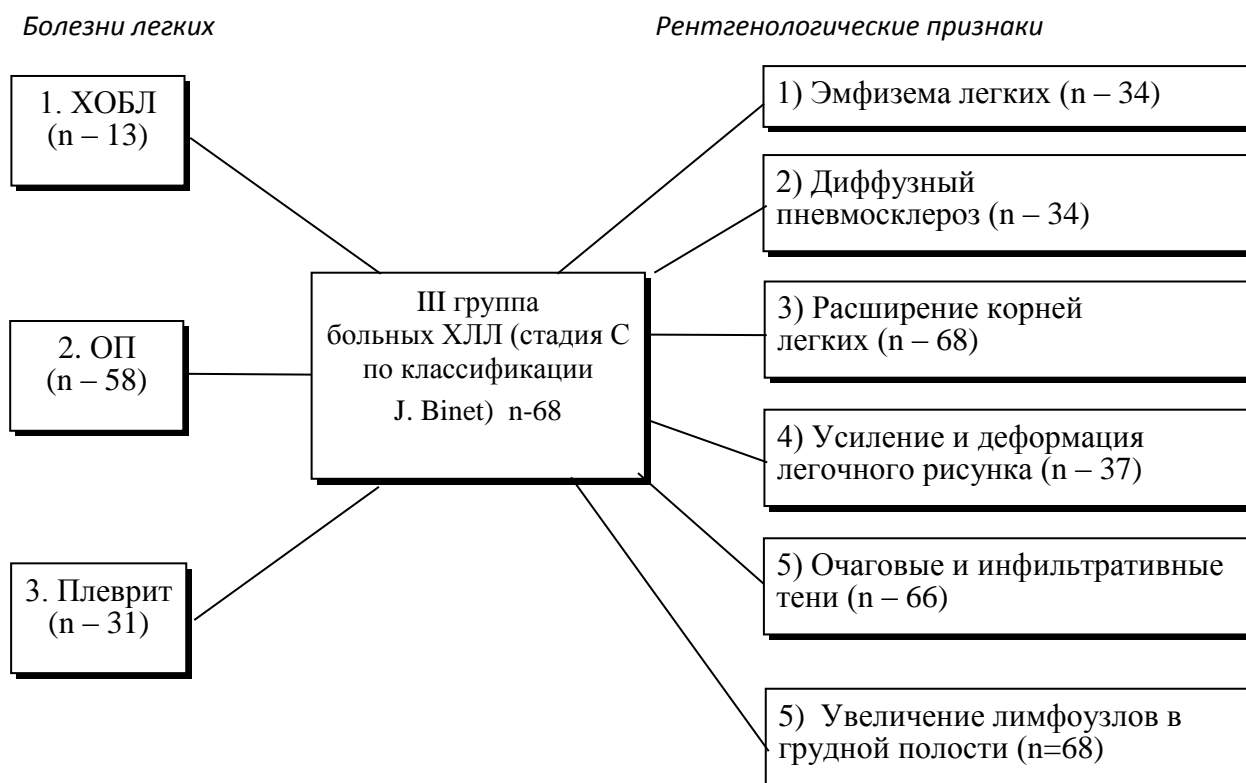


Рис.13. Заболевания легких и рентгенологические признаки у больных ХЛЛ III группы

Быстрый рост лимфоузлов, приобретение ими каменной плотности, сдавление и инфильтрация соседних органов и тканей, вызывающие отек и болевой синдром, характерны для саркомной, злокачественной трансформации ХЛЛ - т.н. синдром Рихтера. В эту стадию заболевания возможна компрессия увеличенными лимфоузлами бронхов и легочной ткани, сопровождающаяся нарушением вентиляции легких и дренажной функции бронхов. В стадию злокачественной трансформации возможно прорастание ткани лимфоузла в легочную ткань и просвет бронхов, что не характерно для классического течения ХЛЛ. Для верификации синдрома Рихтера необходимо гистологическое исследование саркомотрансформированных лимфоузлов. Операционная биопсия не представляет трудности, если трансформация происходит в периферических лимфоузлах, и очень затруднительна при поражении медиастинальных или абдоминальных узлов. Не заменяя гистологическое исследование, КТ может помочь в диагностике саркомной трансформации лимфоузлов грудной полости. В пользу развития синдрома Рихтера говорит развитие компрессионного синдрома в грудной полости, связанное с увеличенными лимфатическими узлами и/или прорастанием ткани лимфоузла в окружающие ткани. Рисунок 14 А.

У больных с синдромом Рихтера вследствие нарушения вентиляционной функции легких и дренажной функции бронхов инфицирование бронхолегочной системы является довольно распространенным и серьезным осложнением. Но кроме воспалительных инфильтратов в стадию зло-

качественной трансформации ХЛЛ в легких может появляться специфическая лейкоэмическая инфильтрация, дифференциальная диагностика которой с воспалительными инфильтратами очень затруднительна (рис. 14 Б).

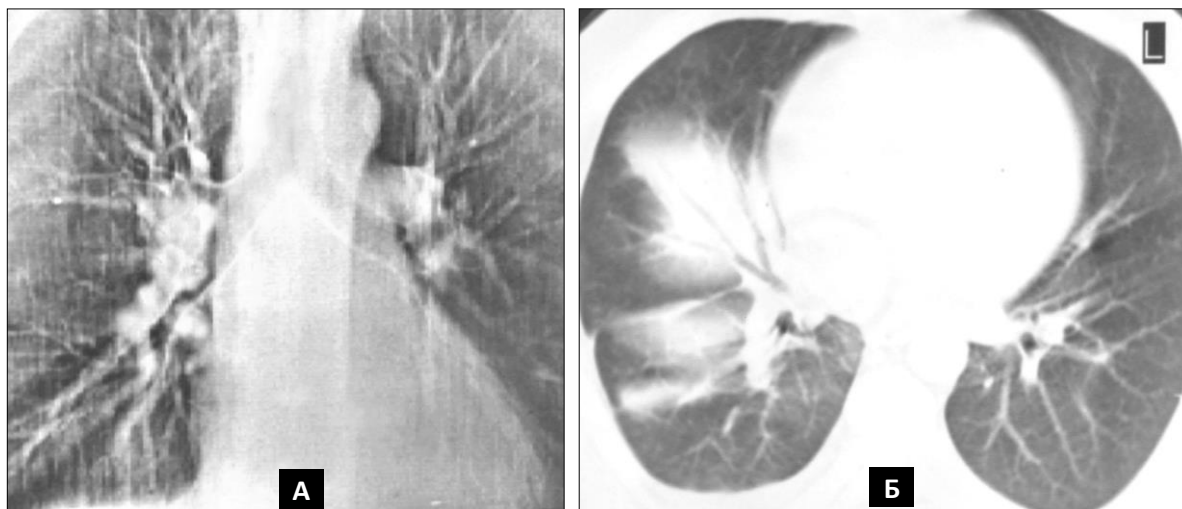


Рис.14 А. Больной А., 67 лет, с синдромом Рихтера. А – ЭРТГ органов грудной полости (трахеальный срез). Определяется прорастание увеличенных, плотной консистенции лимфоузлов в просвет промежуточного бронха справа. Б – компьютерная томография (аксиальный срез базальных отделов легких). Определяется сливная, многофокусная инфильтрация наддиафрагмальной области правого легкого.

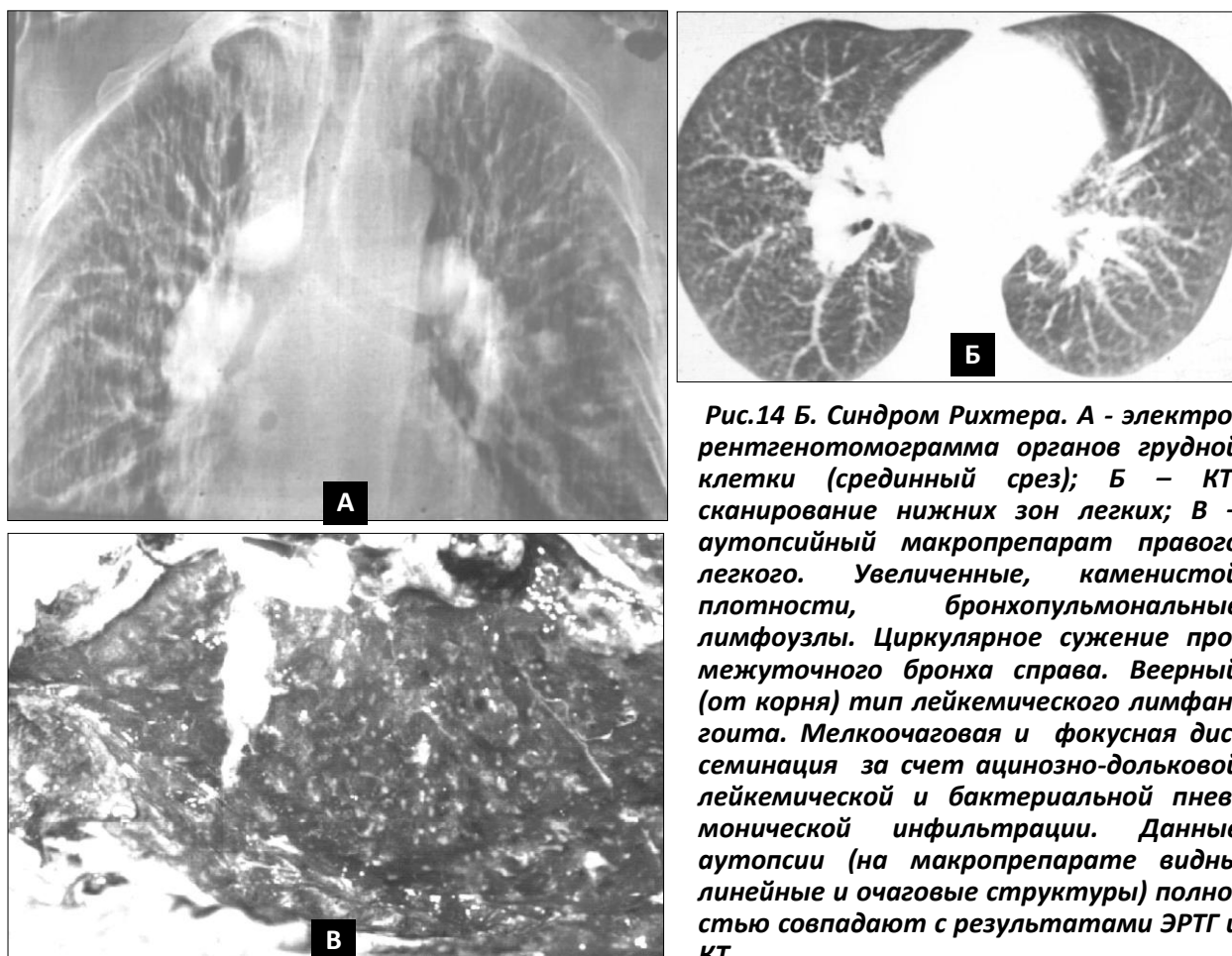


Рис.14 Б. Синдром Рихтера. А - электрорентгенограмма органов грудной клетки (срединный срез); Б – КТ-сканирование нижних зон легких; В – аутопсийный макропрепарат правого легкого. Увеличенные, каменистой плотности, бронхопульмональные лимфоузлы. Циркулярное сужение промежуточного бронха справа. Веерный (от корня) тип лейкоэмического лимфангоита. Мелкоочаговая и фокусная диссеминация за счет ацинозно-дольковой лейкоэмической и бактериальной пневмонической инфильтрации. Данные аутопсии (на макропрепарате видны линейные и очаговые структуры) полностью совпадают с результатами ЭРТГ и КТ.

В использовании КТ заложены большие перспективы для объективизации рентгеновских изображений и параметров, характеризующих селективный статус вентиляционной функции лёгких (Аверьянов А.В., Поливанов Г.Э., 2006; Аверьянов А. В., 2007; Терновой С.К., 2002; Voedeker K.I., McNitt-Gray M.F., Rogers S.R., 2004; Bagheri Af. H., et al., 2006). Рентгенологические заключения о состоянии лёгочного рисунка и эмфиземы весьма субъективны (Gevenois P.A., Yernault J.C., 1995; Kauczor H.U., Heussel C.P., Fischer B., 1998; Coxson H.O., Rogers R.M., Whittall K.P., 1999). А.В. Леншин (2004) разработал методику количественной оценки рентгенологических данных при КТ с использованием программы Level Detect компьютерного томографа «Hitachi W-800», которая предусматривает выделение заданных КТ-плотностей в зоне интереса и анализ фиксированных диапазонов плотностей в процентах на единицу площади аксиального томографического среза. Наиболее оптимальными А.В. Леншин (2004) считает срезы на уровне бифуркации трахеи, выполненные при глубоком вдохе (уровень ствола легочной артерии).

Опытным путём при обследовании 100 здоровых пациентов (57 – с ХОБЛ и 54 – с бронхиальной астмой) автор установил, что в диапазоне плотностей $-950...-1000$ ед. НУ выявляется («контрастируется») эмфизематозно трансформированная лёгочная ткань. Подсчет выделенных пикселей в фиксированных (доминантных) областях того или иного аксиального томографического среза позволяет получить количественные (в % на ед. площади) диагностические тесты эмфиземы легких (Леншин А.В., 2004). Данная методика была нами применена у больных ХЛЛ (рис. 15). В изучаемых группах больных ХЛЛ получены следующие результаты количественного определения эмфиземы лёгких: в I группе процент эмфизематозной ткани на ед. площади в среднем составил $27,24 \pm 0,24$; во II группе – $34,27 \pm 0,31\%$; в III группе – $42,29 \pm 0,21\%$.

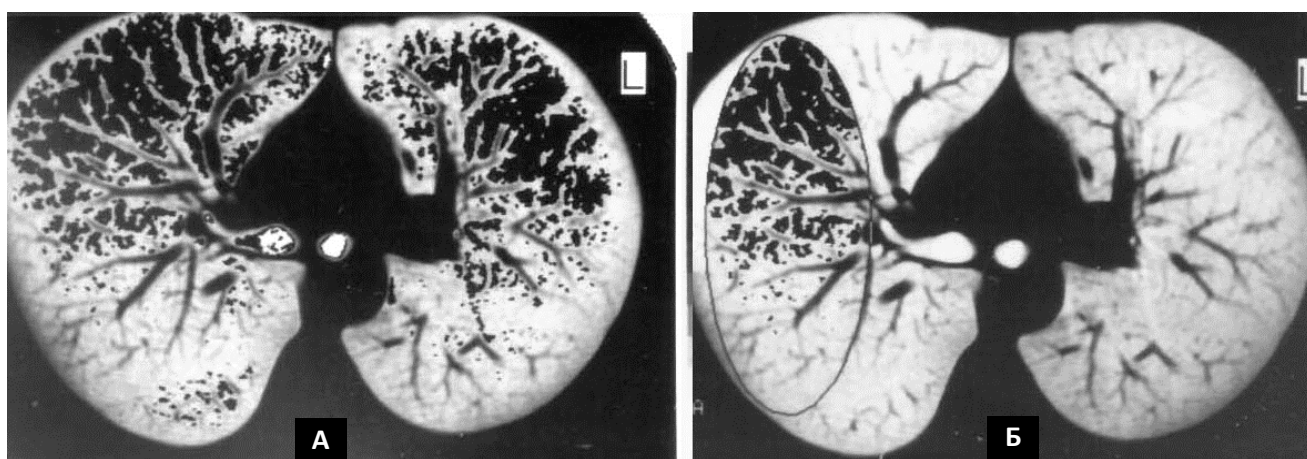


Рис.15. Компьютерная томография, бифуркационный срез. А - определение эмфизематозно трансформированной легочной ткани по программе LEVEL DETECT. Б – количественное определение эмфиземы на ед. площади легочной ткани – 43%

Количественное определение эмфиземы легких у больных ХЛЛ является важным методом рентгенофункционального исследования, поскольку с эмфизематозной трансформацией легочной ткани у этих больных связаны многие функциональные нарушения бронхолегочной системы, а КТ является одним из самых достоверных методов прижизненной диагностики эмфиземы.

Резюмируя сказанное, можно сделать следующее заключение:

1. Комплексное рентгенологическое исследование органов грудной полости с использованием ЭРТГ и КТ значительно улучшает диагностику бронхолегочной патологии у больных ХЛЛ

2. Рентгенологическая дифференциальная диагностика между воспалительными и специфическими лейкоэмфизематозными инфильтратами в легких у больных ХЛЛ значительно затруднена. Однако в подавляющем большинстве случаев при рентгенологическом исследовании выявляются воспалительные инфильтраты. Лимфоидная инфильтрация в легких при ХЛЛ редко достигает таких размеров, когда может быть выявлена рентгенологически.

3. КТ является лучшим методом регистрации компрессионного синдрома в грудной полости у больных ХЛЛ в стадии злокачественной трансформации.

4. При использовании методики количественной оценки рентгенологических данных при КТ у больных ХЛЛ по мере опухолевой прогрессии выявлено увеличение процента эмфизематозной ткани.

Морфологическое исследование бронхолегочной системы пациентов, умерших от хронического лимфолейкоза

За 13-летний период исследования у 95 пациентов ХЛЛ был констатирован летальный исход. Проведен анализ летальности больных ХЛЛ и по данным аутопсийного материала изучены морфологические изменения в лёгких, бронхах и плевре у этих пациентов. Терминальная стадия ХЛЛ чаще проявлялась трансформацией в крупноклеточную лимфосаркому, развитием кахексии. Пролимфоцитарный криз отмечен только у двух пациентов. Бластный криз ХЛЛ в нашем исследовании не зарегистрирован. Непосредственные причины смерти больных ХЛЛ приведены в табл. 22.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала лимфоидная инфильтрация лёгких и бронхов была обнаружена у 43 больных (45%). Однако только у 5 пациентов имела место массивная лейкоэмфизематозная инфильтрация, выявленная при жизни рентгенологически в виде очаговых или инфильтративных теней, и то диагноз был установлен при длительном наблюдении за динамикой заболевания и исключении других локальных процессов в лёгких. У этих же больных лимфоидная инфильтрация была диагностирована макроскопически при аутопсии. Гистологическое исследование лёгких в данных ситуациях выявляло тотальную мономорфную

лейкозную инфильтрацию по ходу межальвеолярных перегородок, заполнение просвета альвеол и сосудов лимфоцитами (рис. 16, см. цв. вкладку). Во всех остальных случаях лимфоидная инфильтрация была обнаружена только при микроскопическом исследовании (рис. 17, см. цв. вкладку). Лимфоидная инфильтрация в лёгких носила преимущественно интерстициальный характер. Часто в стадии злокачественной трансформации имела место тотальная инфильтрация интерстициальной ткани лёгких. Лейкозная инфильтрация была очень выражена по ходу бронхов, мелких сосудов и в межальвеолярных перегородках, часто носила сливной характер. Наблюдались кровоизлияния в межтканевую и респираторную ткань с периваскулярным отёком. Реже отмечались очаги лейкоцитарной инфильтрации в респираторных структурах.

Таблица 22

Непосредственные причины смерти больных ХЛЛ

| Причины смерти | Количество больных | |
|---|--------------------|--------------------------------|
| | Абс. | % от общего количества умерших |
| Пневмонии | 54 | 56,4 |
| Лимфопролиферативный плеврит | 3 | 3,3 |
| Сепсис | 1 | 1,1 |
| Гнойный менингит | 1 | 1,1 |
| Анемический синдром | 2 | 2,1 |
| Тромбоцитопения, геморрагический синдром | 1 | 1,1 |
| Гепатаргия вследствие специфического поражения печени | 2 | 2,1 |
| Острая почечная недостаточность вследствие лейкозной инфильтрации почек | 1 | 1,1 |
| Злокачественные новообразования | 3 | 3,3 |
| Сердечно – сосудистые заболевания | 18 | 18,8 |
| Токсико – аллергический гепатит | 1 | 1,1 |
| Декомпенсация хронического легочного сердца | 8 | 8,5 |
| Всего | 95 | 100 |

При гистологическом исследовании в лёгких отмечено расширение и полнокровие кровеносных сосудов, просветы многих сосудов заполнены лимфоцитами (лейкостазы) (рис. 18, см. цв. вкладку). Особенно часто лейкостазы выявляли в сосудах мелкого калибра. Скопления лимфоцитов в данных ситуациях полностью перекрывали просветы мелких сосудов, вызывая значительное нарушение микроциркуляции (рис. 19, см. цв. вкладку). У части больных отмечена инфильтрация стенок лёгочных сосудов

опухолевыми клетками и множественные периваскулярные очаги лимфоидных клеток.

У многих больных выявлен перибронхиальный, периваскулярный, межуточный склероз. Множественные ателектазы лёгочной ткани чередовались с участками эмфизематозного расширения альвеол, а также отёком и склерозом межальвеолярных септ (рис. 20, см. цв. вкладку). У больных ХЛЛ можно высказать предположение о компенсаторном характере локализованной эмфиземы легочной ткани. В одних участках при наличии диффузной лимфоидной инфильтрации легочной ткани и увеличения бронхопульмональных лимфоузлов альвеолы исключаются из вентиляции вследствие ателектазов. Отмечается уменьшение площади и вентиляционной способности других альвеол вследствие отека, склероза межальвеолярных септ, лимфоидной инфильтрации межальвеолярных перегородок, десквамации альвеолярного эпителия. В сохранившихся отделах лёгкого компенсаторно происходит расширение альвеол. Данные изменения в большей степени выражены у больных ХЛЛ на поздних этапах опухолевой прогрессии. Говоря об эмфиземе легких у больных ХЛЛ, также необходимо учитывать пожилой возраст большинства больных, в данном случае может иметь место старческая эмфизема.

Специфический лимфопролиферативный плеврит диагностирован у 21 больного. У 19 констатирован летальный исход. При цитологическом исследовании экссудата у этих больных обнаружены в большом количестве лимфоциты. Гистологическое исследование выявляло диффузную или очаговую лимфоидную инфильтрацию плевры (рис. 21, см. цв. вкладку).

При исследовании диафрагмы у 45 пациентов со значительным увеличением печени и селезенки было установлено преобладание миоцитов средних размеров (площадь поперечного сечения – $501 \pm 14,2$ мкм²), но при этом имело место увеличение вновь образованных миоцитов большого (1969 ± 31 мкм²) и малого ($286,8 \pm 17$ мкм²) размеров. Диагностированы некробиотические изменения миоцитов. У этих больных отмечено значительное разрастание стромы вокруг сосудов и межмышечном пространстве (рис. 22, см. цв. вкладку). Выявлены большие участки липоматоза (рис. 22, см. цв. вкладку). К подобным дистрофическим изменениям приводит нарушение функции диафрагмы вследствие компрессии ее увеличенными печенью и селезенкой. При гистологическом исследовании отмечена лимфоидная инфильтрация диафрагмы (рис. 23, см. цв. вкладку) и лимфоцитарные стазы в сосудах, что также способствует нарушению сократительной способности диафрагмы и дистрофическим изменениям мышечных волокон. У 30 больных не было выявлено значительного увеличения печени и селезенки. Размеры миоцитов диафрагмы у таких больных не имели существенных различий с аналогичными у практически здоровых лиц, без сопутствующих бронхолегочных заболеваний и гемобластоза, умерших от травм (96 % составляли средние миоциты). Однако у многих больных без выраженной гепато- и спленомегалии выявлялась лимфоидная инфиль-

трация диафрагмы и скопления лимфоцитов в просветах сосудов. Лимфоидная инфильтрация диафрагмы никогда не достигала таких размеров, когда могла бы определяться макроскопически, это были гистологические находки.

Увеличение лимфоузлов в грудной полости выявлено у 73 (76,8%) умерших от ХЛЛ (по данным прижизненного рентгенологического исследования 228 больных ХЛЛ, увеличение лимфоузлов в грудной полости диагностировано у 66,7% больных). При этом увеличение медиастинальных лимфоузлов отмечено у 65 пациентов, бронхопульмональных – в 65, дуги аорты – в 30, паратрахеальных – в 10, параэзофагальных – в 8, бифуркационных – в 12 случаях.

Таблица 23

Частота различных морфологических изменений бронхолёгочной системы больных, умерших от ХЛЛ

| Морфологические изменения | Кол-во больных | |
|---|----------------|-------|
| | абс. | % |
| 1. Лимфоидная инфильтрация ткани лёгких и бронхов | 43 | 45 |
| 3. Лейкостазы | 57 | 60 |
| 4. Эмфизема лёгких | 80 | 84,2 |
| 5. Ателектазы | 85 | 89,5 |
| 6. Пневмонии | 54 | 56,4 |
| 7. Инфекционный плеврит | 11 | 11,57 |
| 8. Гнойный бронхит | 11 | 11,57 |
| 9. Увеличение лимфоузлов грудной полости | 73 | 76,8 |
| 10. «Рихтеровская» трансформация лимфоузлов средостения | 14 | 14,7 |
| 11. Лимфоидная инфильтрация плевры с развитием лимфопролиферативного плеврита | 19 | 20 |
| 12. Пневмосклероз (диффузный и очаговый) | 70 | 73,7 |
| 13. Туберкулёз | 3 | 3,1 |
| 14. Рак лёгкого | 2 | 2,1 |

У 14 больных увеличенные бронхопульмональные лимфоузлы выглядели в виде больших пакетов, плотной, каменной консистенции, были спаяны в конгломераты и вызывали сдавление, инфильтрацию, отёк лёгочной ткани и бронхов. Гистологический анализ этих лимфоузлов выявил признаки трансформации в крупноклеточную лимфосаркому (синдром Рихтера). У всех этих больных смерть наступала при присоединении пневмонии. Для больных, умерших без явных признаков саркомной трансформации, компрессионный синдром в грудной полости не характерен. Лимфоузлы средостения, даже при их значительном увеличении, оставались мягкой консистенции и не сдавливали окружающие ткани.

Проанализировав и сопоставив данные изучения регионарной вентиляции и лёгочного кровотока с рентгенологическими и морфологическими исследованиями бронхолёгочной системы у больных ХЛЛ, сделан вывод о прямой зависимости функциональных расстройств дыхательной системы от морфологических изменений в лёгких, бронхах и диафрагме у этих пациентов на разных этапах опухолевой прогрессии. В процессе опухолевой прогрессии гемобластоza появляется лимфоидная инфильтрация лёгких и бронхов, в лёгких отмечается пневмосклероз, локализованная эмфизема. Вследствие этого происходит морфологическое изменение альвеол и нарушение их функциональной способности. Отмечается значительное нарушение эндобронхиальной микрогемодинамики, одной из причин которого является высокий лейкоцитоз, способствующий формированию лейкостазов в сосудах бронхолёгочной системы. Нарушения микрогемодинамики прогрессируют при развитии анемического синдрома. В результате страдает трофика тканей. Нарушается обмен веществ в клетках слизистой оболочки бронхов. Происходит истончение, склерозирование слизистой оболочки. На этом фоне вследствие выраженного иммунодефицита присоединяется воспалительный процесс. У 60% больных с прогрессирующим течением ХЛЛ отмечается латентное течение хронического необструктивного бронхита. Уменьшается экскурсия диафрагмы вследствие ее компрессии значительно увеличенными печенью и селезенкой и специфического лейкоемического поражения. Нарушается гемодинамика малого круга кровообращения. Все это приводит к нарушениям общей и регионарной вентиляции и перфузии легких. Прогрессированию нарушений вентиляции легких в терминальной стадии ХЛЛ, кроме указанных патогенетических изменений, способствует саркомная трансформация лимфоузлов средостения с развитием компрессионного синдрома, кровоизлияния в легочную ткань и бронхи вследствие развития тромбоцитопении.

Нарушениями регионарной вентиляции и лёгочного кровотока объясняется уменьшение pO_2 в процессе опухолевой прогрессии ХЛЛ. Тяжёлое и затяжное течение обструктивных изменений в бронхах, рестриктивных процессов в лёгких, нарушение функции диафрагмы и гемодинамики МКК, патология микроциркуляторного русла способствуют развитию гипоксемии и лёгочной гипертензии, вследствие чего при прогрессировании ХЛЛ повышается давление в системе лёгочной артерии.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Наряду с выраженным вторичным иммунодефицитом выявленные морфологические и функциональные изменения способствуют развитию инфекционных осложнений бронхолёгочной системы у больных ХЛЛ.

Пневмонии при ХЛЛ заслуживают особого внимания, так как они являются наиболее серьёзным осложнением, играющим основную роль в

исходе заболевания. Из 95 умерших у 54 человек (56,4%) непосредственной причиной смерти явилась пневмония. Из 228 обследованных больных ХЛЛ пневмонии зарегистрированы у 103 человек (45%). Заболеваемость пневмониями зависела от выраженности опухолевого процесса. Большая заболеваемость была отмечена у больных III группы (58 больных), реже у больных II и I групп (36 и 9 человек соответственно). Рецидивы пневмонии были зарегистрированы у 16 больных во II и у 45 пациентов в III группе. Всего у 103 больных ХЛЛ отмечено 150 случаев возникновения пневмоний.

Преимущественно поражались нижние доли обоих лёгких. В большинстве случаев пневмонии начинались как очаговые, однако часто имелась тенденция к быстрому расширению, появлению новых пневмонических очагов, часто сливающихся между собой. В 14 случаях (9,3%) была диагностирована долевая пневмония.

Нозокомиальные пневмонии (НП) возникали в различное время у 40 больных ХЛЛ (39% от общего количества перенесших пневмонию). Из 150 случаев пневмонии 54 (36%) начинались в стационаре. У больных с доброкачественным течением ХЛЛ НП не зарегистрировано. Во II группе НП отмечены у 13 пациентов, в III группе – у 31 человека.

Анализ причин возникновения НП показал, что в большинстве случаев они развивались после проведения курсовой цитостатической терапии, особенно после полихимиотерапии, на фоне значительного снижения количества лейкоцитов. Курсовое лечение циклофосфаном, хлорамбуцилом и монотерапия флударабином редко предшествовали возникновению пневмонии (4, 1 и 3 случая, соответственно). Гораздо чаще этому способствовало лечение флударабином в комбинациях с ритуксимабом (FCR) (6 случаев) и митоксантроном (FCM, R-FCM) (8 случаев). Комбинация флударабина с циклофосфаном предшествовала возникновению НП в 4 случаях. Проведение курсов полихимиотерапии по протоколам CP, COP, CNOP, CAP предшествовало возникновению НП в 24 случаях. В четырёх случаях НП развивались после проведения локальной лучевой терапии на фоне резкого снижения количества лейкоцитов.

Возникновению внебольничных пневмоний предшествовали грипп, ОРВИ, острый бронхит, обострение хронических инфекций ЛОР-органов. Возбудителем в большинстве случаев являлся пневмококк. У 12 больных внебольничной пневмонией высеяна сочетанная флора. В 45 случаях установить этиологический диагноз пневмонии не удалось, несмотря на использование современных методов лабораторной диагностики. Микроорганизмы, выделенные из мокроты и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) приведены в таблице 24.

Грамотрицательная флора составляла 56% возбудителей НП и 23,6% внебольничных пневмоний.

Говоря о лабораторных признаках пневмоний при ХЛЛ, необходимо отметить, что в силу особенностей заболевания (лейкоцитоз, абсолютный

лимфоцитоз) в анализах периферической крови для этих больных не характерен нейтрофильный сдвиг в лейкоцитарной формуле. Недостатком нейтрофилов у больных ХЛЛ объясняется отсутствие или сомнительные рентгенологические данные у 10 пациентов, т.к. не всегда формируется плотный воспалительный фокус, дающий четкую физикальную и рентгенологическую картину. У 10 пациентов очаг в лёгком был обнаружен только при компьютерной томографии. Дефицит нейтрофилов является важной причиной атипичного течения пневмоний у больных с гранулоцитопенией.

Таблица 24

Микроорганизмы, выделенные из мокроты и БАЛ у больных ХЛЛ, осложнившимся пневмонией.

| Возбудитель | | Внебольничные пневмонии | | Нозокомиальные пневмонии | |
|-------------|--------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|------------|
| | | Моноинфекции | Ассоциации | Моноинфекции | Ассоциации |
| 1. | <i>S. pneumoniae</i> | 28 | 30 | 3 | 14 |
| 2. | <i>Neisseria</i> | - | 16 | - | 4 |
| 3. | <i>S. aureus</i> | 4 | - | 4 | 2 |
| 4. | <i>Streptococcus</i> | - | 1 | - | 2 |
| 5. | <i>K. pneumoniae</i> | - | 4 | 2 | 12 |
| 6. | <i>Enterobakter spp.</i> | - | 1 | - | 2 |
| 7. | <i>Escherichia coli</i> | - | 2 | 3 | 4 |
| 8. | <i>Proteus</i> | - | 1 | - | 3 |
| 9. | <i>H. influenzae</i> | - | 1 | 2 | 1 |
| 10. | <i>P. aeruginosa</i> | - | - | 3 | 4 |
| 11. | Дрожжеподобные грибы | - | 7 | - | 10 |
| 12. | Этиология не установлена | 34 | | 11 | |

Важной особенностью пневмоний у больных ХЛЛ является возникновение воспалительного очага в местах лимфоидной инфильтрации ткани лёгкого. У 30 пациентов, умерших от ХЛЛ, воспалительный очаг локализовался в области лейкозной инфильтрации лёгкого. Это были пациенты в терминальной стадии заболевания, для всех было характерно длительное, рецидивирующее течение пневмоний, с частым вовлечением в процесс плевры, трудно поддающееся антибактериальной терапии. Возникновение экстрамедуллярных очагов кроветворения является признаком терминальной стадии ХЛЛ (Файнштейн Ф.Э., и соавт., 1987), поэтому постоянно-рецидивирующее течение пневмоний с вовлечением в воспалительный процесс новых участков лёгкого было характерно для большинства больных III группы (45 человек). У больных II группы рецидивирование пнев-

моний встречалось реже (16 пациентов). В I группе не отмечено рецидивирующего течения пневмоний.

Важным фактором, способствующим возникновению, тяжелому и затяжному течению пневмоний у больных ХЛЛ является нарушение микроциркуляции в легких и бронхах в процессе опухолевой прогрессии, сопровождающееся нарушениями трофики тканей и местного обмена веществ, развитием тканевой гипоксии (глава 3).

Таблица 25

Клинические проявления пневмоний у больных ХЛЛ

| № | Проявления | Количество случаев (n=150) |
|-----|----------------------------------|-------------------------------|
| I) | Легочные проявления пневмонии | |
| 1. | Одышка | 125 |
| 2. | Кашель | 110 |
| 3. | Выделение мокроты | 105 |
| | а. слизистая | 30 |
| | б. слизисто-гнойная | 60 |
| | в. «ржавая» | 15 |
| 4. | Боли при дыхании | 100 |
| 5. | Локальные клинические признаки | 110 |
| | а. притупление легочного звука | 110 |
| | б. бронхиальное дыхание | 65 |
| | в. Хрипы | 95 |
| II) | Внелегочные проявления пневмонии | |
| 1. | Лихорадка | 145 |
| 2. | Миалгии | 65 |
| 3. | Головная боль | 75 |
| 4. | Цианоз | 95 |
| 5. | Тахикардия | 140 |
| 6. | Ускорение СОЭ | 145 |
| 7. | Гипотония | 90 |
| 8. | Утомляемость | 150 |
| 9. | Ознобы | 85 |
| 10. | Нарушения со стороны ЦНС | 25 |

Основными клиническими симптомами пневмонии были: боль в грудной клетке на стороне поражения, одышка, кашель со слизисто-гнойной мокротой, фебрильная температура, тахикардия, гипотония, ослабленное дыхание, влажные или сухие хрипы. Малосимптомное, атипичное течение пневмоний отмечено в 40 случаях (26,7 % от общего количества пневмоний). Особенности течения пневмоний у этих пациентов были: 1) маловыраженная физикальная симптоматика; 2) частое отсутствие острого начала заболевания и болевого синдрома; 3) преобладание внелегочных проявлений пневмонии в виде бактериально-токсического шока,

тяжёлой интоксикации; 4) длительное рассасывание легочного инфильтрата, рецидивирование заболевания; 5) у 10 человек наблюдалась лихорадка без рентгенологических признаков легочного воспаления.

Тяжёлое течение пневмоний отмечено у 75 больных ХЛЛ в 90 случаях, из них у 54 человек констатирован летальный исход. Наиболее часто тяжелое течение отмечено у больных III группы (52 пациента), реже у больных II группы (23 пациента). У больных I группы тяжелого течения пневмоний не отмечено.

Среди легочных осложнений пневмонии диагностировали острую дыхательную недостаточность (45 случаев), экссудативный плеврит (40 случаев), деструкцию лёгких (10 случаев), абсцесс лёгкого (10 случаев), отёк лёгких (38 случаев). Среди внелегочных осложнений отмечали инфекционно-токсический шок – 45 случаев, сепсис – 15 случаев, перикардит – 11 случаев, психозы – 7 случаев, менингит – 1 случай.

У всех больных ХЛЛ при присоединении пневмонии отмечалось значительное снижение pO_2 капиллярной крови, снижение насыщения гемоглобина кислородом и общего содержания кислорода в крови. Снижение pO_2 более выражено у больных с распространённым воспалительным процессом легочной ткани. У многих больных в период развёрнутых клинических проявлений пневмонии имела место умеренная гиперкапния. (Таблица 26).

Таблица 26
Динамика показателей pCO_2 и pO_2 у больных ХЛЛ, осложнённых пневмонией.

| Показатель | Больные ХЛЛ при осложнении пневмонией | | Достоверность (P) |
|----------------------|---------------------------------------|------------------|-------------------|
| | Острый период | После разрешения | |
| pCO_2 , мм рт. ст. | 44,8±2,9 | 38,0±2,5 | > 0,05 |
| Па | 5985±385 | 5054±332 | |
| pO_2 , мм рт. ст. | 61,9±3,4 | 78,6±3,8 | < 0,01 |
| Па | 8232±452 | 10374±505 | |

Примечание: P – достоверность различий между показателями газового состава крови у больных ХЛЛ при развитии пневмонии и после её разрешения.

При лечении пневмоний у пациентов с ХЛЛ придерживались основных правил лечения этого осложнения у больных с нейтропениями (Клясова Г.А., 2003, 2012; Клясова Г.А., Сперанская Л.Л, Миронова А.В., 2007). Имелась существенная разница между больными ХЛЛ трёх групп в регрессии клинических проявлений пневмонии. Быстрее положительная динамика отмечалась у больных I группы. Ни у одного пациента в этой группе не отмечалось затяжное течение пневмонии. Среди 36 пациентов II группы затяжное течение пневмонии зарегистрировано у 15 человек

(41,7% от общего количества больных перенесших, пневмонию в этой группе), В III группе – у 40 человек (69%).

У пациентов I и II групп ХЛЛ не выявлено существенных различий по времени купирования клинических проявлений пневмонии по сравнению с больными пневмонией без гемобластоза (2-я контрольная группа). У больных III группы значительно дольше сохранялись кашель, повышение температуры, тахикардия, хрипы, увеличение СОЭ, имела место замедленная рентгенологическая динамика. (Таблица 27).

Таблица 27

**Динамика клинических проявлений пневмонии у больных ХЛЛ
и во 2-й контрольной группе в процессе лечения (дни)**

| № | Проявления | I группа (n=9) | II груп- па (n=36) | III группа (n=58) | 2-я контрольная группа (n=25) |
|-----|--------------------------------|-------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| 1. | Одышка | 6,3±1,6 | 8,5±1,1 | 10,6±2,4 | 5,2±1,5 |
| 2. | Кашель | 7,3±2,4 | 12,1±4,3 | 24,4±3,6*** | 7,3±2,0 |
| 3. | Выделение мокроты | 10±1,4 | 12,3±1,5 | 12,6±1,7 | 9,0±1,1 |
| 4. | Боли при дыхании | 6,4±0,6 | 8,3±1,2 | 13,5±4,2 | 6,2±0,5 |
| 5. | Хрипы | 7,5±1,5 | 14,2±4,0 | 16,6±3,5** | 7,3±1,3 |
| 6. | Лихорадка | 5,0±0,4 | 12,6±3,5 | 21,8±4,0*** | 6±0,5 |
| 7. | Миалгии | 5,3±1,8 | 7,0±1,1 | 10,7±2,5 | 5,2±1,7 |
| 8. | Цианоз | 5,0±1,0 | 9,4±3,1 | 12±3,2 | 5,0±0,8 |
| 9. | Тахикардия | 9,2±1,5 | 12,5±3,5 | 21,0±3,8** | 9,0±1,0 |
| 10. | Ускорение СОЭ | 22±4,5 | 29,6±3,8 | 36,7±5,0* | 23±3,5 |
| 11. | Гипотония | 3,1±0,5 | 5,5±1,0 | 8,0±1,5 | 3±0,4 |
| 12. | Рентгенологическая динамика | 18,5±3,3 | 25,5±5,0 | 35,0±6,98* | 17,5±3,2 |

*Примечание: * - достоверность различий между показателями больных ХЛЛ и 2-й контрольной группы <0,05, ** <0,01, *** <0,001.*

Особенностью пневмоний у больных ХЛЛ является медленная рентгенологическая динамика (Иванюк М.Н., Бударин А.М., Яковлева Е.А., 1998; Птушкин В.В., Багирова Н.С., Волкова М.А., 1998; Птушкин В.В., Волкова М.А., 1998; Птушкин В.В., Багирова Н.С., 2007). После купирования основных клинических проявлений пневмонии, на рентгенограммах длительно сохраняется инфильтрация, которая разрешается очень медленно, несмотря на активную антибактериальную терапию. Это заставляет лечащего врача проводить дифференциальную диагностику между воспалительной и лейкозной инфильтрацией лёгочной ткани (Чеботкевич В.Н., Абдулкадыров К.М., Кайтаджан Е.И., 1996; Чеботкевич В.Н., Кайтаджан Е.И., Бессмельцев С.С. 2002). Провести дифференциальный диагноз в данной ситуации очень трудно, даже используя современные бронхоскопические и рентгенологические (КТ и МРТ) методики (рис. 24, 25). Пункционная биопсия очага поражения в легком в большинстве случаев не выпол-

нима ввиду наличия тромбоцитопении. Диагностике помогает рентгенологическое исследование в динамике, воспалительный инфильтрат на фоне антибактериальной терапии со временем разрешается. В случаях развития летального исхода у всех пациентов с постоянно рецидивирующим, затяжным течением пневмоний воспалительный очаг выявляли в местах лимфоцитарной инфильтрации, которую удалось диагностировать только при гистологическом исследовании.

Атипичному, тяжелому и затяжному течению пневмоний у больных ХЛЛ способствуют: выраженный вторичный иммунодефицит, проводимые этим больным курсы химиотерапии и гормональной терапии, пожилой возраст большинства больных, лимфоидная инфильтрация легких и бронхов, нарушение микрогемодинамики и трофики тканей, наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, ИБС, сахарный диабет, артериальная гипертензия и т.д.), компрессионный синдром в грудной полости у больных с синдромом Рихтера.

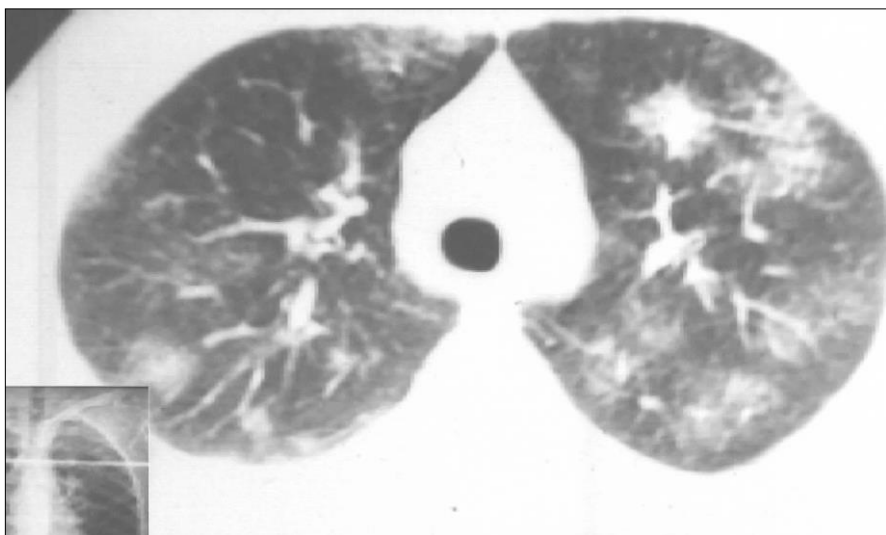


Рис. 24. КТ органов грудной полости (верхние зоны легких) больного ХЛЛ (III группа). Определяются очагово-сливные (фокусные) инфильтраты по всем полям обоих легких, усиленный и деформированный легочный рисунок, реактивный плеврит.

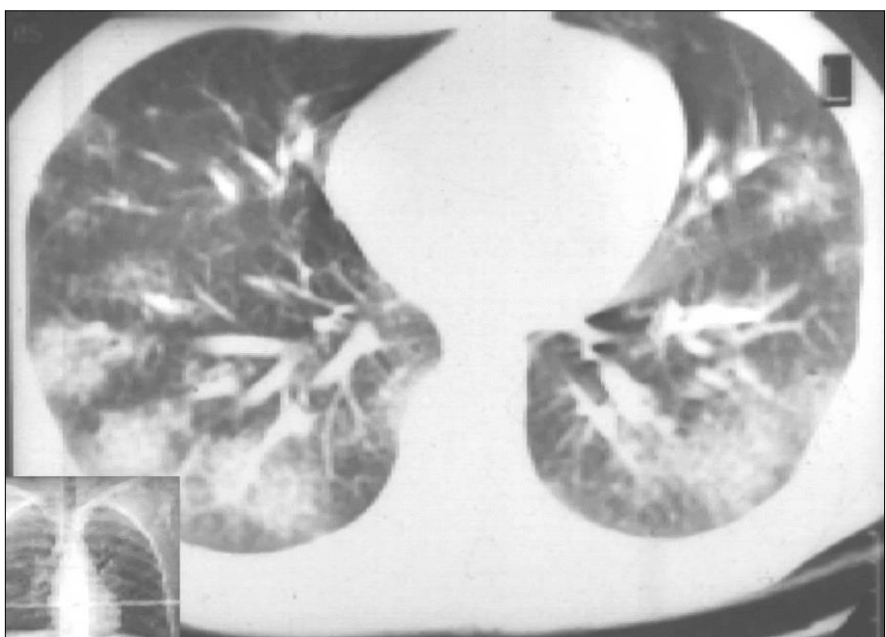


Рис. 25. КТ органов грудной полости (нижние зоны легких) больного ХЛЛ (III группа). Преимущественно облаковидные инфильтраты в паренхиме обоих легких.

Отмечается высокая устойчивость пневмококка к гентамицину, цефалексину, оксациллину. У многих больных пневмококк сохраняет чувствительность к пенициллину, эритромицину, линкомицину, цефазолину, цефотаксиму. Гемофильная палочка сохраняет минимальную резистентность к линкомицину, эритромицину, амоксициллину, оксациллину, цефазолину, цефотаксиму; отмечается значительная устойчивость к гентамицину, пенициллину. Золотистый стафилококк сохраняет высокую резистентность к метициллину, пенициллину, линкомицину, карбенициллину. Среди грамотрицательных микроорганизмов встречается высокая резистентность к гентамицину, пенициллину, амоксициллину. Отмечается высокая чувствительность к ципрофлоксацину, цефотаксиму. Большинство грамотрицательных и грамположительных возбудителей оказались чувствительными к меропенему, фортуму, цефепиму, метициллину.

В Дальневосточном регионе в этиологической структуре возбудителей внебольничных пневмоний у пожилых больных (не болеющих лимфопролиферативными заболеваниями) наряду с пневмококком и гемофильной палочкой особое место занимают аэробные грамотрицательные бактерии (20%) и золотистый стафилококк (8,5%); грамотрицательная микрофлора является ведущим этиологическим фактором в развитии НП (75,5%) (Геращенко Е.И., 2000; Гоборов Н.Д. и соавт. 2006). Грамотрицательная флора играет важную роль в возникновении пневмоний у больных ХЛЛ, большинство из которых лица пожилого возраста. В соответствии с фактом возникновения пневмонии в стационаре или вне стационара, предполагаемым возбудителем, клинико-патогенетической ситуацией и наличием фоновых заболеваний составлен алгоритм эмпирического лечения пневмоний у больных ХЛЛ в период до выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам, а также для тех ситуаций, когда установить этиологический диагноз пневмонии не представляется возможным (таблица 28).

У 54 пациентов ХЛЛ, осложнившимся пневмонией, был констатирован летальный исход. У 30 из них при проведении гистологического исследования воспалительный очаг был выявлен в местах лимфоидной инфильтрации лёгкого. Пневмонии, носившие лобарный характер, располагались в основном в задних отделах лёгких. При макроскопическом исследовании одна или несколько долей лёгкого были увеличены в размерах. Ткань поражённого лёгкого была уплотнена, серого, серо-розового или красного цвета. Выявлялись большие очаги безвоздушной ткани с кровоизлияниями. Поверхность разреза была зернистой или гладкой. Во всех случаях имел место экссудативный плеврит. При гистологическом исследовании на фоне лимфоцитарной инфильтрации в бронхиолах и альвеолярных ходах обнаруживали рыхлый экссудат, состоявший из серозной или геморрагической жидкости, фибрина и нейтрофилов. Вследствие особенностей ХЛЛ количество нейтрофилов в экссудате было снижено.

Таблица 28.

Эмпирическая антибактериальная терапия пневмонии у больных ХЛЛ

| Особенности нозологической формы | Наиболее актуальные возбудители | Препараты выбора | Альтернативные препараты |
|---|---|--|--|
| Внебольничные пневмонии у пациентов с ХЛЛ, без сопутствующих заболеваний; | <i>S. pneumoniae</i> | Амоксициллин/клавуланат, Цефуроксим, Кларитромицин, Азитромицин, Спирамицин, Доксициклин, Клиндамицин | Цефотаксим, Цефтриаксон, Левофлоксацин, Моксифлоксацин |
| Внебольничные пневмонии у пациентов с ХЛЛ, в сочетании с ХОБЛ, у курильщиков; | <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> | Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) в комбинации с макролидами (азитромицин, кларитромицин, спирамицин, ровамицин) | 1) Амоксициллин/клавуланат в сочетании с макролидами; 2) Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) |
| Внебольничные пневмонии у пациентов с ХЛЛ, на фоне острой вирусной инфекции; | <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> | 1) Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) в комбинации с макролидами (азитромицин, кларитромицин, спирамицин, ровамицин); 2) Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин); Противовирусные препараты | При наличии деструкции и абсцедирования – 1) защищенный пенициллин (амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) или респираторный фторхинолон ± ванкомицин; 2) цефалоспорин III поколения или цефоперазон/сульбактам ± ванкомицин; Противовирусные препараты |
| Внебольничные пневмонии у пациентов с ХЛЛ, на фоне сахарного диабета, хронической алкогольной интоксикации; | <i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus</i> | 1) Амоксициллин/клавуланат; 2) Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон); 3) Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) | При наличии деструкции и абсцедирования – 1) защищенный пенициллин (амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин / тазобактам) в сочетании с амикацином или фторхинолоном ± ванкомицин; 2) Цефоперазон/сульбактам ± ванкомицин |

Таблица 28 (продолжение)

Эмпирическая антибактериальная терапия пневмонии у больных ХЛЛ

| | | | |
|--|---|---|---|
| <p>Тяжелые внебольничные пневмонии у больных с быстро прогрессирующим течением ХЛЛ и в терминальной стадии заболевания, длительно леченых цитостатиками, и при наличии аутоимунных осложнений леченых преднизолоном;</p> | <p><i>K.pneumoniae</i>, <i>S. aureus</i>, <i>Enterobakter spp.</i>, <i>Echerichia coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>Streptococcus</i>, Дрожжеподобные грибы,</p> | <p>1) Цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим) в комбинации с макролидами (klarитромицин, спирамицин; ровамицин; азитромицин); 2) Амоксициллин/ клавуланат ± макролиды; 3) Цефалоспорины III-IV поколений (Цефтазидим, Цефоперазон, Цефтриаксон, Цефепим, Цефоперазон /сульбактам) в комбинации с аминогликозидами или респираторными фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин); При наличии дрожжеподобных грибов – антимикотические препараты (амфотерицин В, флуконазол, вариконазол)</p> | <p>При подозрении на <i>P. aeruginosa</i> – антипсевдомонадный β-лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с цiproфлоксацином или амикацином; При наличии деструкции и абсцедирования – 1) защищенный пенициллин (амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/ тазобактам) или респираторный фторхинолон ± ванкомицин; 2) цефалоспорин III поколения или цефоперазон/сульбактам ± ванкомицин;</p> |
| <p>Госпитальные пневмонии</p> | <p><i>K.pneumoniae</i>, <i>S. aureus</i>, <i>Enterobakter spp.</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>S.pneumoniae</i>, <i>Streptococcus</i>, Дрожжеподобные грибы</p> | <p>1) Цефалоспорины III-IV поколений (Цефтазидим, Цефоперазон, Цефтриаксон, Цефепим, Цефоперазон /сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилмицин); 2) Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) ± аминогликозид; При наличии дрожжеподобных грибов – антимикотические препараты</p> | <p>При невозможности применения аминогликозидов – (цефепим, цефтазидим, меропенем, имипенем/ циластатин) ± фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин); При ухудшении состояния больного и появлении новых очагов на рентгенограммах – дополнительное назначение ванкомицина, амфотерицина В или флуконазола; При подозрении на <i>P. aeruginosa</i> – антипсевдомонадный β-лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с цiproфлоксацином или амикацином; При наличии деструкции и абсцедирования – защищенный β-лактам ± ванкомицин</p> |

Очаговые, очагово-сливные и полисегментарные пневмонии макроскопически на фоне выраженного отека лёгких выглядели как участки уплотнения, размерами от 1 до 5 см в диаметре, от серовато-красного до тёмно-красного цвета. Эти участки выступали над поверхностью разреза лёгких. Гистологически в альвеолах обнаруживали экссудат с преобладанием фибрина и небольшое количество нейтрофилов. Отмечались признаки нарушения кровообращения по периферии альвеол, заполненных экссудатом.

У ряда пациентов диагностировали рассасывание фибринозного экссудата и разрастание в этих участках грануляционной и соединительной ткани в виде телец Массона (карнификация, организация). Изменения бронхов носили локальный характер в зоне хронического воспаления. Преобладали перибронхиальные изменения: утолщение перибронхиальной ткани, деформация и сужение бронхов с неравномерно расширенными просветами. В участках карнификации выявляли в просвете альвеол скопления альвеолярных макрофагов и десквамированных альвеолоцитов 2-го типа, формирование грануляционной ткани внутри альвеол и респираторных бронхиол, очаговый фиброз лёгочной ткани. Организация экссудата в альвеолах выявлялась на фоне выраженной инфильтрации межальвеолярных перегородок лимфоцитами. Муфты из лимфоцитов образовывались вокруг мелких сосудов. Часто отмечали междольковый, межсегментарный, перибронхиальный фиброз и облитерацию терминальных и респираторных бронхиол. У большинства пациентов, умерших от ХЛЛ с затяжным течением пневмонии, при микроскопическом исследовании выявляли лимфоидную инфильтрацию межальвеолярных перегородок, признаки «организующейся пневмонии» и облитерирующего бронхиолита. В кровеносных сосудах различного калибра отмечали лейкостазы с инфильтрацией стенок сосудов лимфоцитами. В очагах карнификации и пневмосклероза часто выявляли полости, имеющие округлую или извитую форму. Эти полости являлись островками сохранившихся альвеол. В участках грануляционной ткани отмечалось образование большого количества капилляров. В очагах пневмосклероза у ряда больных выявляли редукцию сосудов, появление артериовенозных анастомозов. Морфологические изменения в лёгких (лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок, нарушение микрогемодинамики и трофики тканей, «организующаяся пневмония», облитерирующий бронхиолит) способствовали тяжелому и затяжному течению пневмоний у этих пациентов.

У всех больных ХЛЛ, умерших при присоединении пневмонии, отмечалось увеличение лимфоузлов в грудной полости, у 14 из них имела место саркомная трансформация этих лимфоузлов. Увеличенные, саркомнотрансформированные, плотной консистенции лимфоузлы при синдроме Рихтера сдавливали лёгочную ткань и бронхи, что способствовало нарушению вентиляционной функции лёгких, дренажной функции бронхов и возникновению воспалительного процесса.

В качестве примера приводим две выписки из архивных историй болезни.

Выписка из истории болезни № 14267. Больная Г., 1936 г.р. Диагноз: хронический лимфолейкоз, опухолевая форма, стадия С по классификации J. Vinet. Диагноз ХЛЛ выставлен в 2002 г., подтвержден данными гистологического исследования лимфоузла и иммунофенотипированием лимфоцитов периферической крови (CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD23+). Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, недостаточность кровообращения IIА.

При поступлении в стационар (12.03.2006 г.) отмечается увеличение лимфатических узлов всех периферических групп до 5 – 6 см. в диаметре плотноэластической консистенции, спаяны между собой, образуют «пакеты», с окружающими тканями не спаяны, безболезненные. Через переднюю брюшную стенку пальпируются пакеты увеличенных абдоминальных лимфоузлов. Нижний край печени пальпируется на 8 см. ниже реберной дуги. Селезенка пальпируется на 13 см. ниже левого реберного края. В легких везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 150/90 мм.рт.ст. ЧСС – 88 ударов в минуту. Клинический анализ крови (от 13.03.2006): гемоглобин – 68 г/л, эритроциты – $2,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $166,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 90×10^9 /л, лимфоциты – 98%, сегментоядерные – 2%, СОЭ – 10 мм/ч. ККФГ: легкие без очаговых и инфильтративных теней, корни легких расширены. ЭРТГС – увеличение лимфоузлов средостения. Иммунограмма: CD3 – 29,0%, CD4 – 19,1%, CD8 – 19,0%, CD4/CD8 – 1,0, CD20 – 63,1%, CD22 – 30,2%, иммуноглобулины: А – 1,1 г/л, М – 1,0 г/л, G – 8,0 г/л. Больной проведен курс терапии флударарабином (препарат Флудара в таблетках, в дозе 30 мг/м², 1 – 5 дни) в комбинации с циклофосфаном (в дозе 200 мг/м², 1 – 5 дни), трансфузии эритроцитарной массы и т.д. Отмечена положительная динамика: лимфоузлы всех периферических групп уменьшились до 2 – 2,5 см. в диаметре. Уменьшились размеры печени и селезенки. Нижний край печени выступает из-под края реберной дуги на 5 см., нижний край селезенки пальпируется на 4 см. ниже левого реберного края. Клинический анализ крови (от 25.03.2006): гемоглобин – 104 г/л, эритроциты – $3,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $27,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 100×10^9 /л, лимфоциты – 96%, сегментоядерные – 4%, СОЭ – 18 мм/ч. Больная отмечает улучшение самочувствия, готовится к выписке. 28.03.2006 г. внезапно отмечается повышение температуры до 39°C. Озноб. Тахикардия до 120 ударов в минуту. Выраженные слабость, недомогание, одышка в покое, чувство нехватки воздуха. Отмечено снижение артериального давления до 100 и 50 мм.рт.ст. При аускультации в нижних отделах правого легкого выслушиваются влажные хрипы. Выполнено рентгенологическое исследование легких (29.03.2006). Заключение: очагово-сливная пневмония в нижней доле правого легкого. В клиническом анализе крови от 29.03.2006 г. отмечено снижение количества лейкоцитов до

$2,5 \times 10^9$ /л. КЩС и газовый состав крови: рН – 7,323; рСО₂ – 48,6 мм. рт. ст., рО₂ – 56,6 мм. рт. ст., О₂ SAT – 88%, О₂ CONT – 12,7 vol/%, АаДО₂ – 44,9 мм. рт. ст. В посевах мокроты и бронхиальных смывов возбудитель в патогенном титре не выявлен. Проводилась эмпирическая терапия антибиотиками широкого спектра действия. Первоначально была назначена комбинация ципрофлоксацина (0,4 × 2 р/сутки, в/в капельно) и медацефа (2,0 × 2 р/сутки, в/в капельно), в последствии комбинация сульперазона (4,0 × 2 р/сутки, в/в капельно) и амикацина (1,5 г. 1р. в сутки). Была назначена иммуномодулирующая (иммуноглобулины), антимикотическая (микосист, микофлюкан) и дезинтоксикационная терапия. Показатели АД нормализовались на пятые сутки, одышка купирована на 10-й день лечения, температура нормализовалась на 18-й день, хрипы перестали выслушиваться на 16 день. Слабость, недомогание сохранялись. 29.04.2006 г. выполнен повторный рентгеновский снимок легких. На контрольных рентгенограммах в прямой и боковой проекциях определялось уменьшение пневмонической инфильтрации в нижнем отделе правого легкого (S 4-5-10). Заключение: правосторонняя очагово-сливная пневмония в стадии разрешения. За 4 недели пневмония полностью не разрешилась, приняла затяжное течение. Лечение было продолжено – комбинации фортума (2г. × 2 р/сутки, в/в капельно) и ципрофлоксацин в прежней дозе (учитывая хороший эффект от назначения этого антибиотика). Продолжена иммуномодулирующая и дезинтоксикационная терапия. На рентгенограммах от 13.05.2006 г. инфильтрация не определяется. Как осложнение отмечено развитие очагового пневмофиброза. Полная нормализация самочувствия (отсутствие всех внелегочных проявлений пневмонии) так же была констатирована в начале мая 2006 г. В данном случае имела место классическая нозокомиальная пневмония у больной ХЛЛ, развившаяся после проведения курса полихимиотерапии, носившая тяжелое и затяжное течение.

Выписка из истории болезни № 4239. Больной К., 1955 г.р. Диагноз: Хронический лимфолейкоз, прогрессирующая форма, стадия С по классификации J. Vinet. ХЛЛ был диагностирован в 2004 г. Клинический анализ крови от 2004г. – гемоглобин – 135г/л, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – 35×10^9 /л, лимфоциты 73%, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 20%, моноциты – 5%, тромбоциты – 180×10^9 /л. Иммунофенотип лимфоцитов периферической крови - CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD23+. Выраженной экспрессии CD38 в то время не отмечено. Периферические лимфоузлы всех групп в 2004 г. не превышали 1,5 – 2 см., печень, селезенка не увеличены. В то время была констатирована стадия А ХЛЛ по классификации Vinet. В течение двух лет существенной прогрессии гемобластоза не отмечалось, цитостатическая терапия не назначалась, за больным велось динамическое наблюдение. Ухудшение с сентября 2006г.: стали увеличиваться периферические лимфоузлы, печень, селезенка; прогрессивно увеличивался лейкоцитоз; нарастали анемия, тромбоцитопения.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 89 г/л, эритроциты – $2,78 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $134,16 \times 10^9$ /л, лимфоциты 86%, пролимфоциты – 8%, сегментоядерные – 6%, тромбоциты – 70×10^9 /л. Больному была назначена монотерапия флударабином, впоследствии протокол FCR. Но стойкого лечебного эффекта не наблюдалось. В июне 2007г. при клиническом и рентгенологическом исследованиях диагностирована деструктивная пневмония в сегменте S₆ слева. Туберкулез легких был исключен (многократно исследованы мокрота и бронхиальные смывы на КУМ, КТ легких, консультация фтизиатра). Из бронхиальных смывов высеяны S. pneumoniae и peisseria. При лечении пневмонии использовали до выявления возбудителя комбинации антибиотиков широкого спектра действия, после выявления возбудителя антибиотикотерапия корригировалась с учетом его чувствительности. Назначалась иммуномодулирующая, антимикотическая, противовоспалительная терапия. Полностью клинические и рентгенологические проявления пневмонии разрешились в августе 2007г. 18 октября 2007г. был доставлен в терапевтическое отделение ЦРБ (по месту жительства) машиной скорой помощи в крайне тяжелом состоянии. Отмечалось повышение температуры тела до 39 – 40 °С, снижение артериального давления, выраженная одышка. Клинический анализ крови: эритроциты – $2,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 67 г/л, лейкоциты – 274×10^9 /л, лимфоциты – 87%, пролимфоциты – 10%, сегментоядерные – 3%, тромбоциты – 50×10^9 /л, СОЭ – 61 мм/ч. При проведении рентгенологического исследования вновь диагностирована пневмония в сегменте S₆ слева. Несмотря на проведение адекватной антибактериальной, противовоспалительной, иммуномодулирующей, дезинтоксикационной терапии, 20.10.2007г. констатирован летальный исход при явлениях бактериально-токсического шока. При гистологическом исследовании ткани S₆ левого легкого выявлена лимфоидная инфильтрация легочного интерстиция, в альвеолах обнаружили экссудат со значительным преобладанием фибрина, небольшое количество нейтрофилов, скопления бактерий. В данном случае очаг воспаления локализовался в области лимфоцитарной инфильтрации легкого, что, наряду с выраженным иммунодефицитом обусловило тяжелое и рецидивирующее течение пневмонии.

На основании изучения клинико-морфологических особенностей течения пневмоний у больных ХЛЛ можно сделать заключение:

1. Пневмонии являются наиболее частым инфекционным осложнением ХЛЛ (103 пациента из 228 обследованных, что составляет 45%). По мере прогрессирования ХЛЛ заболеваемость пневмониями увеличивается.
2. У больных ХЛЛ установлен высокий процент возникновения нозокомиальных пневмоний (36%).
3. Для больных ХЛЛ характерно преобладание атипичного (27,6%), тяжелого (60%) и затяжного (53,4%) течения пневмоний.
4. Причинами атипичного, тяжелого и затяжного течения пневмоний при

ХЛЛ являются: а) выраженный вторичный иммунодефицит, в первую очередь дефицит нейтрофилов и гипоиммуноглобулинемия, б) проводимые больным ХЛЛ курсы химиотерапии и глюкокортикоидной терапии, усугубляющие иммунодефицит, в) лимфоидная инфильтрация легочной ткани и бронхов, г) значительное нарушение микрогемодинамики в легких и бронхах, д) нарушения легочной вентиляции и перфузии, е) пожилой возраст большинства больных ХЛЛ, ж) наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, ИБС, сахарный диабет и т.д.), з) для больных ХЛЛ в терминальной стадии заболевания – наличие увеличенных бронхопульмональных лимфоузлов, плотных по консистенции, оказывающих значительное влияние на нарушение вентиляционной функции легких и дренажной функции бронхов.

5. Грамотрицательная флора занимает важное место в ряду возбудителей пневмоний у больных ХЛЛ – 56% от общего количества госпитальных пневмоний и 26,3% случаев внебольничной пневмонии.
6. В соответствии с фактом возникновения пневмонии в стационаре или вне стационара, предполагаемым возбудителем, клинико-патогенетической ситуацией и наличием фоновых заболеваний составлен алгоритм эмпирической антибиотикотерапии пневмоний у больных ХЛЛ в период до выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам, а также для тех ситуаций, когда установить этиологический диагноз пневмонии не представляется возможным.

ГЛАВА 4.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Лимфомы - это разнородная группа онкологических заболеваний лимфатической ткани, характеризующихся увеличением лимфатических узлов и/или поражением различных внутренних органов, в которых происходит бесконтрольное накопление «опухолевых» лимфоцитов.

Как правило, первым симптомом лимфомы является значительное увеличение размеров лимфатических узлов на шее, в подмышечных впадинах или в паховой области. При этом, в отличие от инфекционных заболеваний, увеличенные лимфатические узлы безболезненны, их размеры не уменьшаются со временем и при лечении антибиотиками. Иногда вследствие давления со стороны увеличенных печени, селезенки и лимфатических узлов возникает чувство переполнения в животе, затруднения дыхания, распирающие боли в нижней части спины, ощущение давления в лице или на шее.

Другими симптомами, встречающимися при лимфоме, являются:

- слабость,
- повышение температуры тела,
- потливость,
- потеря веса,
- нарушения пищеварения.

Термином неходжкинские лимфомы обозначают довольно большую группу лимфом, которые не являются болезнью Ходжкина (лимфогранулематозом). Решение о принадлежности лимфомы к группе неходжкинских лимфом или к болезни Ходжкина принимается после гистологического исследования образца биопсированной ткани. Если при микроскопическом исследовании находят специфические для болезни Ходжкина клетки Березовского-Штернберга-Рида, то ставят диагноз болезни Ходжкина. Если эти специфические клетки не находят, то лимфому относят к группе неходжкинских.

Неходжкинские лимфомы имеют много вариантов, которые отличаются по гистологической картине, клиническим проявлениям и подходам к их лечению. Одни виды лимфом имеют медленное и благоприятное течение, порой длительное время не требуют специального лечения. Такие лимфомы называют индолентными. Ряд других лимфом, напротив, характеризуются быстрым прогрессированием, большим количеством симптомов и требуют немедленного начала лечения. Такие лимфомы называют агрессивными. Встречаются лимфомы с промежуточными характеристиками. Чаще всего аномальный рост лимфоцитов начинается в лимфатиче-

ских узлах, при этом развивается классический вариант лимфомы, сопровождающийся увеличением лимфатических узлов. Однако встречаются лимфомы, при которых лимфатические узлы не увеличиваются, т.к. заболевание первично возникает не в лимфатическом узле, а в различных органах: селезенке, желудке, кишке, легких, головном мозге. Такие лимфомы называют экстранодальными.

Долгое время во многих странах существовали различные классификации, включающие разные названия и термины для обозначения одного и того же вида неходжкинских лимфом, что создавало большие трудности, как для врачей, так и для пациентов. В 2001 международное сообщество выработало единые подходы к классификации лимфом, и была принята единая, так называемая классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которой сегодня пользуются в большинстве стран мира. В дальнейшем эта классификация постоянно дополняется.

Классификация неходжкинских лимфом Всемирной организации здравоохранения

В-клеточные опухоли из предшественников В-лимфоцитов:

- В-лимфобластная лимфома / лейкоз из клеток-предшественников (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников).

В-клеточные опухоли из периферических (зрелых) В-лимфоцитов:

- Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов (лимфоцитарная лимфома)
- В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
- Лимфоплазмочитарная лимфома
- Селезеночная лимфома маргинальной зоны (+/- ворсинчатые лимфоциты)
- Волосатоклеточный лейкоз
- Диффузная В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов красной пульпы селезенки
- Лимфоплазмочитарная лимфома
- Болезни тяжелых цепей
- Плазмочелюстная миелома/плазмочелюстома
- Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа
- Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (+/- моноцитоподобные В- лимфоциты)
- Фолликулярная лимфома
- Лимфома из клеток мантийной зоны
- Диффузная В-крупноклеточная лимфома
- Медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома
- Первичная экссудативная лимфома
- Лимфома / лейкоз Беркитта

Т- и NK-клеточные опухоли из предшественников Т-лимфоцитов

- Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников)

Т-клеточные лимфомы из периферических (зрелых) Т-лимфоцитов:

- Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
- Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов
- Агрессивный NK-клеточный лейкоз
- Т-клеточная лимфома / лейкоз взрослых (HTLV1+)
- Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип
- Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией
- Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома
- Т-клеточная панникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки
- Грибовидный микоз / синдром Сезари
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная, с первичным поражением кожи
- Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная
- Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная, с первичным системным поражением

Стадии лимфом

Определение стадии лимфомы помогает понять степень распространенности заболевания. Это важная информация для принятия правильного решения в отношении программы лечения. Подходы к лечению начальных (локальных) стадий и распространенных стадий лимфом обычно отличаются. При избрании программы лечения учитывают не только стадию, но и многие другие факторы: вид лимфомы, результаты дополнительных исследований (цитогенетических, иммунологических, молекулярных др.), состояние больного, его возраст, сопутствующие заболевания и т.д. Тем не менее, информация о стадии заболевания чрезвычайно важна для разработки эффективной программы лечения.

В соответствии с общепринятой международной классификацией (ее называют классификацией Анн-Арбор (по названию города в США, где она была принята) выделяют 4 стадии заболевания: I, II, III и IV. К номеру стадии обычно добавляют буквы А или Б. С помощью этих букв указывают на наличие или отсутствие 3-х важных симптомов, которые могут встречаться у больных лимфомой: лихорадки, выраженной ночной потливости и снижения веса. Если используют букву А - это означает, что вышеуказанные симптомы отсутствуют, если используют букву Б - это говорит о наличии у больного вышеуказанных симптомов.

В классификации выделено четыре стадии заболевания, которые могут быть условно обозначены как местные (локальные, ограниченные) - I-я и II-я стадии и распространенные - III-я и IV-я стадии.

I-я стадия - допускается вовлечение в лимфомный процесс одной области лимфатических узлов

II-я стадия - допускается вовлечение в процесс двух и более областей лимфатических узлов с одной стороны диафрагмы.

III-я стадия - допускается поражение лимфатических узлов с обеих сторон диафрагмы.

IV-я стадия - заболевание распространяется помимо лимфатических узлов на внутренние органы: сердце, печень, почки, кишку, костный мозг и др.

Фолликулярная лимфома.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – один из наиболее частых видов НХЛ. Согласно классификации ВОЗ, на основании гистологической картины выделяют три типа (градации) ФЛ. При ФЛ 1-го типа в поле зрения обнаруживается 0-5 центробластов, при ФЛ 2-го типа – 6-15 центробластов, ФЛ 3-го типа – более 15 центробластов. ФЛ 1-го и 2-го типа относятся к индолентным лимфомам, ФЛ 3-го типа – к агрессивным.

ФЛ – вторая гистологическая группа НХЛ (после лимфомы Беркитта), при которой была установлена ассоциация с определенным цитогенетическим нарушением $t(14;18)(q32;q21)$, что приводит к активации онкогена BCL-2, протеин которого блокирует программируемую клеточную гибель (апоптоз) В-лимфоцитов фолликулярных центров лимфатического узла и увеличивает продолжительность жизни клеток с данной транслокацией. Реже при ФЛ встречаются другие количественные (трисомия хромосом X, 2, 5, 7, 8, 9, 12, 17, 18, 20, 21; потеря половых хромосом) и структурные изменения: делеция 6q; изохромосомы $i(17)(q10)$ и $i(18)(q10)$.

Характерный иммунофенотип: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD10+, CD5-

Заболевание встречается чаще у пожилых лиц (медиана возраста 55 лет). Клинически ФЛ наиболее часто манифестирует лимфаденопатией и спленомегалией. Локализованные стадии (I и II) встречаются редко, чаще в дебюте заболевания уже имеется генерализация процесса, в том числе с поражением костного мозга, и тогда картина периферической крови напоминает ХЛЛ. Заболевание характеризуется относительно медленным прогрессированием. Нередко ФЛ трансформируется в агрессивную лимфому (диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому), что сопровождается яркой клинической картиной (быстрое увеличение лимфатических узлов с изменением их плотности, появление симптомов опухолевой интоксикации и дополнительных генетических поломок). Экстранодальная ФЛ встречается редко.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома.

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДККЛ)- наиболее частая форма агрессивных НХЛ. На долю ДККЛ приходится около 40% всех В-клеточных лимфом. Опухоль, вероятно, происходит из периферических В-клеток, хотя точное ее происхождение не установлено. Морфологически ДККЛ достаточно разнородна и представлена в основном крупными клетками, напоминающими центробласты или иммунобласты.

При цитогенетическом исследовании в кариотипе у 25% больных обнаруживается t(14;18). Часть этих опухолей развивается из предшествующей ФЛ, но t(14;18) или ее молекулярный эквивалент (BCL-2) обнаруживается и в ДККЛ de novo. Большинство t(14;18)-позитивных ДККЛ имеют дополнительные изменения в кариотипе. Характерной является t(3;14) (q 27;q32), при которой онкоген BCL-6/LAZ-3, расположенный в 3q27, активируется за счет перемещения к гену тяжелой цепи Ig.

Иммунофенотип опухолевых клеток характеризуется экспрессией CD19, CD20, CD22, CD45; в ряде случаев могут экспрессироваться поверхностный Ig, CD5 и CD10.

Генетический анализ показал, что ДККЛ могут быть разделены на две группы, отличающиеся по клиническому течению и прогнозу: ДККЛ с генотипом герминогенных клеток и ДККЛ с генотипом активированных клеток. Существует корреляция между генетическим паттерном и иммуногистохимическими данными: ДККЛ из герминогенных клеток (с лучшим прогнозом) характеризуются иным фенотипом (CD10+, BCL-6+, MUM1-), нежели ДККЛ из активированных клеток (CD10-, BCL-6-, MUM1+).

В последние годы отмечается отчетливый рост заболеваемости ДККЛ. Заболевание может встречаться в любом возрасте, однако чаще наблюдается у пожилых лиц. Клинически ДККЛ характеризуется быстрым ростом пораженных лимфатических узлов, которые могут достигать гигантских размеров. Костный мозг поражается в 10-20% случаев. Нередко встречаются первичные экстранодальные ДККЛ с поражением ЦНС, желудка, кишечника, кожи, молочных желез, яичек, костей, щитовидной железы. К наиболее частым и прогностически неблагоприятным первичным экстранодальным вариантам относится первичная ДККЛ с поражением ЦНС.

Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа

Особенностью этого вида НХЛ является гистологическое сходство с ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани: mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). Термин «В-клеточная лимфома маргинальной зоны» подчеркивает генетическое сходство с В-клетками маргинальной зоны фолликула лимфатического узла.

Экстранодальные MALT-лимфомы возникают в различных органах: желудке, кишечнике, слюнных железах, респираторном тракте, щитовид-

ной железе, вилочковой железе, мочеполовом тракте, коже и др. Наиболее часто опухоль возникает в желудке. Характерной особенностью MALT-лимфом данной локализации является их антигенная зависимость от инфицирования слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* (НР). Персистенция НР в слое желудочной слизи ведет к возникновению организованной лимфоидной ткани в слизистой оболочке желудка, а в дальнейшем к возникновению опухоли, что позволяет рассматривать НР как этиологический фактор MALT-лимфомом желудка.

К ранним цитогенетическим изменениям при развитии MALT-лимфом относятся $t(11;18)(q21;q21)$ и трисомия 3 - генетические повреждения, возникающие вследствие генетической нестабильности, что обозначается английской аббревиатурой «replication error repair (RER)», а также мутации p53 и c-myc. На этой стадии заболевания рост лимфомной ткани напрямую зависит от взаимодействия опухолевых В-клеток с *H. Pylori*-специфичными Т-лимфоцитами, присутствующими в опухолевом субстрате. В связи с этим эрадикация микроба может приводить к регрессии лимфомы. В результате $t(11;18)(q21;q21)$ происходит юстапозиция гена API2 (MALT lymphoma-associated translocation gene) на 18-ой хромосоме. Это одно из наиболее частых хромосомных повреждений при MALT-лимфоме (отмечается в 25-50% случаев).

Позднее может возникать $t(1;14)(p22;q32)$, которая ассоциируется со способностью опухоли к автономному росту, потерей чувствительности к НР и диссеминации клеток за пределы желудка или кишки. Это связано с перемещением гена-супрессора bcl-10, расположенному в регионе 1p22, к гену тяжелой цепи Ig. Нарушение опухолевой супрессии способствует прогрессированию лимфомы.

Трансформация MALT-лимфомы в опухоли высокой степени злокачественности может быть ассоциирована также с инактивацией гена p53, делецией p16 и $t(8;14)$.

Иммунофенотип MALT-лимфом характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов (CD19,20 и 79a), поверхностных иммуноглобулинов, а также CD21 и CD35, характерных для В-клеток маргинальной зоны.

MALT-лимфома желудка чаще возникает у лиц зрелого возраста (медиана возраста – 50 лет). Различия заболеваемости между мужчинами и женщинами не отмечается. Клиническая картина зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях MALT-лимфома характеризуется отсутствием симптоматики или минимальными проявлениями диспепсического и болевого синдрома и мало отличается от других хронических болезней желудка. По мере прогрессирования возникает выраженный диспепсический синдром (изжога, отрыжка воздухом или пищей), ноющие боли в эпигастриальной области, чаще не связанные с приемом пищи. Болевой синдром больше напоминает хронический гастрит, чем язвенную болезнь. К особенностям, отличающим клиническую картину MALT-лимфомы желудка от других заболеваний этого органа (за исключением рака), относятся: 1)

устойчивость симптоматики; 2) частые (чаще 3 в год) обострения болезни с постепенным нарастанием клинических проявлений поражения желудка.

Дальнейшее развитие MALT-лимфомы желудка сопровождается появлением симптомов, характерных для злокачественных опухолей - снижение аппетита, похудание, лимфаденопатия, лихорадка и другие признаки опухолевой прогрессии.

Лимфома из клеток мантийной зоны.

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ)-отдельный вид лимфомы, точная идентификация которой возможна при сопоставлении гистологических данных с иммунофенотипом и молекулярной генетикой опухоли.

Выделяют два основных цитологических варианта ЛКМЗ: типичный (классический) и бластоидный, характеризующийся более агрессивным течением. В связи с этим классический вариант относят к индолентным лимфомам, бластоидный – к агрессивным. В целом ЛКМЗ как нозологическая форма занимает промежуточное положение между индолентными и агрессивными лимфомами и объединяет в себе худшие черты этих заболеваний: с одной стороны, оно неизлечимо с помощью стандартной химиотерапии, с другой стороны, характеризуется более агрессивным течением и меньшей медианой выживаемости больных, чем индолентная лимфома.

Наиболее частым нарушением кариотипа является $t(11;14)(q13;q32)$, что на молекулярном уровне характеризуется юстапозицией локуса *bcl-1* на 11-ой хромосоме с последовательностью гена тяжелой цепи Ig на хромосоме 14. Это приводит к нарушению регуляции и повышению экспрессии гена циклина D1, контролирующего клеточный цикл.

Характерный иммунофенотип: IgM+/IgD+, CD5+, CD10-, CD23-. Кроме того, определяется экспрессия пан-B-клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22).

ЛКМЗ обычно встречается у пожилых пациентов (медиана возраста 62 года). Чаще болеют мужчины. У большинства больных в дебюте определяются уже поздние стадии заболевания. Наиболее часто поражаются лимфатические узлы, селезенка, костный мозг, кольцо Вальдейера, нередко - желудочно-кишечный тракт.

Анапластическая крупноклеточная лимфома

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) - морфофизиологически, иммунологически и клинически обособленная группа НХЛ. Заболевание характеризуется бинодальным распределением с преобладанием пациентов молодого возраста. Часто выявляется инфильтрация кожи большими плеоморфными лимфомными клетками; в лимфатических узлах такие клетки расположены преимущественно в синусах и паракортикальных областях. Костный мозг поражается относительно редко, прогноз заболевания лучше, чем при других В-клеточных НХЛ.

Развитие АККЛ коррелирует с определенной транслокацией- $t(2;5)(p23;q35)$. В результате взаимодействия гена *ALK* (anaplastic lymphoma kinase gene), расположенного в 2p23, и гена *NPM* (nucleophosmin

gene), локализованного в 5q35, экспрессируется гибридный белок NPM-ALK (p80, что может вести к опухолевой трансформации. С другой стороны, t(2;5) и ее молекулярный эквивалент обнаруживается не всегда, причем ALK-негативная АККЛ имеет худший прогноз по сравнению с ALK-позитивной.

Иммунофенотип АККЛ характеризуется экспрессией CD3, что свидетельствует о Т-клеточном происхождении опухоли. Характерна также экспрессия CD30, ЕМА, протеина ALK. Не экспрессируются CD20 и CD15.

Лимфома Беркитта

Лимфома Беркитта - агрессивное заболевание с экстранодальными проявлениями, чаще всего обнаруживаемая у детей. Выделяют две формы заболевания: эндемичную и неэндемичную. Эндемичная форма встречается в экваториальной Африке и практически всегда связана с инфицированием вирусом Эбштейна-Барр (EBV); при неэндемичной форме EBV обнаруживается только в 20% случаев. При обеих формах выявляется очень высокая частота t(8;14)(q24;q32) с перестройкой гена MYC. Точки разрыва в t(8;14) при эндемичной и неэндемичной формах лимфомы Беркитта различаются на молекулярном уровне, но не идентифицируются при цитогенетическом исследовании.

Иммунофенотип характеризуется экспрессией CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10 и CD43, в то время как поверхностный IgM, CD5, CD23 и VLC-2 отсутствуют. Пролиферативные индексы приближаются к 100%.

Клинически лимфома Беркитта характеризуется очень быстрым течением (удвоение опухолевой массы происходит в течение 24 – 48 часов) и требует немедленного лечения. Эндемичная форма характеризуется поражением нижней челюсти в виде крупных солидных образований, реже органов брюшной полости и яичек. При спорадической форме поражаются органы брюшной полости, быстро нарастает асцит.

Лимфобластная лимфома

Лимфобластические лимфомы биологически и морфологически неотличимы от острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ), в связи с чем в ВОЗ-классификации эти ранее отдельные нозологические формы объединены в одну. Ранее заболевание расценивалось как ОЛЛ при первичном поражении костного мозга и периферической крови и как лимфобластная НХЛ при первичном поражении лимфатических узлов или экстранодальных органов. В настоящее время для лимфобластной лимфомы приняты такие же подходы к диагностике и лечению, как и для ОЛЛ.

ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Волосатоклеточный лейкоз – хроническое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся наличием «волосатых» лимфоцитов в периферической крови и костном мозге, лимфоидной инфильтрацией костного мозга и селезенки и фиброзом костного мозга. Ранее

это заболевание рассматривалось как вариант ХЛЛ, но позднее было выделено в самостоятельную нозологическую форму.

Частота этого лейкоза не велика (1 – 2% всех лейкозов). Средний возраст начала заболевания 55 лет. Соотношение мужчин и женщин 5:1. В этиологии заболевания имеют значение химические мутагены и генетическая предрасположенность.

Клинические проявления обусловлены наличием и выраженностью панцитопении и соответствующих клинических синдромов (анемический, геморрагический, инфекционных осложнений) и спленомегалии (встречается у 90% больных). Увеличение печени выявляется у 50% пациентов, лимфаднопатия не характерна. У 20% больных развиваются аутоиммунные осложнения (артриты, васкулиты, узловатая эритема).

В периферической крови у 70% больных выявляется панцитопения, нередко отмечается тяжелая нейтропения и тромбоцитопения. Значительно реже обнаруживается умеренный лейкоцитоз (не более 20×10^9 /л). При просмотре мазка периферической крови определяется полиморфизм лимфоцитов: наряду с типичными лимфоцитами встречаются лимфоидные клетки с «омоложенной» структурой ядра, а также с характерными выростами цитоплазмы («волоски» или «ворсинки») (рис. 26, см. цв. вкладку). «Волосатые» лимфоциты встречаются в 90% случаев и лучше выявляются при фазово-контрастной и электронной микроскопии.

При исследовании миелограммы на фоне малоклеточного костного мозга выявляется уменьшение количества гранулоцитов (до 15-20%) и лимфоцитоз с наличием «волосатых» клеток. Нередко получить аспират костного мозга не удастся в связи с его фиброзом. Более информативной в этих случаях является трепанобиопсия, при которой обнаруживается выраженный фиброз костного мозга и лимфоидная метаплазия.

Для диагностики имеет значение характерный иммунофенотип опухолевых клеток SIg+, CD19+, CD20+, CD22+, CD25+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-. Подтверждает диагноз цитохимическое исследование (яркая диффузная реакция на кислую фосфатазу, не подавляющаяся тартратом натрия). Специфические изменения кариотипа отсутствуют. У 50 – 75% пациентов наблюдается гиперэкспрессия циклина D1, не ассоциирующаяся с цитогенетическими [(t(11; 14)] или молекулярно-генетическими нарушениями (реаранжировка BCL-1), более характерными для лимфомы из зоны мантии.

Длительное время основным методом лечения волосатоклеточного лейкоза была спленэктомия. Существенное улучшение или нормализация гематологических показателей после спленэктомии наблюдается у 70-80% пациентов, однако в большинстве случаев длительность ремиссии не превышала двух-трех лет.

При аутоиммунных осложнениях хороший эффект оказывают глюкокортикостероиды, но их длительное применение не улучшает отдален-

ных результатов лечения и одновременно увеличивает число инфекционных осложнений.

Программа современной терапии ВКЛ выглядит следующим образом: *1-й этап. α -Интерферон.* Применяется обязательно 3 - 4 месяца в стандартной дозе 3 млн ед х 3 раза в неделю подкожно. Позволяет постепенно снизить объем опухолевой массы с одновременным приростом нормального гемопоэза и избежать агранулоцитоза при использовании аналогов пурина.

2-й этап Пуриновые аналоги.

1) 2-CdA кладрибин: 0,1 мг/сут в/в капельно 7 дней или 0,14 мг/кг/сут в/в кап 5 дней.

2) DCF пентостатин 4 мг/м² поверхности тела, 1 раз в 2 недели №8.

3-й этап. Ритуксимаб. У пациентов с высоким риском раннего рецидива третьим этапом терапии ВКЛ является ритуксимаб в дозе 375 мг/м² поверхности тела 1 р в неделю №8 (через месяц после курса кладрибина).

ХРОНИЧЕСКИЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Хронические Т-клеточные лейкозы относятся к посттимическим лейкозам, поскольку являются негативными по терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазе (TdT) и антигену CD1a, характерным для ранних этапов дифференцировки Т-лимфоцитов, происходящих в тимусе. Они встречаются относительно редко и представляют собой группу нарушений с выраженной гетерогенностью клинических, морфологических и иммунологических характеристик. Проведение иммунофенотипического анализа с помощью проточной цитометрии играет существенную роль в диагностике хронических Т-клеточных лейкозов, что позволяет провести дифференцирование между лейкозами Т-клеточного (CD3+) и NK-клеточного происхождения (CD3-CD16+CD56+), а также классифицировать различные формы этих заболеваний. Аберрантное соотношение CD4/CD8 и отношение TCR $\alpha\beta$ /TCR $\gamma\delta$ не могут быть использованы для подтверждения клональности. Тем не менее доступные в настоящее время МКА V β , V γ и V δ дают возможность определять монотипичные TCR β и TCR $\gamma\delta$, что в свою очередь позволяет сделать предположение о клональности образования (Brinkman K., et al., 1998; Langerak A.W., et al., 1999; Van Dongen J.J.M., et al., 1996). Однако формальное подтверждение клональности может быть получено только после проведения молекулярных исследований.

Злокачественные клетки при хроническом Т-клеточном лейкозе могут быть лишены одного или более маркеров, их экспрессия также может быть резко снижена, но эти изменения не являются специфичными для лейкозных клеток, потому что они встречаются в реактивных Т-клеточных популяциях.

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ) получил определение клинически агрессивного лейкоза с выраженным лимфоцитозом. По

крайней мере в 70% случаев клетки при Т-ПЛЛ имеют фенотип CD3+CD4+CD8-. Т-ПЛЛ можно иммунологически отличить от других видов CD4+ Т-клеточных лейкозов по высокой плотности антигена CD7, а также по отсутствию или слабому взаимодействию с МКА к антигену CD25. Иммунофенотипы Т-клеточного лейкоза взрослых (ТКЛ/ЛВ) и Т-клеточной лимфомы кожи (ТКЛК) имеют много общего. При той и другой Т-клеточной малигнизации обычно экспрессируется антиген CD4. Тем не менее, в отличие от слабой экспрессии антигена CD25 при ТКЛК, при ТКЛ/ЛВ обнаружена выраженная экспрессия данного антигена. Кроме этого, для подтверждения диагноза ТКЛ/ЛВ требуется обнаружение в крови вируса HTLV-I или антител к нему.

Лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (ЛБГЛ) имеет своеобразную клиническую картину болезни: это свойственно как CD3+ ЛБГЛ, так и CD3- НК-ЛБГЛ. У 85-90% пациентов регистрируются Т-ЛБГЛ, и только в 10-15% случаев диагностируются НК-ЛБГЛ. Большинство Т-ЛБГЛ лейкозов являются CD4-/CD8+, однако в ряде случаев отмечается коэкспрессия антигенов CD4 и CD8. В большинстве случаев при Т-ЛБГЛ экспрессируется антиген CD57, в то время как позитивная экспрессия антигенов CD16 и CD56 наблюдается лишь у небольшого числа пациентов с Т-ЛБГЛ. Большая часть Т-ЛБГЛ является TCR $\alpha\beta$ +, и только в 10-15% случаев при Т-ЛБГЛ экспрессируется TCR $\gamma\delta$, почти исключительно используя домен V δ 1. НК-ЛБГЛ очень редко позитивны по антигену CD8. При этих формах лейкозиев чаще всего регистрируется негативная экспрессия антигенов CD4 и CD8. Обычно все НК-ЛБГЛ имеют характерный иммунофенотип CD16+CD56+ и приблизительно половина из них также позитивна по антигену CD57.

При Т-клеточном варианте ЛБГЛ средний возраст больных составляет 55 лет, при НК-клеточном - 39 лет. Для Т-клеточного варианта характерны спленомегалия и выраженная нейтропения, которой обусловлены частые бактериальные инфекции. Примерно треть больных страдает ревматоидным артритом, из-за чего Т-клеточный вариант лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов напоминает синдром Фелти. Прогноз относительно благоприятен, 60% больных живут дольше 2 лет после постановки диагноза. НК-клеточный вариант часто проявляется лихорадкой в отсутствие признаков инфекции, а также выраженной гепатоспленомегалией. Нейтропения не такая глубокая, как при Т-клеточном варианте, а анемия и тромбоцитопения, наоборот, более выражены. Суставы не поражаются. Опухоль устойчива к цитостатикам, прогноз крайне неблагоприятный.

В прошлом распознавание ЛБГЛ как злокачественного новообразования было затруднено из-за кажущегося доброкачественного клинического течения и отсутствия методик подтверждения клональности. Все это способствовало появлению различных названий данного заболевания, например, Т- γ -лимфоцитоз, хронический Т-клеточный лимфоцитоз, хро-

ническая Т-лимфоцитарная лейкемия и лимфопролиферативное нарушение гранулярных лимфоцитов.

В большинстве случаев диагноз ЛБГЛ может быть поставлен на основании следующих клинических и лабораторных критериев: 1) лимфоцитоз более $2 \times 10^9/\text{л}$ или иммунофенотипическая или молекулярная очевидность экспансии отдельной ЛБГЛ популяции, персистирующей в течение 6 мес. и более без видимой причины; 2) морфология лимфоцитов периферической крови (цитоморфология клеток при ЛБГЛ несущественна, но может использоваться как дополнительный критерий для подтверждения диагноза); 3) нейтропения или какой-нибудь другой вид цитопении при отсутствии выраженной инфильтрации костного мозга; 4) доминирование отдельной специфической Т-клеточной субпопуляции, выявленной путем иммунофенотипического анализа мембранных маркеров (например, CD8, CD16, CD56, CD57 и HLA-DR). Наряду с иммунофенотипированием необходимо проведение молекулярных исследований для подтверждения клональности на основе оценки процессов реаранжировки различных цепей Т-клеточного рецептора.

СИНДРОМ СЕЗАРИ

Синдром Сезари – злокачественное поражение кожи, обусловленное опухолевой трансформацией Т-лимфоцитов и проявляющееся триадой типичных клинических признаков: эритродермией, лимфаденопатией и присутствием в крови специфических клеток, имеющих складчатые ядра.

Предэритродермический период синдрома Сезари может протекать по-разному. При первом варианте заболевание может начинаться с появления рассеянных высыпаний эритематозно-сквамозного или экземоподобного характера, которые до развития эритродермии могут существовать от нескольких недель до нескольких лет. При втором варианте течения синдрома Сезари, который отмечается значительно чаще, процесс развивается активно, на коже быстро возникают очаги эритематозно-инфильтративного характера, которые сливаются, вызывая за относительно короткое время тотальное поражение кожи – эритродермию. Период рассеянных высыпаний, предшествующих эритродермии, при таком варианте развития заболевания практически отсутствует.

Эритродермия является основным клиническим симптомом заболевания. Цвет пораженной кожи обычно ярко-красный или застойно-синюшный. Инфильтрация кожи, как правило, носит выраженный характер, вследствие чего кожа выглядит грубой, утолщенной и с трудом собирается в складку. Сухость и шелушение кожи в той или иной степени отмечаются у всех больных. По сравнению с клиническими симптомами больных эритродермической формой грибовидного микоза у больных с синдромом Сезари чаще и в большей степени бывают дисхромии кожи в виде гиперпигментаций, депигментаций, пойкилодермии, гиперкератозов

ладоней и подошв, алопеции, ониходистрофии, эктропион. В целом же клинические проявления этих заболеваний весьма сходны. Рисунок 27, см. цв. вкладку.

Выраженная лимфаденопатия отмечается у всех больных. Увеличенные паховые, бедренные, подмышечные, кубитальные лимфатические узлы пальпируются в виде пакетов плотноэластической консистенции, не спаяны с окружающими тканями, безболезненны. Гепато- и спленомегалия определяются у 25-30% больных с синдромом Сезари.

Наиболее типичными субъективными симптомами заболевания являются упорный зуд кожи, жжение и покалывание. Общее состояние больных тяжелое, отмечаются сильные ознобы, нарушенное потоотделение, подъемы температуры до 38-39°C, выраженная слабость, патологические отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Синдром Сезари является лейкемическим вариантом грибовидного микоза, в частности эритродермической формы Hallopeu. В основе развития этих заболеваний лежит пролиферация в коже, а затем в регионарных лимфатических узлах атипичных лимфоцитов с мозговидными ядрами - клеток Сезари.

МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЯ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

Под термином «макроглобулинемия» объединены клинические состояния с наличием моноклонального макроглобулина, который продуцируется В-лимфоидными элементами, ответственными в норме за синтез М-глобулина. Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) встречается в 10 раз реже, чем множественная миелома, чаще у мужчин. Возраст больных от 30 до 90 лет, средний возраст около 60 лет (Андреева Н.А., Балакирева Т.В., 2003). Генетическая предрасположенность к МВ подтверждается случаями семейной макроглобулинемии, иммуноглобулиновых аномалий у некоторых родственников больных макроглобулинемией. Обсуждается роль воспалительных процессов и неоплазм в развитии макроглобулинемии. МВ встречается изолированно и в сочетании со злокачественными лимфомами, неопластическими процессами, некоторыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, а также как стабильная серологическая аномалия при отсутствии признаков злокачественного или другого заболевания (так называемая доброкачественная моноклональная гаммапатия).

Клиническая картина МВ. Задолго до появления выраженных клинических симптомов больные отмечают недомогание, слабость, похудание, нередко у них повышена СОЭ. По мере прогрессирования заболевания развиваются гепато- и спленомегалия, увеличиваются лимфатические узлы. В патологический процесс вовлекаются легкие, почки, центральная нервная система, стенка кишечника; костные боли не являются доминирующим симптомом, диффузный остеопороз чаще служит отражением возраста больных. Может развиваться мочекишечная нефропатия и окклюзия

гломерулярных капилляров. Амилоидоз первоначально обнаруживается в печени и селезенке, описана амилоидная артропатия. Иммунодефицитный синдром клинически проявляется повышенной склонностью больных к инфекционным заболеваниям. Синдром, обусловленный повышенной вязкостью сыворотки крови, наблюдающийся у 1/3 больных, характеризуется церебропатией, ретинопатией и кровоточивостью. Геморрагический синдром в виде носовых, десневых, кишечных кровотечений и петехий на коже является следствием повышенной концентрации макроглобулина, который покрывает поверхность тромбоцитов, изменяя активность 3-го фактора тромбоцитов, а также результатом образования комплексов между макроглобулином и VIII фактором свертывания. В стадии прогрессирования заболевания развивается анемия, наблюдается нейтропения, панцитопения. В гемограмме у части больных увеличивается процент лимфоцитов. В 50% случаев выявляется тромбоцитопения. Может наблюдаться гиперурикемия. Лимфоцитоз в пунктатах костного мозга отмечается у 90% больных. Основной клеточный субстрат МВ представлен малыми лимфоцитами, имеющими узкую зону цитоплазмы, чаще базофильной.

Морфологические и лабораторные данные. Гистологическая картина костного мозга и лимфатических узлов характеризуется диффузной или узловой пролиферацией лимфоидных клеток и наличием белковых, PAS-положительных флоккулятов в цитоплазме клеток, межклеточных пространствах, пропитыванием белковыми массами стромы и стенок сосудов. Одним из первых лабораторных признаков белковых нарушений является увеличение скорости оседания эритроцитов и образование «монетных столбиков». При электрофорезе белков сыворотки крови выявляется гомогенный пик (М-градиент) с электрофоретической подвижностью в зоне бета или гамма. Диагноз подтверждается иммуноэлектрофорезом, при котором устанавливается IgM-природа парапротеина. Макроглобулин содержит легкие цепи. Ультрацентрифугирование обнаруживает гомогенный IgM с константой седиментации 19S. IgM составляет от 20 до 70% общего белка плазмы. Моноклональный IgM выявляют иммунофлюоресцентными методами в цитоплазме продуцирующих клеток и на поверхности большей части лимфоидных элементов. Мочевой протеин Бенс-Джонса выявляется у 1/3 больных и идентифицируется как легкие цепи М-компонента.

Диагностические критерии для постановки диагноза МВ:

1. Морфологическое исследование костного мозга – данные, полученные при трепанобиопсии, более информативны, чем результаты исследования стернального пунктата – количество лимфоцитов в костном мозге более 20-30% и плазматических клеток более 10-15%.

2. Синтез моноклонального иммуноглобулина (макроглобулина) М более 30 г/л, и/или его нарастание при динамическом наблюдении.

Таблица 29

Иммунофенотип опухолевых клеток при хронических лимфопролиферативных заболеваниях

| Заболевание | Маркер | | | | | | | | | | | |
|--|--------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|---------------|-------|-------|
| | CD19 | CD20 | CD5 | SIg | CD10 | CD22 | CD23 | CD25 | CD38 | CD79b | CD103 | FMC-7 |
| В-ХЛЛ | ++ | -/+ | ++ | -/+ | - | -/+ | ++ | -/+ | -/+ | - | - | - |
| В-пролимфоцитарный лимфолейкоз | ++ | +++ | -/+ | +++ | -/+ | ++ | -/+ | +/- | +/- | ++ | - | +/- |
| Волосатоклеточный лейкоз | +++ | +++ | - | +++ | - | +++ | - | +++ | -/+ | ++ | +++ | ++ |
| Лимфома селезенки с виллезными лимфоцитами | ++ | ++ | -/+ | ++ | -/+ | ++ | -/+ | +/- | -/+ | ++ | +/- | + |
| Фолликулярная лимфома | ++ | ++ | - | ++ | - | ++ | - | - | -/+ | ++ | - | ++ |
| Мантийно-клеточная лимфома | ++ | ++ | ++ | ++ | - | ++ | - | - | - | ++ | - | + |
| Макроглобулинемия Вальденстрема | + | + | - | ++ | - | + | - | -/+ | + | CD79 α | - | + |
| Лимфома маргинальной зоны | + | + | - | ++ | -/+ | +/- | +/- | - | | CD79 α | - | + |

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЛИМФОЦИТОЗ

Инфекционный лимфоцитоз – острое доброкачественное эпидемическое заболевание, протекающее с лимфоцитозом, преимущественно у детей в первые 10 лет жизни. Возбудитель заболевания - энтеровирус из группы Коксаки 12-го типа. В периферической крови – выраженный лейкоцитоз до $30 - 100 \times 10^9/\text{л}$ за счёт увеличения количества содержания лимфоцитов до 70 – 80%. В 30% случаев обнаруживают эозинофилы (6-10%), полисегментацию ядер нейтрофильных гранулоцитов. В миелограмме лимфоидная метаплазия отсутствует. Селезенка и лимфатические узлы не увеличены. У взрослых дифференциальный диагноз проводится с хроническим лимфолейкозом в 0 стадии по классификации K. Rai et al. (1975) и может представлять трудности. Быстрая нормализация картины периферической крови при инфекционном лимфоцитозе разрешает сомнения.

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) (синонимы: болезнь Филатова, железистая лихорадка, моноцитарная ангина, болезнь Пфайфера) - болезнь, обусловленная вирусом Эпштейна-Барр, характеризуется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, увеличением печени и селезенки, характерными изменениями гемограммы, в ряде случаев может принимать хроническое течение. Источник инфекции - больной человек, в том числе и больные стертыми формами болезни. Заболевание малоконтагиозно. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем, но чаще со слюной, возможна передача инфекции при переливаниях крови. Вирус выделяется во внешнюю среду в течение 18 мес. после первичной инфекции. Если взять смывы из ротоглотки у серопозитивных здоровых лиц, то у 15-25% также обнаруживается вирус (Воробьев А.И., 2003). При отсутствии клинических проявлений вирусы выделяются во внешнюю среду периодически. Максимальная частота инфекционного мононуклеоза у девочек отмечается в возрасте 14-16 лет, у мальчиков - в 16-18 лет. Очень редко болеют лица старше 40 лет.

При попадании вируса Эпштейна-Барр со слюной воротами инфекции и местом его репликации служит ротоглотка. Продуктивную инфекцию поддерживают В-лимфоциты, которые являются единственными клетками, имеющими поверхностные рецепторы для вируса. Во время острой фазы болезни специфические вирусные антигены обнаруживают в ядрах более 20% циркулирующих В-лимфоцитов (Воробьев А.И., 2003). После стихания инфекционного процесса вирусы можно обнаружить лишь в единичных В-лимфоцитах и эпителиальных клетках носоглотки (Воробьев А.И., 2003). Часть пораженных клеток погибает, высвобождающийся вирус инфицирует новые клетки. Нарушается как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Это может способствовать суперинфекции и наслоению вторичной инфекции. Вирус Эпштейна-Барр обладает способностью

избирательно поражать лимфоидную и ретикулярную ткань, что выражается в генерализованной лимфаденопатии, увеличении печени и селезенки. Усиление митотической активности лимфоидной и ретикулярной ткани приводит к появлению в периферической крови атипичных моноклеаров. Инфильтрация одноядерными элементами может наблюдаться в печени, селезенке и других органах. С гиперплазией ретикулярной ткани связаны гипергаммаглобулинемия, а также повышение титра гетерофильных антител, которые синтезируются атипичными моноклеарами. Иммуни-тет при инфекционном моноклеозе стойкий, реинфекция приводит лишь к повышению титра антител. Клинически выраженных случаев повторных заболеваний не наблюдается. Невосприимчивость связана с антителами к вирусу Эпштейна-Барр. Инфекция имеет широкое распространение в виде бессимптомных и стертых форм, так как антитела к вирусу обнаруживаются у 50-80% взрослого населения. Длительное персистирование вируса в организме обуславливает возможность формирования хронического моноклеоза и реактивации инфекции при ослаблении иммунитета. В патогенезе инфекционного моноклеоза играет роль наслоение вторичной инфекции (стафилококк, стрептококк), особенно у больных с некротическими изменениями в зеве.

Инкубационный период от 4 до 15 дней (чаще около недели). Заболевание, как правило, начинается остро. Ко 2-4-му дню болезни лихорадка и симптомы общей интоксикации достигают наивысшей выраженности. С первых дней появляются слабость, головная боль, миалгия и артралгия, несколько позже - боли в горле при глотании. Температура тела 38-40°C. Температурная кривая неправильного типа, иногда с тенденцией к волнообразности, длительность лихорадки 1-3 нед, реже дольше. Тонзиллит появляется с первых дней болезни или появляется позднее на фоне лихорадки и других признаков болезни (с 5-7-го дня). Он может быть катаральным, лакунарным или язвенно-некротическим с образованием фибринозных пленок (напоминающих иногда дифтерийные). Некротические изменения в зеве выражены особенно сильно у больных с агранулоцитозом. Лимфаденопатия наблюдается почти у всех больных. Чаще поражаются углочелюстные и заднешейные лимфатические узлы, реже - подмышечные, паховые, кубитальные. Поражаются не только периферические лимфатические узлы. У некоторых больных может наблюдаться довольно выраженная картина острого мезаденита. У 25% больных отмечается экзантема. Сроки появления и характер сыпи изменяются в широких пределах. Чаще она появляется на 3-5-й день болезни, может иметь макулопапулезный (кореподобный) характер, мелкопятнистый, розеолезный, папулезный, петехиальный. Элементы сыпи держатся 1-3 дня и бесследно исчезают. Новых высыпаний обычно не бывает. Печень и селезенка увеличены у большинства больных. Гепатоспленомегалия появляется с 3-5-го дня болезни и держится до 3-4 нед и более. Особенно выражены изменения печени при желтушных формах инфекционного моноклеоза. В этих случаях увеличивается

содержание сывороточного билирубина и повышается активность аминотрансфераз, особенно АсАТ (Воробьев А.И., 2003). Очень часто даже при нормальном содержании билирубина повышается активность щелочной фосфатазы (Воробьев А.И., 2003).

В периферической крови отмечается лейкоцитоз (до $20 \times 10^9/\text{л}$, иногда больше). В первые дни болезни может наблюдаться нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом. В дальнейшем в крови преобладают мононуклеары, имеющие широкую цитоплазму с несколько фиолетовым оттенком, с перинуклеарным просветлением (рис. 28, см. цв. вкладку). Форма клеток разная, от круглой до неправильной, свойственной моноцитам. Ядра также одни круглые, другие полиморфные, моноцитоподобные. Структура ядер лишена грубой глыбчатости, свойственной зрелым лимфоцитам и моноцитам, приближается к гомогенной. И.А. Кассирский (1970) называл эти мононуклеары «виروцитами», подчеркивая вирусную причину их необычной формы. Ранее эти клетки часто называли «лимфомоноцитами», поскольку они действительно похожи и на те, и на другие одновременно. Однако это название не точное, т.к. эти клетки не гибрид лимфоцита и моноцита, а лимфоциты. При инфекционном мононуклеозе в периферической крови увеличивается количество моноцитов, эозинофилов, иногда удается обнаружить плазматические клетки. СОЭ всегда увеличивается. Мононуклеарная реакция может сохраняться 3-6 мес и даже несколько лет. У реконвалесцентов после инфекционного мононуклеоза другое заболевание, например, острая дизентерия, грипп и др., может сопровождаться значительным увеличением числа одноядерных элементов.

В редких случаях ИМ, чаще у детей, могут принять за острый лейкоз. Это возможно лишь при анализе плохо приготовленных мазков крови: у детей нередко мононуклеары инфекционного мононуклеоза содержат нуклеолы. Но в правильно приготовленном мазке при мононуклеозе никогда нет обязательных для острого лейкоза бластных клеток. Картина костного мозга при ИМ не имеет диагностического значения: можно найти увеличение тех же клеток, что и в крови. Попытка отвергнуть острый лейкоз с помощью костномозговой пункции может еще больше затруднить диагностику, так как костный мозг покажет «бластную метаплазию», если клетки ИМ уже ошибочно были расценены как «бласты». В костном мозге эти клетки могут быть еще моложе, чем в крови (Воробьев А.И., 2003; Гриншпун Л.Д., Пивник А.В., 2012). Для диагностики ИМ достаточно изучения мазка периферической крови и проведения ряда специфических реакций. Биопсия лимфатического узла не желательна, т.к. в гистологической картине будут изменения, свойственные иммунобластным лимфаденитам. В цитологическом и гистологическом препаратах лимфоузла наряду с иммунобластами, позволяющими заподозрить саркому или острый лейкоз, обязательно будут присутствовать зрелые лимфоциты и пролимфоциты. В сомнительных случаях всякая попытка лечить подозреваемый лейкоз преднизолоном или цитостатическими препаратами недопустима!

Правильный диагноз устанавливают при повторных исследованиях крови, в которой при инфекционном мононуклеозе происходит закономерная морфологическая эволюция: широкоплазменные клетки становятся узкоплазменными, хроматин ядер приобретает менее гомогенную структуру. При остром лейкозе бластоз в крови быстро нарастает. Во всех подобных случаях обязательно сохранение мазков до окончательного установления диагноза.

При инфекционном мононуклеозе осложнения возникают не очень часто, но могут быть очень тяжелыми. К гематологическим осложнениям относится аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения и гранулоцитопения. Многообразны неврологические осложнения: энцефалит, параличи черепных нервов, в том числе паралич Белла или паралич мимической мускулатуры, обусловленный поражением лицевого нерва, менингоэнцефалит, синдром Гийена-Барре, полиневрит, поперечный миелит, психоз. Может развиваться гепатит, а также кардиологические осложнения (перикардит, миокардит). Со стороны органов дыхания иногда наблюдается интерстициальная пневмония и обструкция дыхательных путей.

Диагностика ИМ основывается на ведущих клинических симптомах (лихорадка, лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, изменения периферической крови). Большое значение имеет гематологическое исследование. Характерны увеличение числа лимфоцитов (свыше 15% по сравнению с возрастной нормой) и появление атипичных мононуклеаров (свыше 10% всех лейкоцитов).

Для диагностики инфекционного мононуклеоза используются серологические реакции: определение антивирусных антител класса IgM и реакция агглютинации эритроцитов барана или лошади сывороткой больного, выявляющая гетерофильные антитела (т.е. антитела к «посторонним» антигенам) почти в 95% случаев инфекционного мононуклеоза и описанная в 1932 г. Paul, Bunnell. Титр антител может сохраняться повышенным более года, что имеет большое значение в ретроспективной диагностике инфекционного мононуклеоза, когда морфологические изменения в крови потеряли характерные черты, а увеличение лимфатических узлов или селезенки остается. Высокий титр гетерофильных антител является следствием неспецифической стимуляции вирусом Эпштейна – Барр различных клонов антителпродуцирующих клеток. Дополнительным информативным тестом является идентификация в сыворотке крови вируса Эпштейна – Барр с помощью ПЦР.

Специальной терапии ИМ не требуется. Необходимы домашний (лучше постельный) режим в первые дни болезни. При тяжелой ангине, осложнившейся кокковой инфекцией, применяют антибиотики и бактерицидные растворы для полоскания. Назначать преднизолон необходимо лишь при развитии иммунных осложнений, при длительной гипертермии и тяжелой крапивнице.

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Флударабин (флудара). Антиметаболит, относительно устойчив к дезаминированию аденозиндезаминазой. Применяется в виде флударабина фосфата, представляющего собой водорастворимый предшественник флударабина. Молекулярная масса флударабина фосфата — 365,2.

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) быстро дефосфорилируется (в течение нескольких минут после в/в инфузии) до 2-фтор-арабинофуранозиладенина (2-фтор-ара-А). Внутри клетки рефосфорилируется дезоксицитидинкиназой до активного трифосфата (основного метаболита). Последний ингибирует рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и эпсилон), ДНК-праймазу, ДНК-лигазу и блокирует синтез ДНК. Частично связывает РНК-полимеразу II и тормозит синтез белка (главным образом в S-фазе клеточного цикла). Активирует механизм фрагментации ДНК и апоптоз лимфоцитов (показано в исследованиях *in vitro* на лимфоцитах больных хроническим лимфолейкозом)

Оказывает цитотоксическое, иммунодепрессивное действие, угнетает гемопоэз.

Противопоказания: гиперчувствительность, нарушение функции почек (С1 креатинина менее 30 мл/мин), декомпенсированная гемолитическая анемия, беременность и период кормления грудью.

Побочные действия:

Со стороны нервной системы и органов чувств: утомляемость, слабость, тревожность, нарушение сознания и/или зрения, периферическая нейропатия; в редких случаях — неврит зрительного нерва, зрительная нейропатия или слепота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и системы крови: миелосупрессия (нейтропения, тромбоцитопения, анемия); в редких случаях — сердечная недостаточность, аритмия.

Со стороны респираторной системы: отек легких или диффузный интерстициальный пневмонит с реакцией гиперчувствительности (кашель, повышенная температура тела, одышка).

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, диарея, желудочно-кишечное кровотечение; менее часто — стоматит или воспаление слизистой оболочки полости рта.

Со стороны обмена веществ: редко — синдром лизиса опухоли (гиперурикемия, гематурия, учащенное мочеиспускание, гиперфосфатемия, гипокальциемия), метаболический ацидоз, гиперкалиемия, кристаллурия, почечная недостаточность.

Со стороны мочеполовой системы: редко — геморрагический цистит. *Со стороны кожных покровов:* кожная сыпь; в редких случаях — синдром Стивенса — Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Прочие: иногда — снижение толерантности к инфекциям, отеки (отечность стоп и лодыжек); менее часто — выпадение волос.

Ритуксимаб (мабтера). Химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более чем в 95% случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах. Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом не интернализуется и перестает поступать с клеточной мембраны во внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителом. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза. Ритуксимаб повышает чувствительность линий В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов *in vitro*.

Число В-клеток в периферической крови после первого введения препарата снижается ниже нормы и начинает восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями через 6 месяцев, достигая нормальных значений через 12 месяцев после завершения терапии, однако в некоторых случаях продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше.

Противопоказания к применению. Гиперчувствительность к ритуксимабу или к белкам мыши, вирусный гепатит В, (гепатит С - относительное противопоказание), выраженный первичный или вторичный иммунодефицит, острые инфекционные заболевания, период грудного вскармливания, беременность, тяжелая сердечная недостаточность при ревматоидном артрите. Ограничения к применению: опухолевая инфильтрация легких, высокая опухолевая нагрузка (размеры очагов более 10 см), сердечно-сосудистые заболевания (аритмия, стенокардия), легочная недостаточность в анамнезе, тяжелая тромбоцитопения и нейтропения.

Побочные действия ритуксимаба:

Организм в целом: лихорадка, озноб, инфекция, астения, головная боль, абдоминальная боль, боль в спине, раздражение глотки, приливы крови к лицу. **Сердечно-сосудистая система:** гипотензия, гипертензия, фатальная сердечная недостаточность, аритмия, стенокардия. **Пищеварительная система:** тошнота, диарея, запор, рвота. **Кроветворение:** цитопе-

ния, включая лимфопению, нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, пролонгированная панцитопения, гипоплазия костного мозга и поздняя нейтропения. *Скелетно-мышечная система*: миалгия, артралгия. *Нервная система*: головокружение, тревога, синдром обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга /синдром обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (нарушения зрения, головная боль, судороги, психические нарушения). *Респираторная система*: усиление кашля, ринит, бронхоспазм, диспноэ, синусит, облитерирующий бронхолит, пневмонит (включая интерстициальный пневмонит). *Кожа и ее придатки*: ночной пот, сыпь, зуд, крапивница, паранеопластическая пузырьчатка, лихеноидный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, везикулезно-буллезный дерматит. *Прочие*: агитация, артрит, конъюнктивит, анорексия, депрессия, эдема, гиперкинезия, диспепсия, гипертензия, гипестезия, боль в месте инъекции, гипогликемия, инсомния, недомогание, раздражительность, нарушение слезоотделения, неврит, парестезия, сонливость, нейропатия, вертиго, понижение массы тела, ангиоэдема, гипергликемия, периферический отек, повышение активности лактатдегидрогеназы, гриппоподобные симптомы. *Иммунные/аутоиммунные нежелательные реакции*: увеит, зрительный неврит, плеврит, сывороточная болезнь с полиартикулярным артритом, васкулит с сыпью.

Большинство серьезных побочных явлений, которые вызываются ритуксимабом, включает: синдром лизиса опухоли, инфузионные реакции, реакции со стороны слизистых оболочек и кожи, реакции гиперчувствительности, стенокардию, сердечные аритмии, почечную недостаточность. *Инфузионные реакции*: лихорадка и озноб/дрожь, тошнота, зуд, астения, ангионевротический отек, гипотензия, бронхоспазм, головная боль, раздражение в горле, ринит, сыпь, крапивница, рвота, миалгия, гипертензия, головокружение; фатальные инфузионные реакции: комплекс инфузионных реакций, который включает инфильтрацию легких, гипоксию, острый респираторный дистресс-синдром, фибрилляцию желудочков, инфаркт миокарда, кардиогенный шок. *Синдром лизиса опухоли*: острая почечная недостаточность, гипокальциемия, гиперурикемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия. *Инфекционные осложнения*: бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии, серьезные случаи инфекций, включая сепсис, реактивация гепатита В.

Циклофосфамид (циклофосфан). Обладает выраженной цитотоксической, противоопухолевой и иммунодепрессивной активностью. Противоопухолевое действие его реализуется непосредственно в клетках опухоли, где циклофосфамид биотрансформируется под действием фосфатаз с образованием активного метаболита, действие которого обусловлено алкилированием структурных элементов ДНК и РНК, что приводит к нарушению жизнедеятельности клеток и блокированию их митотического деле-

ния. Ядра клеток гиперплазированных (опухолевых) тканей и лимфоидная ткань обладают высокой чувствительностью к действию циклофосфамида.

Фармакокинетика. После парентерального введения максимальная концентрация активных цитотоксических метаболитов достигается в плазме через 2 - 3 часа. С белками плазмы препарат связывается незначительно. Период полувыведения из плазмы крови после внутривенного введения у взрослых в среднем составляет 7 часов и у детей - около 4 часов. Выводится с мочой и желчью.

Противопоказания к применению. Гиперчувствительность, тяжелые нарушения функции почек, гипоплазия костного мозга, агранулоцитоз и/или тромбоцитопения, выраженная анемия, выраженная кахексия, терминальные стадии онкологических заболеваний, беременность, кормление грудью.

Побочные действия. *Со стороны органов ЖКТ:* анорексия, стоматит, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, боль в желудке, желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит, токсический гепатит, желтуха. *Со стороны нервной системы и органов чувств:* астения, головокружение, головная боль, спутанность сознания, нарушение зрения. *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови:* миелодепрессия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, кровотечения и кровоизлияния, прилив крови к лицу, кардиотоксичность, сердечная недостаточность, сердцебиение, геморрагический миоперикардит, перикардит. *Со стороны респираторной системы:* одышка, пневмонит, интерстициальный пневмосклероз. *Со стороны мочеполовой системы:* геморрагический цистит, уретрит, фиброз мочевого пузыря, атипия клеток мочевого пузыря, гематурия, учащенное, болезненное или затрудненное мочеиспускание, гиперурикемия, нефропатия, отеки нижних конечностей, гиперурикозурия, некроз почечных канальцев, аменорея, угнетение функции яичников, азооспермия. *Со стороны кожного покрова:* алопеция, гиперпигментация (ногтей на пальцах рук, ладоней), в/к кровоизлияния, покраснение лица, сыпь, крапивница, зуд, гиперемия, отечность, боль в месте инъекции. *Прочие:* анафилактоидные реакции, болевой синдром (боль в спине, боку, костях, суставах), лихорадочный синдром, озноб, развитие инфекций, синдром неадекватной секреции АДГ, микседема (отечность губ), гипергликемия, повышение активности трансаминаз в крови.

Хлорамбуцил (лейкеран, хлорбутин). Ароматическое производное из группы азотсодержащего иприта, бифункционального алкилирующего типа, циклонеспецифического действия. Гидролизуется в воде. Белый или белый со слабо-розовым или кремовым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте.

Фармакологическое действие - противоопухолевое, алкилирующее, цитостатическое, иммунодепрессивное. Связывается с нуклеопротеидами клеточных ядер. Воздействует на цепи ДНК путем алкилирования посредством образования высокоактивных радикалов этиленимония, вызывает

сшивку или разрывы нитей ДНК и нарушает их репликацию. В меньшей степени изменяет синтез РНК. Оказывает токсическое влияние как на делящиеся, так и на неделящиеся клетки. Угнетающе влияет на опухолевую и кроветворную ткань. Более избирательно действует на лимфоидную ткань, чем на гранулоцитарные элементы. Клинический эффект проявляется через 3 – 4 нед. Максимально переносимая доза — 400 мг/м². Дозозависимо и необратимо (при продолжительном лечении, а также при использовании в препубертатном возрасте) угнетает функцию половых желез, вызывая аменорею или азооспермию. Длительное применение может вызывать развитие вторичных злокачественных опухолей (отдаленный эффект).

Быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Связывается с белками плазмы на 99%, преимущественно с альбумином. Распадается до фенилуксуснокислого иприта (основного метаболита), сохраняющего противоопухолевую активность и циркулирующего в крови в 1,6 раза дольше, чем хлорамбуцил. С_{max} достигается в течение 0,25-2 ч. T_{1/2} составляет 1,5 ч (хлорамбуцил) и 2,5 ч (активный метаболит). Проходит гистогематические барьеры, включая плацентарный. Хлорамбуцил и его активный метаболит (AUC последнего превышает в 1,33 AUC хлорамбуцила) спонтанно практически полностью переходят в моно- и дигидроксильные производные и в незначительном количестве (менее 1%) экскретируются с мочой.

Противопоказания. Гиперчувствительность, в т.ч. к другим алкилирующим препаратам, гипоплазия костного мозга, эпилепсия, почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени. *Ограничения к применению:* оценка соотношения риск-польза необходима при назначении в следующих случаях: ветряная оспа, опоясывающий лишай и другие системные инфекции, угнетение функции костного мозга, предшествующая цитотоксическая или лучевая терапия, подагра, мочекаменная болезнь, гиперурикемия, нарушение функции печени и почек, травма головы, судорожные расстройства.

Побочные действия. *Со стороны органов ЖКТ:* желудочно-кишечные кровотечения, афтозный стоматит, тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (некроз, цирроз), желтуха. *Со стороны системы крови:* миелодепрессия — лейкопения, тромбоцитопения, анемия, лимфопения, кровотечения и кровоизлияния. *Со стороны респираторной системы:* кашель, одышка, пневмосклероз, интерстициальная пневмония. *Со стороны мочеполовой системы:* болезненное, затрудненное мочеиспускание, гематурия, гиперурикемия, асептический цистит, отеки, аменорея, азооспермия. *Со стороны нервной системы и органов чувств:* тремор, мышечная дрожь, возбуждение, нарушение сознания, атаксия, периферическая нейропатия, вялые параличи, галлюцинации, парциальные и/или системные эпилептические припадки (нейротоксическое действие). *Со стороны кожного покрова:* многоформная эритема, токсический эпидермальный некроз, синдром Стивенса - Джонсона, сыпь, дерматит и другие кожные аллергические реакции. *Прочие:* болевой синдром (боль в

спине, суставах), развитие инфекций, повышение температуры тела, озноб, вторичная малигнизация.

Митоксантрон. Противоопухолевое средство, антиметаболит (из группы синтетических антрациклинов). Механизм действия связан с торможением синтеза РНК и ДНК, ингибированием процесса митоза (действует как на пролиферирующие, так и на непролиферирующие клетки). Наиболее активен в поздней стадии S-фазы, но не является фазоспецифичным препаратом. Не проявляет перекрестной резистентности с большинством цитостатиков. In vitro подавляет пролиферацию T- и B-лимфоцитов, макрофагов, нарушает процесс антиген-презентации, а также секрецию интерферона гамма, ФНО-альфа, интерлейкина-2. Миелосупрессивное действие максимально проявляется через 10 дней после введения, регенерация наступает приблизительно через 21 день.

Фармакологическое действие. Встраивается между парами оснований ДНК, нарушает ее структуру и функцию, ингибирует синтез РНК и митоз (преимущественно в поздней стадии S-фазы). Действует как на пролиферирующие, так и на непролиферирующие клетки. Быстро проникает в ткани, несколько медленнее в головной и спинной мозг, глаза. Наиболее высокие концентрации создаются в щитовидной железе, легких, печени, сердце и эритроцитах. Дозозависимо и необратимо (при продолжительном лечении) угнетает функции половых желез, вызывая аменорею или азооспермию. Длительное применение может способствовать развитию вторичных злокачественных опухолей (отдаленный эффект).

Связывается с белками плазмы на 78%. Выводится медленно: $T_{1/2}$ в плазме — 2,3–13 дней. Стабильный объем распределения 1000 л/м². В печени окисляется и образует производные моно- и дикарбоновых кислот. Экскретируется через гепатобилиарную систему (25% дозы обнаруживается в кале через 5 дней после в/в введения) и почки. Нарушение функции печени средней степени (концентрация билирубина 13–34 мг/л) не сопровождается изменением фармакокинетических свойств, более выраженное изменение (концентрация билирубина более 34 мг/л) приводит к понижению плазменного клиренса и увеличению AUC (необходима коррекция режима дозирования). Выведение почками лимитировано: только 6–11% дозы появляется в моче через 5 дней приема (65% — неизмененный препарат, 35% — 2 неактивных кислотных метаболита и их глюкурониды). Большая часть дозы активно связывается в тканях и высвобождается постепенно, обуславливая тенденцию к кумуляции. Практически не удаляется при гемодиализе или перитонеальном диализе.

Побочное действие. Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль (10%), судороги (4%), слабость, утомляемость. Со стороны сердечно-сосудистой системы и системы крови: сердечная недостаточность (5%), аритмия (3%), тахикардия, боль в грудной клетке, преходящие изменения на ЭКГ, уменьшение фракции выброса левого желудочка, инфаркт миокарда, гипотензия, флебит, со стороны системы крови: крово-

течения, лейкопения, тромбоцитопения, эритроцитопения. *Со стороны органов ЖКТ:* потеря аппетита, тошнота и рвота (72%), диарея (47%), стоматит (29%), желудочно-кишечные кровотечения (16%), боль в животе (15%), желтуха (3%), язвы в полости рта и на губах, нарушения функции печени (повышение уровня билирубина, изменение активности АСТ, АЛТ), запор. *Со стороны кожного покрова:* алоpecia (37%), грибковые поражения кожи (15%), петехии/экхимозные высыпания (7%), сыпь, крапивница, зуд. *Со стороны респираторной системы:* гриппоподобный синдром (78%), одышка (18%), кашель (13%). *Со стороны мочеполовой системы:* гиперурикемия, почечная недостаточность, аменорея, азооспермия. *Прочие:* развитие инфекций — 66% (в т.ч. сепсис — 34%, грибковые инфекции — 15%, пневмония — 9%, инфекции верхних дыхательных путей — 7%), повышение температуры тела, аллергические реакции (анафилаксия и др.), конъюнктивит (5%), раздражение в месте введения, некроз подкожной жировой клетчатки (при попадании под кожу и в околососудистое пространство).

Бендамустин (рибомустин). Противоопухолевый препарат с бифункциональной алкилирующей активностью. Механизм действия преимущественно связан с образованием перекрестных сшивок молекул одноцепочечной и двухцепочечной ДНК вследствие алкилирования. В результате этого нарушается матричная функция ДНК и ее синтез. Существуют также данные о том, что бендамустин обладает дополнительными антитабolicескими свойствами (эффектом пуринового аналога).

Антинеопластический эффект бендамустина был подтвержден в многочисленных исследованиях *in vitro* на различных опухолевых клеточных линиях (рак молочной железы, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и различные виды лейкоза, а также рак толстой кишки, меланомы, почечноклеточная карцинома, злокачественные новообразования предстательной железы и головного мозга) и *in vivo* — на различных экспериментальных моделях опухолей (меланомы, рак молочной железы, саркома, лимфома, лейкоз и мелкоклеточный рак легкого). Бендамустин не демонстрирует или демонстрирует лишь в незначительной степени перекрестную резистентность в человеческих опухолевых клеточных линиях с различными механизмами устойчивости. Это частично объясняется взаимодействием с ДНК, которое, по сравнению с другими алкилирующими средствами, длится дольше. Кроме того, в клинических исследованиях было обнаружено, что не существует полной перекрестной резистентности между бендамустинем и антрациклинами или алкилатами.

Фармакокинетика.

После однократной 30-минутной в/в инфузии бендамустина в дозе 120 мг/м² поверхности тела бета-фаза элиминации ($T_{1/2\beta}$) составляет 28.3 мин. V_d при 30-минутной в/в инфузии составляет 19.3 л, при последующем систематическом введении и достижении равновесной концентрации V_d составляет от 15.8 до 20.5 л. В системном кровотоке бендамустин активно

связывается с белками плазмы (> 95%), главным образом, с альбумином. Способность бендамустина к связыванию с белками плазмы крови не нарушается при низких концентрациях альбумина в плазме крови, у пациентов в возрасте старше 70 лет и при поздних стадиях опухолей.

Бендамустина гидрохлорид метаболизируется преимущественно в печени. Основным путем выведения бендамустина гидрохлорида из организма является его гидролиз с образованием моногидрокси- и дигидроксибендамустина. В образовании гамма-гидроксибендамустина (М3) и N-десметилбендамустина (М4) в печени задействован изофермент CYP1A2 цитохрома P450. In vitro бендамустин не ингибирует CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4.

Среднее значение общего клиренса после 30-минутной в/в инфузии препарата 12 субъектам в дозе 120 мг/м² поверхности тела составило 639.4 мл/мин. Около 20% введенной дозы препарата экскретировалось почками на протяжении 24 ч.

Количество экскретируемого с почками неизмененного бендамустина и его метаболитов располагается в порядке убывания следующим образом: моногидроксибендамустин > бендамустин > дигидроксибендамустин > окисленный метаболит > N-десметилбендамустин. С желчью выводятся преимущественно полярные метаболиты.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. При 30 – 70% опухолевом поражении печени и незначительно сниженной функции печени (сывороточный билирубин <1.2 мг/дл), фармакокинетика не имела значимых различий от таковой у пациентов с нормальной функцией печени и почек в отношении C_{max}, T_{max}, AUC, T_{1/2β}, V_d и выведения. Фармакокинетические параметры у пациентов с КК > 10 мл/мин, в т.ч. находящихся на диализе, не отличались существенно от таковых у пациентов с нормальной функцией почек в отношении C_{max}, T_{max}, AUC, T_{1/2β}, V_d и выведения.

Передозировка

При применении максимальной однократной дозы 280 мг/м² поверхности тела у пациентов на 7 – 21 день наблюдались нарушения на ЭКГ, включая удлинение интервала QT, синусовую тахикардию, изменения сегмента ST и зубца T и блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса (Leoni L.M., et al., 2008; Dennie T.W., Kolesar J.M., 2009). Специфический антидот неизвестен. В случае возможной передозировки препарата следует тщательно наблюдать за пациентом, включая мониторинг гематологических показателей и показателей ЭКГ. Лечение симптоматическое. Диализ малоэффективен.

Побочные действия

При анализе данных по безопасности в зависимости от пола или расы не было выявлено клинически значимых различий.

Нежелательные реакции перечислены по частоте их регистрации в соответствии со следующей градацией: часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000), частота не-

известна (имеющиеся данные не позволяют определить частоту). *Со стороны системы кроветворения:* очень часто - лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, анемия, тромбоцитопения; часто – кровотечения; очень редко – гемолиз. *Со стороны пищеварительной системы:* очень часто – тошнота, рвота, анорексия, воспаление слизистых оболочек ЖКТ, боль в животе, диспепсия; часто – диарея, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, концентрации билирубина; очень редко - геморрагический эзофагит, желудочно-кишечное кровотечение. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - аритмия, тахикардия, снижение АД; нечасто – выпот в полости перикарда; редко – острая сосудистая недостаточность; очень редко - инфаркт миокарда, сердечно-легочная недостаточность, флебит. *Со стороны дыхательной системы:* часто – нарушение функции дыхания, кашель, одышка, свистящее дыхание, назофарингит; очень редко - фиброз легких, первичная атипичная пневмония. *Со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль, головокружение, бессонница; часто – нарушения вкуса, тревожность, депрессия; редко – повышенная сонливость, афония; очень редко - парестезия, периферическая сенсорная невропатия, антихолинэргический синдром, атаксия, энцефалит. *Дерматологические реакции:* очень часто – алопеция; часто – кожная сыпь, кожный зуд, сухость кожи, повышенная ночная потливость, гипергидроз; очень редко – эритема, дерматит, зуд, макулопапулезная сыпь. *Со стороны костно-мышечной системы:* очень часто – боль в спине; часто – артралгия, боль в конечностях, боль в костях. *Аллергические реакции:* часто – реакции гиперчувствительности (аллергический дерматит, крапивница); редко – анафилактические/анафилactoидные реакции; очень редко – анафилактический шок. *Со стороны половой системы:* часто – аменорея; очень редко – бесплодие. *Местные реакции:* часто – боль в месте инъекции, эритема; редко – некроз окружающих тканей. *Прочие:* очень часто – повышение температуры тела, озноб, усиление болей, слабость, повышенная усталость, снижение массы тела, дегидратация, присоединение вторичных инфекций, гиперурикемия; часто – периферические отеки, гипокалиемия; редко – сепсис; очень редко – синдром лизиса опухоли.

Противопоказания

- умеренная и выраженная печеночная недостаточность;
- желтуха;
- тяжелые тромбоцитопения и нейтропения;
- хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии;
- инфекции, особенно сопровождающиеся лейкоцитопенией;
- детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость.

С осторожностью следует назначать препарат при легкой печеночной недостаточности, при нарушениях функции почек. Пациенты с наличием в анамнезе серьезных кардиологических заболеваний (инфаркт миокарда, эпизоды ишемии, аритмия) нуждаются в тщательном мониторинге водно-электролитного баланса, в особенности калия, и контроле ЭКГ в процессе терапии рибомустином.

Алемтузумаб (кэмпас). Представляет собой генно-инженерные гуманизированные IgG1 каппа моноклональные антитела, специфически связывающиеся с гликопротеином CD52, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов крови. Алемтузумаб получен в результате включения 6 вариабельных регионов (определяющих комплементарность участков) крысиного моноклонального антитела IgG2 в молекулу человеческого IgG1. Антитела продуцируются находящейся в питательной среде суспензией клеточной культуры млекопитающего (клетки яичника китайского хомячка).

Алемтузумаб вызывает лизис лимфоцитов за счет взаимодействия с антигеном CD52, который не подвержен модуляции и экспрессируется на поверхности всех В- и Т-лимфоцитов, а также моноцитов, тимоцитов, макрофагов. Лизис лимфоцитов, опосредованный антителами, обусловлен фиксацией комплемента и антитело-зависимым клеточным цитотоксическим эффектом. Данный антиген обнаружен на поверхности незначительной части (менее 5%) гранулоцитов и отсутствует на эритроцитах и тромбоцитах, не повреждает стволовые кроветворные клетки и клетки-предшественники. (Волкова М.А., 2006)

Фармакокинетика. У пациентов с хроническим лимфолейкозом, получавших алемтузумаб 1 раз/нед. не более 12 недель при однократных в/в инфузиях в дозе 7.5 мг, 24 мг и 75 мг, C_{max} и AUC пропорционально зависели от дозы. Средние значения $T_{1/2}$ находились в пределах 23-30 ч. Имеются данные о том, что при хроническом лимфолейкозе увеличение концентрации алемтузумаба в сыворотке крови соответствовало значительному уменьшению выраженности лимфоцитоза, обусловленного опухолевым процессом (Fischer K., et al., 2012). Число малигнизированных лимфоцитов представляет собой пул клеток крови, в котором накапливается алемтузумаб. При снижении лимфоцитоза данный пул элиминируется, что приводит к увеличению минимальных и максимальных концентраций препарата в сыворотке. Индивидуальная вариабельность фармакокинетических свойств алемтузумаба, вероятно, отчасти обусловлена различием в опухолевой массе. После введения в начальной дозе 3 мг с дальнейшим увеличением до 30 мг 3 раза в неделю с продолжительностью лечения до 12 нед. фармакокинетика алемтузумаба описывается 2-фазной моделью и характеризуется нелинейной кинетикой в фазе элиминации. После введения последней дозы 30 мг средние значения V_d в равновесном состоянии составляют 0.15 л/кг, что указывает на преимущественное распределение активного вещества во внеклеточной жидкости и в плазме. Системный клиренс

при многократном введении препарата снижался. Кроме того, при многократном его введении и последующей кумуляции в плазме скорость элиминации приближалась к кинетике нулевого порядка. Таким образом, после введения первой дозы 30 мг $T_{1/2}$ составил 8 ч, после введения последней дозы 30 мг - 6 дней. Равновесные концентрации достигались примерно через 6 недель лечения.

Побочное действие Алемтузумаба. Со стороны организма в целом: часто – боли в пояснице, нейтропеническая лихорадка, боль в груди, отек слизистой оболочки ротовой полости, астения, недомогание, гриппоподобные симптомы, ощущение изменения температуры тела; редко – обморок, периферические отеки, боли в ногах, аллергические реакции. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто – артериальная гипотензия; часто – артериальная гипертензия, тахикардия, ангиоспазм, гиперемия лица, ощущение сердцебиения; редко – остановка сердца, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, нарушения ЭКГ, аритмия, брадикардия, нарушения периферического кровообращения. *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* очень часто – головная боль; часто – тремор, парестезии, головокружение, гиперкинезия, парестезия, спутанность сознания, тревога, сонливость, депрессия, бессонница; редко – нарушение походки, дистония, гиперестезия, гипертонус, невропатия, нервозность, нарушение мышления, деперсонализация, импотенция, расстройства личности. *Со стороны органов чувств:* часто – потеря вкусовых ощущений, конъюнктивит; редко – энцефалит, потеря слуха, звон в ушах, извращение вкуса. *Со стороны пищеварительной системы:* очень часто – тошнота, рвота, диарея; часто – боли в животе, желудочно-кишечное кровотечение, стоматит, мукозит, нарушение функции печени, запор, диспепсия, язвенный стоматит, метеоризм; редко – гастроэнтерит, гингивит, отрыжка, икота, сухость во рту, язвенное поражение слизистой оболочки, язвенное поражение языка. *Со стороны системы кроветворения:* часто – гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, лейкопения, лимфопения, пурпура; редко – аплазия костного мозга, снижение уровня гаптоглобина, ДВС-синдром, гемолитическая анемия, угнетение костномозгового кроветворения, носовые кровотечения, кровотечения из носа, из десен, изменения показателей крови. *Со стороны обмена веществ:* часто – гипонатриемия, дегидратация, снижение массы тела, гипокальциемия, жажда; редко – обострение сахарного диабета, периорбитальные отеки, гипокалиемия. *Со стороны костно-мышечной системы:* часто – боли в костях, артралгия, миалгия. *Со стороны дыхательной системы:* очень часто – пневмония, одышка; часто – пневмонит, бронхоспазм, синусит, кашель, гипоксия, инфекции верхних отделов дыхательных путей, бронхит, фарингит, кровохарканье; редко – отек легких, затруднение дыхания, инфильтрация легочной ткани, респираторные заболевания, ослабление дыхания, ларингит, раздражение глотки, выпот в плевральной полости. *Со стороны мочевыделительной системы:* часто – инфекции мо-

чевыводящих путей; редко – нарушение функции почек, полиурия, гематурия, недержание мочи, олигурия. *Аллергические реакции:* очень часто – крапивница. *Дерматологические реакции:* очень часто – сыпь, зуд, повышенная потливость; часто – эритематозная сыпь, буллезные высыпания; редко – грибковый дерматит, онихомикоз, макуло-папулезная сыпь. *Местные реакции:* часто – раздражение, покраснение; редко – кровоизлияние, дерматит, боль. *Эффекты, обусловленные иммунодепрессивным действием:* очень часто – сепсис, инфекции, вызванные Herpes simplex; часто – инфекции, вызванные цитомегаловирусом, Pneumocystis carinii, Herpes zoster, кандидомикоз, грибковая инфекция, абсцесс; редко – вирусная, бактериальная инфекция.

Противопоказания: острый или обострение хронического системного инфекционного процесса; ВИЧ-инфекция; сопутствующие опухоли, требующие лечения; беременность, период лактации; повышенная чувствительность к алемтузумабу.

Применение при нарушениях функции печени и почек. Не рекомендуется применение алемтузумаба у пациентов с заболеваниями печени и почек, за исключением случаев, когда ожидаемая польза терапии превосходит потенциальный риск развития побочных эффектов.

Особые указания. Следует с осторожностью применять у пациентов с ИБС и получающих антигипертензивные препараты. Премедикацию антигистаминными препаратами и неопиоидными анальгетиками следует проводить до первого введения алемтузумаба, при каждом последующем введении увеличенной дозы препарата, а также по клиническим показаниям. Во время терапии и в течение не менее 2 месяцев после ее окончания следует проводить профилактику развития инфекций. При тяжелых инфекционных осложнениях следует прекратить применение алемтузумаба до их исчезновения. В период лечения следует регулярно выполнять развернутый анализ показателей периферической крови. При развитии выраженной гематотоксичности следует прекратить применение алемтузумаба до полного ее исчезновения. В период лечения следует тщательно контролировать клиническое состояние пациентов пожилого возраста.

Не рекомендуется применение живых вирусных вакцин, по крайней мере, в течение 12 мес после терапии алемтузумабом.

ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ О НАЧАЛЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХЛЛ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПРОТОКОЛОВ

Важным вопросом терапии ХЛЛ является вопрос о времени начала лечения. Первичная диагностика ХЛЛ не является основанием к немедленному назначению цитостатической терапии. У больных с доброкачественной и медленно прогрессирующей формами ХЛЛ преобладает выжидательная тактика. За этими больными ведется динамическое наблюдение

с тщательной санацией очаговых инфекций. Большинство гематологов показаниями к началу цитостатической терапии ХЛЛ считают (рекомендации рабочей группы по ХЛЛ — International Workshop on CLL - IWCLL):

- наличие цитопений, обусловленных угнетением кроветворения за счет инфильтрации костного мозга опухолевыми лимфоцитами, в костном мозге лимфоцитоз >80%, угнетение эритроидного и мегакариоцитарного ростков,

- выраженные симптомы интоксикации (потеря более 10% массы тела за 6 мес., ночные поты), сильная слабость (ECOG \geq 2), лихорадка >38 °С более 2 недель без проявлений инфекции,

- значительное увеличение лимфатических узлов,

- Массивная (> 6 см из-под реберного края) селезенка,

- АИГА и ИТП, не отвечающие на стероидную терапию.

Если этих признаков нет, то вопрос о назначении лечения решается индивидуально.

Выбор тактики ведения больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) зависит от распространенности опухолевого процесса, возраста пациента, наличия симптомов активности патологического процесса, наличия и тяжести сопутствующей патологии, биологических характеристик опухоли.

Таблица 30

Шкала Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

| Значение | Описание ECOG |
|-----------------|--|
| 0 | Способен осуществлять нормальную физическую деятельность без ограничений |
| 1 | Ограничение на энергетическую физическую деятельность, амбулаторное лечение, способен к несложной или малоподвижной деятельности. |
| 2 | Амбулаторное лечение, способен заботиться о себе, но не способен к какой либо трудовой деятельности, проводит более 50% времени вне постели. |
| 3 | Ограниченно способен заботиться о себе, но вынужден проводить в постели или сидя более 50% времени. |
| 4 | Полная недееспособность, полностью не способен заботиться о себе, полностью прикован к постели или стулу. |
| 5 | Смерть. |

Принципы лечения ХЛЛ

Низкий риск:

- Стадия 0 по Rai, стадия A по Binet
- Медиана выживаемости: 15 лет и более

- Раннее начало лечения пациентов на ранних стадиях не влияет на выживаемость
- НАБЛЮДЕНИЕ .

Средний и высокий риск ХЛЛ:

- Стадия I-II и III-IV по Rai, соответственно/ B и C по Binet
- Отсутствие прогрессии заболевания: наблюдение за пациентом
- При прогрессии заболевания - начало лечения: комбинированная химиотерапия, моноклональные антитела, ТГСК.

Традиционные прогностические факторы течения ХЛЛ:

- Поздняя стадия на момент постановки диагноза
- Короткое время удвоения лимфоцитов
- Диффузная инфильтрация костного мозга
- Пожилой возраст, мужской пол
- Высокая концентрация $\beta 2$ -микроглобулина $> 2.0 \mu\text{g/mL}$
- Растворимый CD23.

Современные прогностические факторы течения ХЛЛ:

- Хромосомные абберации
 - 17p делеция
 - 11q делеция
 - 12q трисомия
 - Нормальный кариотип
 - 13q делеция
- Вариабельный район тяжелой цепи иммуноглобулина (IgV_H)²
 - ≤ 2 % нукл. посл. изменены = нет мутации
 - Выживаемость 117 месяцев при отсутствии мутации и 293 месяцев при наличии мутации
- CD38 статус ($\geq 30\%$ = неблагоприятный прогноз)
- ZAP-70 статус ($\geq 20\%$ = неблагоприятный прогноз)
- Увеличенная тимидикиназная активность ($> 6 \text{ U/L}$).

Критерии ответа на терапию ХЛЛ представлены в таблице 31.

В прошлом столетии существовало два основных препарата для лечения ХЛЛ. При быстром росте числа лейкоцитов на фоне умеренной лимфаденопатии назначался хлорамбуцил. При выраженной лимфаденопатии на фоне умеренного лейкоцитоза назначался циклофосфамид. При быстром увеличении лимфатических узлов и отсутствии эффекта от моно-

терапии циклофосфамидом проводили курсы полихимиотерапии по протоколам CP, COP, CNOP, CAP.

Пуриновый аналог флударабин, появившийся в клинической практике в конце 90-х годов, продемонстрировал эффективность, которая значительно превышала эффективность алкилирующих препаратов. Более того, впервые в истории лечения ХЛЛ с применением флударабина стало возможным достижение полного ответа (ПО) у трети больных (Rai K.R., et al., 2000; O'Brien S.M., et al., 2001).

На основании результатов, полученных K.R. Rai et al. (2000), по оценке сравнительной эффективности хлорамбуцила и флударабина в пользу последнего, другие исследователи в попытках повысить его эффективность изучили преимущества тех или иных комбинаций флударабина и других химиотерапевтических агентов. Наиболее успешным оказалось сочетание FC (флударабин, циклофосфамид) (O'Brien S.M., et al., 2001; Hillmen P., 2007; Catovsky D., et al., 2007). Эффективность комбинации FC (флударабин 25 мг/м² поверхности тела в 1-3-й день внутривенно, циклофосфамид 200 мг/м² в 1-3-й день внутривенно) составляет 74–95%, при этом ПО достигнут у 23–38% больных, что существенно выше, чем при применении флударабина в монорежиме (Catovsky D., et al., 2007; Flinn I.W., et al., 2007; Eichhorst V.F., et al., 2006).

Использование флударабин-содержащих режимов впервые в истории лечения пациентов с ХЛЛ привело к существенному улучшению общего ответа (ОО) на терапию, возможности достижения полной ремиссии, а также улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП), чего ранее не удавалось достигнуть при применении алкилирующих препаратов в монорежиме, а также в составе схем полихимиотерапии (ПХТ) (COP, CNOP) (Steurer M., et al., 2006).

Дальнейшим шагом в разработке новых методов терапии при ХЛЛ стало добавление к флударабин-содержащим режимам моноклонального антитела к антигену CD20 – ритуксимаба.

Ретроспективная оценка эффективности флударабина в сочетании с ритуксимабом (FR) в двух исследованиях (CALGB 9712, n=104) и (CALGB 9011, n=178) показала, что у пациентов, получавших режим FR, значительно лучше показатели ВБП (p<0,0001) и общей выживаемости (ОВ) (p=0,0006) по сравнению с больными, которые получали флударабин в монорежиме. Количество инфекционных осложнений было сопоставимо в обеих группах (Byrd J.C., et al., 2005; Schulz H., et al., 2002; Byrd J.C., et al., 2003, 2009).

В настоящее время золотым стандартом первой линии терапии для лечения большинства больных ХЛЛ является комбинированная терапия флударабином с циклофосфамидом и ритуксимабом (FCR) (Eichhorst V.F., et al., 2009; Загоскина Т.П., Докшина И.А., Шардаков В.И., 2005; Загоскина Т.П., 2006; Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, 2013).

Таблица 31. Характеристика ответов на терапию ХЛЛ

| Параметр | Полная ремиссия (ПР) | Частичная ремиссия (ЧР) | Прогрессия | Стабилизация |
|---------------------------|--|---|---|---|
| Группа А | | | | |
| Лимфоузлы | Не более 1,5 см | Уменьшение > 50% | Увеличение > 50% | Изменение от - 49% до +49% |
| Печень и селезенка | Нормальные размеры | Уменьшение > 50% | Увеличение > 50% | Изменение от - 49% до +49% |
| Лимфоцитоз | Отсутствует | Уменьшение > 50% | Увеличение > 50% | Изменение от - 49% до +49% |
| Костный мозг | Нормоклеточный, <30% лимфоцитов, отсутствие скоплений В-лимфоцитов | Уменьшение инфильтрации более чем на 50%, наличие В-клеточных инфильтратов либо исследование не выполнялось | Наращение инфильтрации костного мозга | Отсутствие изменений в степени инфильтрации костного мозга |
| В-симптомы | Нет | Любые | Любые | Любые |
| Группа В | | | | |
| Тромбоциты | > 100 x 10 ⁹ /л | > 100 x 10 ⁹ /л или повышение > 50% от исходного уровня | Снижение > 50% Изменение от исходного уровня связанного с ХЛЛ | Изменение от - 49% до +49% |
| Гемоглобин | > 110 г/л (без трансфузий и эритропоэтина) | > 110 г/л или повышение > 50% от исходного уровня | Снижение более чем на 20 г/л связанное с ХЛЛ | Повышение до < 110 г/л или < 50% от исходного уровня снижение менее чем на 20 г/л |
| Гранулоциты | > 1,5x10 ⁹ /л | > 1,5 x 10 ⁹ /л или увеличение > 50% от исходного уровня | Любой уровень | Любой уровень |

Данный стандарт терапии ХЛЛ стал результатом исследований, проведенных в MD Anderson Center (США) в 1999–2003 гг. По результатам данного исследования, комбинация флударабина (25 мг/м^2 в 1–5-й день внутривенно), циклофосфида (200 мг/м^2 поверхности тела в 1–5-й день внутривенно) и ритуксимаба (375 мг/м^2 поверхности тела в 1-й день внутривенно) оказалась эффективной в 95% случаев, при этом в 71% — за счет ПО у первичных больных. При использовании данной комбинации в терапии рефрактерных больных или при рецидиве заболевания общая эффективность составляет около 70%, вероятность достижения ПО — 25% (Keating M.J., et al., 2005; Wierda W., et al., 2005).

Применение такой комбинации впервые за многие годы привело к улучшению общей выживаемости (ОВ). По данным C.S. Tam, 6-летняя общая и бессобытийная выживаемость при использовании комбинации флударабина, циклофосфида и ритуксимаба составила 77 и 51% соответственно (Tam C.S., et al., 2008; Keating M.J., et al., 2009; Faderl S., et al., 2010).

Данные, полученные американскими учеными, в последующем были подтверждены результатами исследования CLL8 III фазы, проведенного немецкой исследовательской группой (German CLL Study Group — GCLLSG). В данном исследовании сравнивали эффективность и токсичность режимов FC и FCR, вследствие чего выявлено значительное повышение частоты достижения ПО (в группе химиотерапии этот показатель достигал 44%, а в группе без применения ритуксимаба — 22%), улучшение медианы ВВП (65% в группе FCR и 45% в группе FC соответственно) и ОВ (87 и 83% соответственно) (Hallek M., et al., 2010). Следует отметить, что данный режим обладает значительным профилем токсичности, в связи с чем его можно применять только у пациентов с ХЛЛ без выраженных сопутствующих заболеваний (в исследование CLL8 были включены те пациенты, у которых показатель по шкале CIRS (Cumulative Illness Rating Score) был ≤ 6) (Hallek M., et al., 2010; Fortin M., 2011).

Однако, выбирая программу терапии необходимо учитывать, что многие больные ХЛЛ — это люди пожилого возраста, часто имеющие тяжелую сопутствующую патологию (Никитин Е.А., 2007). У пациентов пожилого возраста с отягощенным сопутствующим анамнезом по-прежнему в качестве терапии первой линии широко применяют алкилирующий препарат хлорамбуцил. Эффективной также является комбинированная терапия на основе хлорамбуцила. Так, P. Hillmen и его коллеги из Национального института рака Великобритании (National Cancer Research Institute – NCRI) провели открытое мультицентровое исследование II фазы (CLL-208) с целью оценить токсичность и переносимость добавления ритуксимаба к хлорамбуцилу для лечения пациентов с ХЛЛ и определить ответ на терапию в сравнении с монотерапией хлорамбуцилом (Hillmen P., et al., 2010). Пациенты получали 6 циклов ритуксимаба (375 мг/м^2 поверхности тела внутривенно в 1-й день 1-го цикла; 500 мг/м^2 поверхности тела в 1-й день 2–6-го циклов) в сочетании

с хлорамбуцилом (10 мг/м²/сут с 1-го по 7-й день) каждые 28 дней. Результаты относительно эффективности лечения сравнивали с соответствующими историческими данными британского исследования LRF CLL-4, в рамках которого пациенты получали монотерапию хлорамбуцилом в аналогичных дозах. У 92% пациентов были зафиксированы осложнения терапии (в большинстве случаев I–II степени тяжести). Наиболее частыми осложнениями III–IV степени были нейтропения, лейкопения и анемия. В общей сложности зарегистрировано 57 серьезных осложнений терапии у 39 пациентов. Нейтропения была наиболее частым серьезным осложнением (у 5 пациентов), как и нейтропенический сепсис (у 4 пациентов). ОО составил 80%, среди них 12% пациентов достигли ПО, 68% — частичного ответа (ЧО), и у 17% зафиксирована стабилизация или прогрессирование заболевания; ни у одного больного не отмечено молекулярной ремиссии. Уровень ОО в этом исследовании у больных, получавших терапию по схеме ритуксимаб + хлорамбуцил, был на 14% выше, чем в соответствующей подгруппе исследования CLL-4, в которой проводилась монотерапия хлорамбуцилом; следовательно, терапия ритуксимаб + хлорамбуцил обеспечивает лучший ответ по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом. Медиана ВВП составляет 23,9 мес, в то время как в группе сравнения, в которой пациенты получали монотерапию хлорамбуцилом, — 18 мес. Эти данные подтверждают, что у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию, которым назначение более интенсивных режимов (например FCR) проблематично, комбинация ритуксимаб + хлорамбуцил характеризуется хорошей переносимостью и приемлемой токсичностью (незначительно больше эпизодов нейтропении) и обеспечивает более высокий уровень ОО по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом; при этом данный показатель ниже, чем при использовании режима FCR.

Расширение возможностей терапии ХЛЛ связано также с появлением на фармацевтическом рынке препарата бендамустин. Бендамустин является химиопрепаратом, структурно сходным с алкилирующими препаратами и аналогами пурина. Однако бендамустин обладает особым механизмом действия, включающим в себя индукцию TP53-зависимого апоптоза, исходное удаление ДНК-восстановительного пути (лекарственное средство вызывает поперечные сшивки, а также разрывы одной или обеих цепей ДНК, однако выраженность повреждений в данном случае является большей, часто необратимой, или требует продолжительного восстановления) и TP53-апоптозnezависимую митотическую гибель (Leoni L.M., et al., 2008; Dennie T.W., Kolesar J.M., 2009). Бендамустин прочно связывается с ДНК и продолжает оказывать противоопухолевое действие даже после того, как выводится из плазмы крови. Способность вызывать как апоптоз, так и блокирование митоза объясняет активность препарата в клеточных линиях с множественной лекарственной устойчивостью (Leoni L.M., et al., 2008).

Бендамустин был одобрен Европейским лекарственным агентством (European Medicines Agency — ЕМА) как препарат первой линии для лечения пациентов с ХЛЛ (стадия В/С по Binet), которым не показано назначение режимов химиотерапии, включающих флударабин. Особенностью данного препарата является то, что только незначительная часть препарата (3,8–16,3%) экскретируется через почки, благодаря чему он не оказывает отрицательного влияния на их функцию. Результаты исследований применения бендамустина у больных с различными нарушениями почечной функции демонстрируют его безопасность в этом отношении.

В 2009 г. W.U. Knauf и его коллеги опубликовали результаты исследования III фазы, в котором сравнивали эффективность бендамустина и хлорамбуцила у пациентов с впервые выявленным ХЛЛ в распространенных (Binet) В или С стадиях. Большинство пациентов были мужчинами (бендамустин — 63%; хлорамбуцил — 60,5%); средний возраст составлял 63,0 года в группе бендамустина и 63,6 года в группе хлорамбуцила. Пациенты были рандомизированы на группы получавших бендамустин и хлорамбуцил в пропорции 1:1 и стратифицированы по стадиям согласно Binet. У большинства больных установлена стадия В ХЛЛ (бендамустин - 71,6%, хлорамбуцил - 70,7%), у остальных – стадия С. Бендамустин вводили внутривенно в течение 30 мин в дозе 100 мг/м²/сут в 1–2-й день каждые 4 нед. Хлорамбуцил назначали перорально в дозе 0,8 мг/кг в 1-й и 15-й дни (или в дробных дозах в 1–2-й и 15–16-й дни каждые 4 нед). Из 319 рандомизированных пациентов полного или частичного ответа достигли 110 (68%) из 162 человек в группе бендамустина и 48 (31%) из 157 больных в группе хлорамбуцила ($p=0,0001$). Уровень ПО оказался значительно выше при применении бендамустина (31% против 2%). Медиана ВБП составила 21,6 мес в основной группе и лишь 8,3 мес в группе хлорамбуцила ($p=0,0001$). Применение бендамустина также ассоциировалось с увеличением продолжительности ремиссии (в среднем 21,8 мес) по сравнению с хлорамбуцилом (8,0 мес) (Knauf W.U. et al., 2009).

В 2010 г. авторы опубликовали обновленные данные контрольного анализа. Длительность ремиссии у пациентов, которые получали бендамустин, составила 21,2 мес, в то время как в группе хлорамбуцила — всего 8,8 мес ($p<0,0001$). Профиль токсичности был несколько выше при лечении бендамустином, но оказался достаточно приемлемым (Knauf W.U., et al., 2010).

Согласно Американским и Европейским рекомендациям, бендамустин в качестве монотерапии или как компонент комбинированной терапии рекомендован для лечения пациентов с ХЛЛ, включая тех, кому показана (моложе 70 лет и/или без значимых сопутствующих заболеваний) и не показана терапия на основе флударабина (наличие сопутствующих заболеваний и/или возраст старше 70 лет) (Eichhorst V.F., et al., 2009).

W.U. Knauf и его коллеги продолжили начатое исследование III фазы по изучению эффективности бендамустина в сравнении с хлорамбуцилом

у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения. Медиана ОВ в группе терапии бендамустином на момент публикации результатов исследования не была достигнута, а в группе хлорамбуцила составила 78,8 мес. Статистически значимых различий медианы ОВ в зависимости от стадии по Vinet не выявлено ($p=0,1801$). В этом исследовании проанализирован также показатель ОВ в группах больных в возрасте старше и младше 65 лет. Медиана ОВ в данной подгруппе пациентов, получавших терапию бендамустином и хлорамбуцилом, статистически на период оценки результатов не отличалась (72,8 и 64,5 мес у больных в возрасте старше 65 лет) (Knauf W.U., et al., 2012).

Кроме того, отдельно проведен анализ ОВ в группах пациентов, достигших и не достигших объективного и полного ответа. Установлено, что медиана ОВ значительно выше в группе больных, у которых получен объективный ответ (как полный, так и частичный), по сравнению с группой пациентов, не достигших ответа. Медиана ОВ была также значительно выше у больных, достигших ПО, по сравнению с теми пациентами, у которых ПО не получен. Медиана времени до следующего лечения была значительно выше в группе пациентов, получавших бендамустин, по сравнению с группой больных, которых лечили хлорамбуцилом (31,7 и 10,1 мес соответственно).

Резюмируя выше сказанное, можно утверждать, что при терапии больных ХЛЛ с применением бендамустина достигнуто статистически значимое, более чем двукратное повышение показателя ВВП и приблизительно трехкратное увеличение медианы времени до следующего курса лечения по сравнению с приемом хлорамбуцила пациентами с ХЛЛ, ранее не получавшими лечения.

Достижение ПО, независимо от типа терапии первой линии, ассоциировалось со статистически значимым повышением медианы ОВ по сравнению с теми пациентами, у которых полного или объективного ответа достичь не удалось. Эти данные сопоставимы с результатами ключевого исследования CLL8 M. Hallek и соавторов 2010 г., которые демонстрируют, что у большей части пациентов, достигших ПО, не отмечено прогрессирования заболевания по истечении 3 лет после рандомизации, в отличие от тех, у кого был достигнут ЧО или не достигнут вовсе (76 vs 45%; $p<0,0001$).

Следует также отметить, что бендамустин вызывает стойкую полную ремиссию. Среди пациентов, которые получали терапию бендамустином с начала исследования, у 21% регистрировали ПО даже через 54 мес наблюдения в соответствии с последним известным статусом заболевания. Бендамустин индуцирует более стойкий ответ по сравнению с хлорамбуцилом, поскольку значительно большему числу пациентов, получавших хлорамбуцил в качестве препарата первой линии, впоследствии в течение 54 мес наблюдения потребовалось назначение второй

и последующих линий терапии по сравнению с группой больных, получавших бендамустин (78,3 vs 63,6%; $p=0,004$).

Ввиду того, что ХЛЛ является неизлечимым заболеванием, максимальное увеличение интервалов между введением цитотоксических препаратов является первостепенной задачей для обеспечения должного уровня качества жизни. В этом контексте бендамустин также имеет преимущества, так как медиана времени до начала следующего лечения в данном исследовании была в среднем в 3 раза длиннее на фоне терапии бендамустином по сравнению с хлорамбуцилом (31,7 vs 10,1 мес; $p<0,0001$).

Таким образом, бендамустин показал себя значительно более эффективным препаратом по сравнению с хлорамбуцилом, что подтверждается двукратным повышением частоты ПО, более чем двукратным повышением медианы ВБП и приблизительно трехкратным увеличением медианы времени до начала следующего цикла лечения без снижения уровня качества жизни при его применении. Так, достигнутые результаты позволяют утверждать, что бендамустин следует рассматривать как более предпочтительный препарат по сравнению с хлорамбуцилом для терапии первой линии у больных ХЛЛ, которым не показано лечение по схеме FCR (Knauf W.U., Lissitchkov T., Aldaoud A. et al., 2012).

Изучение эффективности и безопасности бендамустина в комбинации с ритуксимабом ранее не леченных пациентов с ХЛЛ проведено К. Fischer и коллегами. В исследовании принимали участие 117 пациентов в возрасте от 34 до 78 лет. Проводили терапию по схеме BR (бендамустин в дозе 90 мг/м² поверхности тела в 1-й и 2-й дни курса и ритуксимаб в стандартной дозе 375 мг/м² поверхности тела в 0 день во время 1-ого курса ПХТ и в дозе 500 мг/м² поверхности тела — последующие 5 курсов). ОО составил 88%, уровень ПО достиг 23,1%, а ЧО — 64,9%. При этом 90% пациентов с делецией 11q; 94,7% — с трисомией 12; 37,5% — с делецией 17p и 89,4% — с немутированным IGHV-статусом ответили на лечение. Медиана наблюдения в исследовании составила 27,0 мес, медиана бессобытийной выживаемости — 33,9 мес, 90,5% пациентов были живы. Тяжелые инфекционные осложнения III–IV степени зафиксированы в 7,7% случаев. Осложнения в виде нейтропении, тромбоцитопении, анемии отмечали у 19,7; 22,2 и 19,7% пациентов. Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что применение бендамустина в комбинации с ритуксимабом обеспечивает высокую частоту ремиссий (88,0%), что сопоставимо с эффективностью FCR при меньшем количестве нежелательных явлений и оптимальном профиле безопасности (Fischer K., et al., 2009; Fischer K., et al., 2012).

В 2009 г. были опубликованы данные применения режима FCR с редуцированными дозами циклофосфамида и флударабина с целью снижения токсичности этого режима. FCR-Lite получали 50 ранее не леченных пациентов с ХЛЛ. У 20 больных терапию начали в I стадии заболевания по Rai, у 22 — во II стадии, у остальных зафиксировали III–IV стадии.

Средний возраст пациентов составил 58 лет. Уровень ОО достиг 100%, ПО — 79%. Средняя продолжительность ответа составила 22,3 мес (5,2–42,5). Всего в 13% случаев терапия сопровождалась нейтропенией III–IV степени (по сравнению с традиционным режимом FCR, в котором данный показатель достигал 52%). FCR-Lite оказался достаточно эффективным и умеренно токсичным режимом ПХТ у первичных пациентов с ХЛЛ (Foon K.A., Voyiadzis M., Land S.R. et al., 2009).

Согласно рекомендациям EBMT 2007 (European Group for Blood and Marrow Transplantation), к группе высокого риска относят пациентов, которые не ответили на терапию с применением флударабина или у которых развился рецидив на данную терапию в течение 12 мес по ее окончании, или же тех больных, у которых развился рецидив в течение 24 мес после достижения ответа на терапию с использованием пуриновых аналогов или применением аутологичной трансплантации. Согласно данным рекомендациям, пациенты этой группы должны рассматриваться как потенциальные кандидаты на проведение аллогенной трансплантации (Dreger P., Corradini P., Kimby E. et al., 2007).

В 2012 г. T. Zenz и соавторы предложили относить к группе высокого риска безотносительно аллогенной трансплантации пациентов с немутированным статусом тяжелых цепей иммуноглобулина, делецией 11-й хромосомы, высоким уровнем бета-2-микроглобулина.

Кроме этого, авторы выделили группу ХЛЛ очень высокого риска: пациенты ХЛЛ, рефрактерные к флударабину, у которых развился рецидив в срок ранее чем через 24 мес после применения схемы FCR (или FCR-подобных), наличие TP53-делеции/мутации (Zenz T., et al., 2012).

Таким образом, больные ХЛЛ с наличием делеции или мутации TP53 относятся к самой неблагоприятной категории больных. Их лечение ассоциировано с плохими результатами при использовании стандартной терапии, то есть возможности терапии данной группы больных очень ограничены. Эффективным подходом для этой категории может быть использование моноклонального антитела анти-CD52 — алемтузумаба, кортикостероидов в высоких дозах, их комбинации, брентуксимаб-содержащих режимов, трансплантации стволовых клеток в качестве консолидации терапии первой линии.

Впервые данные об эффективном применении алемтузумаба в первой линии терапии у пациентов с ХЛЛ были представлены в 1996 г. (Osterberg A., et al., 1996). Результаты II фазы исследования были опубликованы в 2002 г. (Lundin J., et al., 2002).

Алемтузумаб в монорежиме применяли в качестве терапии 1-й линии (41 пациент получал препарат подкожно 3 раза в неделю на протяжении 18 нед). 38 больных ответили на терапию, ОО составил 87% (76–98%): 19% больных достигли ПО и 68% — ЧО. Согласно данным исследования, у 95% пациентов по истечении 21 дня лечения отсутствовали патологические лимфоциты в периферической крови, а у 65% больных зафиксирован

ПО или ЧО в костном мозге по завершении полного курса терапии. В целом лечение сопровождалось умеренной токсичностью. Нейтропению отмечали у $\frac{1}{5}$ пациентов, у 10% — реактивацию цитомегаловирусной инфекции. Транзиторные кожные реакции в месте инъекции зафиксированы у 90% больных.

Позднее группой P. Hillmen и соавторами были представлены результаты международного проспективного рандомизированного контролируемого исследования (n=297), в котором проводили сравнение эффективности терапии алемтузумабом (30 мг внутривенно 3 раза в неделю в течение 12 нед) или хлорамбуцилом (40 мг/м² поверхности тела per os каждые 28 дней, максимальное количество курсов — 12) в 1-й линии терапии (Hillmen P., et al., 2006). Уровень ОО составил 83% в группе алемтузумаба и 55% — в группе хлорамбуцила. ПО достигал 24% в 1-й группе и всего 2% — во 2-й. МРБ (минимальная резидуальная болезнь) — отрицательный статус был достигнут у 11 из 36 ПО в группе алемтузумаба и ни у одного пациента — в группе хлорамбуцила. Времени до следующей терапии также было больше при применении алемтузумаба (23,3 мес) по сравнению с группой хлорамбуцила (14,7 мес). Важен тот факт, что преимущество было особенно существенным у пациентов с выявленными цитогенетическими аномалиями (Robak T., et al., 2006). У 82% (231 пациент) из 282 обследованных выявлены цитогенетические нарушения, включая делецию 11q (19%), делецию 17p (7%), трисомию 12 (14%). У пациентов с делецией 17p, получавших лечение алемтузумабом, ВБП составила 10,7 мес, в то время как в группе хлорамбуцила у пациентов с таким же цитогенетическим статусом — 2,2 мес. Уровень ОО в обеих группах был 64 и 20% соответственно. У пациентов с делецией 11q уровень ОО составил 87% среди тех, у которых применяли алемтузумаб, и 29% — у получавших хлорамбуцил. Однако разницы показателя ВБП не отмечено. Подобным образом пациенты с трисомией 12-й хромосомы в группе алемтузумаба демонстрировали лучшую ВБП (18,3 vs 12,9 мес). Уровень ОО был практически одинаковым (83 и 80%). Эти данные показывают преимущества алемтузумаба у пациентов группы высокого риска относительно ответа на терапию. Показатель ВБП при этом достоверно не повышается, хотя отмечена тенденция к его улучшению у пациентов с делецией 17p.

Известно, что при ХЛЛ наличие делеции/мутации ассоциируется с неблагоприятным исходом лечения и нечувствительностью к терапии. В то же время мутация p53 не способствует резистентности к анти-CD52 моноклональному антителу алемтузумабу или метилпреднизолону. В попытке улучшить результаты лечения пациентов с наличием p53-мутации инициировано мультицентровое исследование II фазы для проведения оценки эффективности алемтузумаба в комбинации с метилпреднизолоном.

В исследовании A.R. Pettit et al. (2011) изучали эффективность терапии алемтузумабом в дозе 30 мг 3 раза в неделю и метилпреднизолоном

в дозе 1 г/м^2 поверхности тела в 1–5-й день каждые 4 нед у больных с делецией 17-й хромосомы.

У 17 первичных пациентов, ранее не получавших лечение, уровень ОО составил 88%, ПО — 36%, медиана ВБП — 18,3 мес и медиана ОВ — 38,9 мес. Гематологическая и ассоциированная с кортикостероидами токсичность III и IV степени зарегистрирована в 67 и 23% случаев соответственно. Инфекционные осложнения III и IV степени развились у 51% всей когорты и у 29% пациентов в возрасте младше 60 лет. В настоящее время комбинация алемтузумаб + метилпреднизолон является наиболее эффективным режимом для терапии индукции у пациентов с делецией TP53. Риск инфекций связан с возрастом, и у молодых пациентов он значительно выше по сравнению теми, кто получает ритуксимаб, флударабин и циклофосфамид.

В исследовании К. Fischer (2012), было показано, что комбинация брентуксимаба и ритуксимаба также эффективна при наличии цитогенетических аномалий у больных ХЛЛ. Так, ОО на терапию у пациентов с трисомией 12-й хромосомы составил 100%, делецией 11-й хромосомы — 92,3%, делецией 17-й хромосомы — 44,4% случаев (Fischer K., et al., 2012).

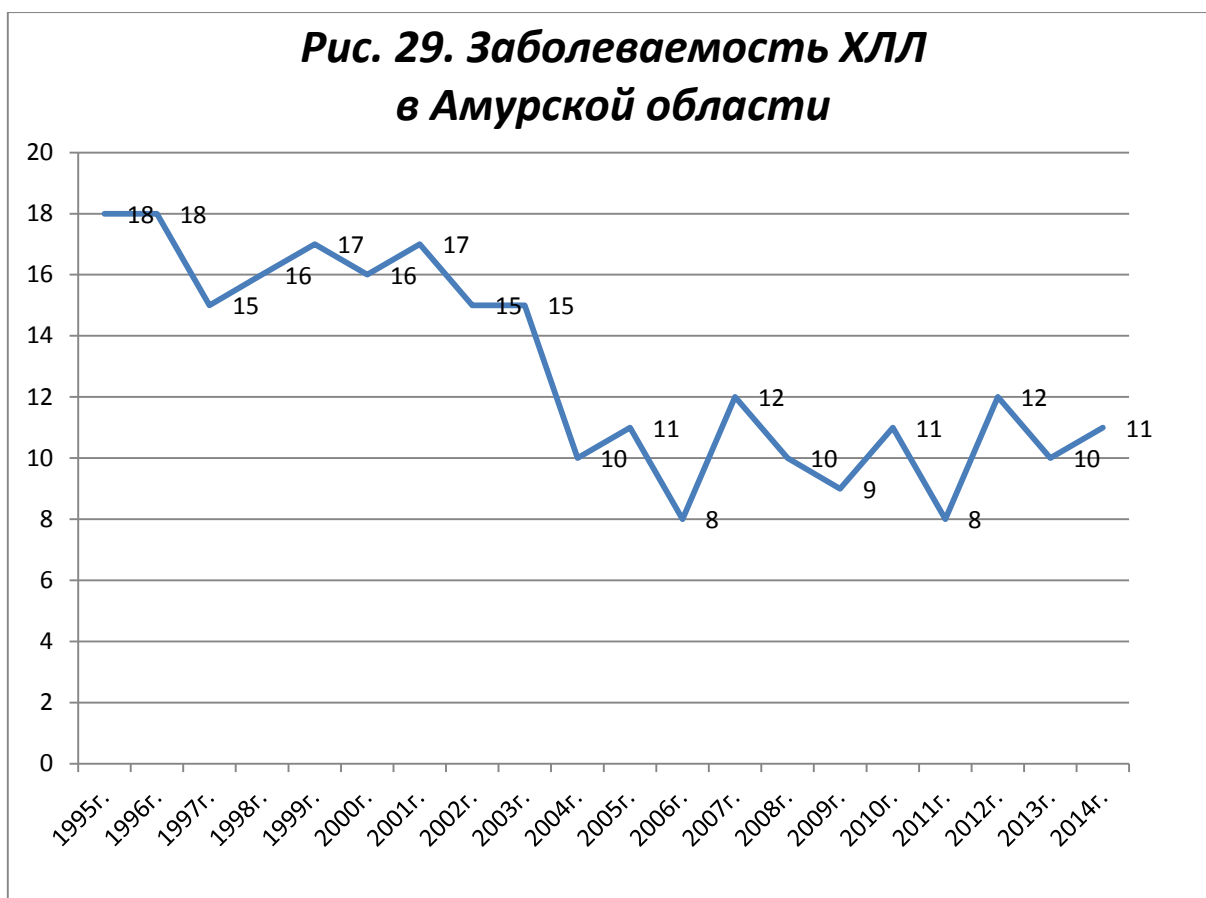
Собственные исследования

Обследовано 299 больных ХЛЛ, находившихся на учете в гематологическом кабинете Амурской областной консультативной поликлиники в 1995 – 2014 гг. При диагностике В–ХЛЛ использовали данные клинического осмотра, гемограммы, миелограммы, трепанобиоптата подвздошной кости, стандартный иммунофенотип (CD 5+, CD 19+, CD 20+, CD22+, CD 23+, CD 43+, CD 79a+). Продолжительность жизни больных оценивалась по методу Kaplan – Meier.

По распространённости ХЛЛ в Амурской области находится на втором месте среди гемобластозов (17%), уступая только острым лейкозам. Заболеваемость ХЛЛ на протяжении 20 лет имеет тенденцию к уменьшению (рис. 39), что лишь частично связано с улучшением диагностики хронических лимфопролиферативных опухолей и отнесения части таких больных к различным вариантам лимфом с поражением костного мозга (Ландышев Ю.С. и соавт., 1997, 2006; Войцеховский В.В. и соавт. 2006). Среднегодовая заболеваемость этим лейкозом в Амурской области составляет 2 на 100000 населения (таблица 32).

Но если рассматривать структуру гемобластозов среди взрослого населения области, то ХЛЛ находится на первом месте – 22%, от всех гемобластозов, превышая распространенность всех других острых и хронических лейкозов. В структуре лимфопролиферативных опухолей ХЛЛ так же занимает первое место. Заболеваемость ХЛЛ выявляется преимущественно в возрастной группе 50 – 70 лет. Средний возраст больных на момент выявления заболевания составил $58,5 \pm 5,2$ года. Анализ распределе-

ния больных ХЛЛ в зависимости от пола установил незначительное преобладание мужчин над женщинами (54 и 46% соответственно).



Разделение пациентов с ХЛЛ, проживающих в Амурской области, по формам заболевания (по классификации А.И. Воробьева и соавт., 2000) приведено в таблице 33.

Доброкачественная форма ХЛЛ была диагностирована у 22% больных. Доброкачественную форму ХЛЛ диагностировали при наличии невысокого лейкоцитоза (не более $50 \times 10^9/\text{л}$), не имевшего тенденцию к увеличению, как минимум в течение 3 лет от первого анализа крови с лейкоцитозом, при отсутствии анемии, тромбоцитопении. Допускалось наличие лимфоузлов мягкоэластической консистенции не более 2 см в диаметре, не увеличивающихся в размерах в течение 3 лет. Курсовая цитостатическая терапия этим больным на момент постановки диагноза не назначалась. За ними велось динамическое наблюдение, в отдельных случаях назначалась первично-сдерживающая терапия хлорамбуцилом. Продолжительность жизни пациентов с доброкачественной формой ХЛЛ составляла 1,5 – 2 десятилетия и более. У этих больных длительно удавалось воздерживаться от назначения курсовой цитостатической терапии. Однако у 70% пациентов к 10 году наблюдения отмечалась прогрессия заболевания и в связи с этим назначалась специфическая терапия.

Решение вопроса о назначении цитостатической терапии в каждом случае принималось индивидуально. Лечение цитостатиками, как правило, начинали при лейкоцитозе более $100-150 \times 10^9/\text{л}$; значительном увеличении лимфатических узлов и селезенки; выраженных симптомах интоксикации; тяжелой цитопении, обусловленной инфильтрацией костного мозга лимфоцитами.

Таблица 32.

Структура гемобластозов в Амурской области (1995 – 2014)

| Нозологическая единица | Количество в абсолютных величинах | Процент от общего числа | Среднегодовой показатель заболеваемости на 100000 населения |
|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------|---|
| Острые лейкозы | 516 | 25 | 3,2 |
| Хронический лимфолейкоз | 299 | 17 | 2,0 |
| Лимфогранулематоз | 228 | 13 | 1,6 |
| Множественная миелома | 218 | 11,7 | 1,5 |
| Неходжкинские лимфомы | 216 | 11,6 | 1,4 |
| Истинная полицитемия | 142 | 7,7 | 1,1 |
| Хронический миелолейкоз | 126 | 6,8 | 0,7 |
| Идиопатический миелофиброз | 89 | 4,9 | 0,5 |
| Эссенциальная тромбоцитемия | 22 | 1,4 | 0,03 |
| Волосатоклеточный лейкоз | 13 | 0,8 | 0,06 |
| Болезнь Вальденстрема | 2 | 0,1 | 0,01 |
| Всего | 1871 | 100 | 12,1 |

Таблица 33.

Распределение больных ХЛЛ по формам заболевания (1995 – 2014 гг)

| Формы ХЛЛ | Количество больных в абсолютных числах | % |
|-------------------|--|----|
| Прогрессирующая | 114 | 38 |
| Опухолевая | 69 | 23 |
| Доброкачественная | 65 | 22 |
| Селезеночная | 29 | 10 |
| Абдоминальная | 13 | 4 |
| Костномозговая | 3 | 1 |
| Пролимфоцитарная | 6 | 2 |

Прогрессирующая (классическая) форма ХЛЛ диагностирована у 38% больных. У них отмечался прогрессирующий рост лейкоцитоза менее чем за год. Прогрессирующий рост количества лейкоцитов у этих больных был основным проявлением заболевания. Лимфоузлы были увеличены не-

значительно, мягкоэластической, тестоватой консистенции. Селезенка, в большинстве случаев в начале заболевания пальпаторно не определялась, в дальнейшем её размеры увеличивались. До 2005 г. при прогрессирующей форме ХЛЛ назначалась курсовая терапия хлорамбуцилом в дозе от 4 до 10 мг в сутки. При снижении лейкоцитоза до $50 - 30 \times 10^9/\text{л}$ переходили на поддерживающую терапию хлорамбуцилом Медиана выживаемости больных прогрессирующей формой ХЛЛ составила 94 месяца.

Опухолевая форма ХЛЛ отмечена у 23% больных. Характерны очень большие образующие плотные конгломераты лимфоузлы. Лимфаденопатия генерализованная, увеличены как периферические, так и медиастинальные, внутрибрюшинные, забрюшинные группы лимфоузлов. Часто были значительно увеличены печень и селезенка. До 2005 г. лечение больных опухолевой формой ХЛЛ начиналось с монотерапии циклофосфамидом. В дальнейшем, если отмечался положительный эффект, переходили на поддерживающую терапию этим препаратом. Если эффекта не было, применяли программы полихимиотерапии – СР, СОР, СНОР, САР. Проведение этих программ (обычно 6 – 8 курсов) позволяло в большинстве случаев, добиться значительного сокращения увеличенных лимфоузлов. При стабилизации процесса переходили на поддерживающую терапию циклофосфамидом. Медиана выживаемости пациентов с опухолевой формой ХЛЛ составила 59 месяцев. Часто отмечалась трансформация в лимфосаркому.

Селезеночную форму ХЛЛ констатировали, если в динамике наблюдался преимущественный рост селезенки при отсутствии существенного увеличения лимфоузлов и различном лейкоцитозе. Важную роль в терапии селезеночной формы лимфолейкоза отводили спленэктомии и лучевому лечению. Медиана выживаемости больных с селезеночной формой составила 61 месяц.

Абдоминальную форму ХЛЛ диагностировали при преимущественном значительном увеличении абдоминальных лимфоузлов, которые пальпировались через переднюю брюшную стенку в виде конгломератов. Периферические лимфоузлы и селезенка были увеличены незначительно. Лечение абдоминальной формы проводилось аналогично лечению опухолевой формы.

Костномозговая и пролимфоцитарная формы ХЛЛ встречались очень редко. Заболевание протекало злокачественно, сопровождалось глубокой анемией и тромбоцитопенией, быстро наступал летальный исход.

С 2005 г. больным с опухолевой, прогрессирующей, абдоминальной формами ХЛЛ (в ряде случаев и при селезеночной форме) проводится лечение флударабином, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами (циклофосфамидом, ритуксимабом, митоксантроном). Для лечения больных с опухолевой и прогрессирующей формами ХЛЛ в качестве первой линии терапии в большинстве случаев использовали флударабин для внутривенного введения или в таблетках в виде монотерапии

или в сочетании с циклофосфаном (FC) и ритуксимабом (FCR). Комбинацию флударабина с митоксантроном (FCM, R-FCM) чаще применяли в качестве второй линии терапии при неэффективности других протоколов или при рецидиве заболевания.

У большинства пациентов, пролеченных по данным протоколам, удалось добиться полной или частичной ремиссии заболевания. Применение флударабина в таблетированной форме и для внутривенного введения приводит к достижению ремиссий у одинакового количества больных. Преимуществами таблетированной формы препарата является отсутствие необходимости венозного доступа и возможность применения в амбулаторных условиях. Следует отметить, что результаты лечения лучше у больных, которые ранее не получали терапию по поводу основного заболевания, по сравнению с теми, у кого развилась рефрактерность к ранее проводимой цитостатической терапии.

Монотерапия флударабином привела к достижению ПР у 25% больных и ЧР – у 45% пациентов. Более эффективна комбинация флударабина с другими цитостатиками. Применение комбинации флударабина с циклофосфаном позволило добиться ПР у 56% больных и ЧР у 23% больных. При использовании протокола FCR в качестве второй линии терапии ПР удалось достигнуть у 56% и ЧР у 34% пациентов; при использовании этого протокола в качестве первой линии терапии ПР достигнута у 75%, ЧР – у 20%. Анализ шестилетней общей и бессобытийной выживаемости при использовании протокола FCR в качестве первой линии терапии показал, что они составляют соответственно 79 и 50%.

Учитывая высокую эффективность данного протокола, меньшую токсичность по сравнению с протоколами FCM, R-FCM, всем больным ХЛЛ, нуждающимся в лечении, при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии в настоящее время мы проводим его в качестве первой линии терапии.

Терапию с применением бендамустина мы используем в лечении пациентов с ХЛЛ с 2014 г., поэтому статистические исследования еще не проведены.

На продолжительность жизни в первую очередь влияла стадия заболевания, в которой диагностирован гемобластоз (таблица 34). Больные, у которых ХЛЛ был диагностирован в стадии А по классификации Binet, имели значительно большую продолжительность жизни, чем больные с В и С стадиями на момент выявления заболевания. Значительно более низкую выживаемость имели пациенты, у которых на момент диагностики заболевания определялась высокая экспрессия маркера CD38 и мутация del17p13.

Инфекционные осложнения наблюдались у 85% больных ХЛЛ. Наиболее часто отмечались заболевания дыхательных путей (пневмонии, трахеиты, бронхиты, плевриты и т. д.) – 67,4%, реже Herpes zoster – 16,3%, абсцессы, флегмоны, сепсис – 5,3%, рожистое воспаление – 5,3%; микозы

– 5,7%. У 21 человека (7% от общего количества больных ХЛЛ) заболевание осложнилось аутоиммунной гемолитической анемией.

Таблица 34.

Распределение больных по стадиям, на момент диагностики ХЛЛ (1995 - 2014)

| Стадия на момент выявления заболевания | Количество больных в абсолютных числах | Количество больных в % | Медиана выживаемости (месяцы) |
|--|--|------------------------|-------------------------------|
| Классификация J. Binet | A | 64 | 21 |
| | B | 139 | 47 |
| | C | 96 | 32 |

Терминальная стадия ХЛЛ чаще проявлялась какексией, трансформацией в лимфосаркому, «пролимфоцитарный криз» отмечен только у двух пациентов, «бластный криз» ХЛЛ в нашем исследовании зарегистрирован не был. В подавляющем большинстве случаев непосредственной причиной смерти этих больных являлись бронхолегочные осложнения гемобластоза – пневмонии, плевриты (59,9%). В 23,8% случаев летальный исход наступил вследствие сопутствующей сердечно – сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь). Другие непосредственные причины смерти больных ХЛЛ встречались редко.

По результатам исследования было сделано заключение.

Хронический лимфолейкоз является одним из самых распространенных гемобластозов в Амурской области. Он занимает второе место в структуре гемобластозов среди всего населения области и первое место среди взрослого населения. Среднегодовой показатель заболеваемости этим лейкозом составляет 2 на 100000 населения. Наиболее часто встречаются прогрессирующая, доброкачественная, опухолевая, селезеночная формы ХЛЛ. Остальные формы гемобластоза отмечаются редко.

Решение вопроса о необходимости назначения цитостатической терапии принимается в каждом случае индивидуально. Цитостатическую терапию пациентам с ХЛЛ начинали при лейкоцитозе более $100 - 150 \times 10^9/\text{л}$, значительном увеличении лимфатических узлов и селезенки, наличии анемий и тромбоцитопений обусловленных лимфоидной инфильтрацией костного мозга, выраженной интоксикации, высокой экспрессии маркера CD 38.

В качестве первой линии терапии ХЛЛ в настоящее время используется протокол FCR, что позволяет достичь большого количества полных и частичных ремиссий заболевания, токсичность при использовании данного протокола весьма умеренная.

Продолжительность жизни больных ХЛЛ зависит в первую очередь от стадии на момент обнаружения заболевания. Пациенты, у которых ХЛЛ выявлен в стадии А (по классификации J. Binet et al., 1981), имели значи-

тельно большую продолжительность жизни, чем больные диагнозом которым был выставлен в стадиях В и С. Значительно меньшая продолжительность жизни отмечена у тех пациентов, где на момент постановки диагноза определялся большой процент опухолевых клеток, экспрессирующих маркер CD 38 и мутация del17p13.

ПРОТОКОЛЫ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

1. Предфаза

У больных с гиперлейкоцитозом ($> 200 \times 10^9/\text{л}$) перед началом терапии рекомендуется проведение предфазы — хлорамбуцилом или циклофосфамидом по решению лечащего врача. Один из алкилирующих препаратов назначается до снижения числа лейкоцитов менее $100 - 150 \times 10^9/\text{л}$. При наличии анемии или тромбоцитопении к алкилирующему препарату может быть добавлен преднизолон. (Никитин Е.А., 2012)

2. Режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб)

Внутривенный вариант

1-й цикл:

Флударабин, $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в/в в дни 2 - 4. Циклофосфамид, $250 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в/в в дни 2 - 4. Ритуксимаб, $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в/в в день 1.

2 - 6-й циклы:

Флударабин, $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в/в в дни 1 - 3. Циклофосфамид, $250 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в/в в дни 1 - 3. Ритуксимаб, $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в/в в день 1.

Пероральный вариант

1-й цикл:

Флударабин, $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела внутрь в дни 2 - 4. Циклофосфамид (Эндоксан), $250 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела внутрь в дни 2 - 4. Ритуксимаб, $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в/в в день 1.

2 - 6-й циклы:

Флударабин, $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела внутрь в дни 1 - 3. Циклофосфамид (Эндоксан), $250 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела внутрь в дни 1 - 3. Ритуксимаб, $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в/в в день 1.

Курсы повторяются каждые 28 дней. Следующий цикл начинается в день 29. Продолжительность лечения: 4 - 6 циклов.

2. Режим FC(флударабин, циклофосфамид)

Внутривенный вариант

Флударабин в/в $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела, 1 - 3 дни. Циклофосфан в/в $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела, 1 - 3 дни.

Пероральный вариант

Циклофосфамид (Эндоксан), 150 мг/ м² поверхности тела в сутки внутрь после завтрака в дни 1 - 5. Флударабин, 40 мг/ м² поверхности тела в сутки внутрь после обеда в дни 1 - 5.

Курсы повторяются каждые 28 дней. Следующий цикл начинается в день 29. Продолжительность лечения: 4 – 6 циклов.

3. Режим FCR-Lite (редуцированный вариант режима, содержащего флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб)

Внутривенный вариант

1-й цикл:

Флударабин, 20 мг/м² поверхности тела в/в в дни 2 - 4. Циклофосфамид, 150 мг/м² поверхности тела в/в в дни 2 - 4. Ритуксимаб, 375 мг/м² поверхности тела в/в в день 1.

2 - 6-й циклы:

Флударабин, 20 мг/м² поверхности тела в/в в дни 1 - 3. Циклофосфамид, 150 мг/м² поверхности тела в/в в дни 1 - 3. Ритуксимаб, 500 мг/м² поверхности тела в/в в день 1.

Пероральный вариант

1-й цикл:

Флударабин, 32 мг/м² поверхности тела внутрь в дни 2 - 4. Циклофосфамид (Эндоксан), 150 мг/м² поверхности тела внутрь в дни 2 - 4. Ритуксимаб, 375 мг/м² поверхности тела в/в в день 1.

2 - 6-й циклы:

Флударабин, 32 мг/м² поверхности тела внутрь в дни 1—3. Циклофосфамид (Эндоксан), 150 мг/м² поверхности тела внутрь в дни 1 – 3. Ритуксимаб, 500 мг/м² поверхности тела в/в в день 1.

Курсы повторяются каждые 28 дней. Следующий цикл начинается в день 29.

Продолжительность лечения: 4 – 6 циклов.

4. Протокол FCM

Флударабин в/в или в таблетках 25 мг/м² поверхности тела 1 – 3 дни. Циклофосфамид в/в 200 мг/м² поверхности тела 1 – 3 дни. Митоксантрон в/в капельно 6 мг/м² поверхности тела в 1-й день.

Курсы повторяются каждые 28 дней. Следующий цикл начинается в день 29. Продолжительность лечения: 4 – 6 циклов.

5. Протокол R- FCM

Ритуксимаб, в первом курсе 375 мг/м² поверхности тела в/в в 1-й день, со 2 по 6 курсы – 500 мг/м² поверхности тела в/в в 1-й день. Флударабин в/в или в таблетках 25 мг/м² поверхности тела 1 – 3 дни. Циклофосфамид

в/в 200 мг/м² поверхности тела 1 – 3 дни. Митоксантрон в/в капельно 6 мг/м² поверхности тела в 1-й день.

Курсы повторяются каждые 28 дней. Следующий цикл начинается в день 29. Продолжительность лечения: 4 – 6 циклов.

6. Монотерапия флударабином

Флударабин, 20 мг/м² поверхности тела в/в в дни 1 – 3 дни или 32 мг/м² поверхности тела внутрь в дни 1 – 3. Курсы повторяются каждые 28 дней. Следующий цикл начинается в день 29. Продолжительность лечения: 4 – 6 циклов.

Модификация доз при проведении терапии флударабин-содержащими режимами

1. Во время терапии флударабин-содержащими режимами необходимо выполнение анализов крови на 8, 15 и 25-й дни курса. На 8-й день рутинно выполняются общий и биохимический анализы крови. Анализы в этот срок позволяют оценить непосредственную токсичность курса. На 15-й день выполняется общий анализ крови, поскольку на этот период приходится пик снижения числа нейтрофилов. На 25 - 28-й день курса снова выполняются общий и биохимический анализы крови. Эти анализы позволяют оценить готовность к следующему циклу.

2. Вопрос о назначении ростовых факторов во время терапии флударабином решается индивидуально лечащим врачом. FCR относится к режимам, вызывающим фебрильную нейтропению менее чем у 20% больных. Также важно, что FCR не вызывает мукозита. Поэтому первичная профилактика ростовыми факторами не показана. Вторичная профилактика возможна. На фоне применения препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) вероятно достижение быстрого эффекта, однако на последующих циклах может развиваться стойкая длительная нейтропения, которая остановит проведение 6 циклов терапии. Об этой специфической особенности лечения больных флударабином следует помнить. Предпочтительнее бороться с токсичностью путем модификации доз. Редукция доз приводит к снижению эффективности, однако хронический лимфолейкоз - некурабельная болезнь и недостижение полной ремиссии не критично. Затяжная цитопения после флударабин-содержащего режима может быть опаснее для пациента. (Никитин Е.А., 2012)

3. Следующий курс допустимо начинать, если число тромбоцитов больше $50 \times 10^9/\text{л}$, число нейтрофилов больше $1,5 \times 10^9/\text{л}$. В протоколе предусмотрено два уровня редукции доз (табл. 35).

4. Редукция доз по поводу цитопении, сохраняющейся к началу следующего курса:

- Допустимая задержка терапии - 2 недели. Пациент может быть оставлен в протоколе при задержке в 4 недели. При большей задержке вопрос решается индивидуально.

- При уровне нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ начало курса откладывается на 1 неделю. При восстановлении показателей лечение продолжается в тех же дозах или в сниженных — по решению врача.

- Если при задержке в 2 недели показатели остаются в прежних пределах, на следующем курсе дозы редуцируют до 1-го уровня.

- Если, несмотря на редукцию доз, межкурсовые промежутки не выдерживаются, дозы редуцируют до 2-го уровня.

При глубокой персистирующей цитопении, обусловленной, по мнению лечащего врача, именно токсическим действием химиотерапии (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 20 \times 10^9/\text{л}$ или наличие геморрагического синдрома), терапию отменяют до восстановления показателей. Возобновление лечения – по решению лечащего врача.

- При снижении гемоглобина на 50% от исходного уровня терапия может быть отложена до 4 недель. В такой ситуации необходимо провести детальное исследование для исключения гемолитической анемии. После исключения гемолиза рекомендуется назначение эритропоэтина.

- При существенном снижении уровня гемоглобина нужно в первую очередь исключить аутоиммунный гемолиз. Положительная проба Кумбса является противопоказанием к проведению дальнейшей терапии флударабин-содержащими режимами.

Таблица 35.

Схемы редукции доз флударабина и циклофосфамида

| При пероральном введении | Флударабин | Циклофосфамид |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Стандартная дозировка | 40мг/м ² | 250 мг/м ² |
| 1 -й уровень редукции | 32 мг/м ² | 200 мг/м ² |
| 2-й уровень редукции | 24 мг/м ² | 150 мг/м ² |
| При внутривенном введении | | |
| Стандартная дозировка | 25 мг/м ² | 250 мг/м ² |
| 1-й уровень редукции | 20 мг/м ² | 200 мг/м ² |
| 2-й уровень редукции | 15 мг/м ² | 150 мг/м ² |

5. Редукция доз по поводу цитопении, наблюдающейся в межкурсовом промежутке:

Если на 14-й день курса уровень нейтрофилов составляет $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или число тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, можно рассмотреть вопрос о редукции доз флударабина и циклофосфамида до 1-го уровня даже при условии полного восстановления показателей к началу следующего курса. Это особенно важно, если в двух последовательных циклах уровень нейтрофилов на 14-й день составляет $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и наблюдается тенденция к усугублению нейтропении.

6. Модификация доз при снижении креатинина:

Флударабин противопоказан при клиренсе креатинина < 30 мл/мин. При клиренсе креатинина 30-60 мл/мин следует редуцировать дозы циклофосамида и флударабина до 1-го уровня, начиная с первого цикла. На втором цикле часто происходит повышение клиренса креатинина до нормы. В этом случае необходим переход к полным дозам.

Формула Кокрофта-Голта для предсказания СКФ, исходя из уровня креатинина сыворотки:

Мужчины, СКФ (мл/мин) = [Вес тела (кг) x (140 — Возраст)] / [72 x Креатинин (мг/дл)].

Женщины, СКФ (мл/мин) = [Вес тела (кг) x (120 - Возраст)] / [72 x Креатинин (мг/дл)].

Альтернативная формула:

Мужчины, СКФ (мл/мин) = [1,23 x (140 — Возраст) x Вес тела (кг)] / Креатинин (мкмоль/л).

Женщины, СКФ (мл/мин) = [1,04 x (120 - Возраст) x Вес тела (кг)] / Креатинин (мкмоль/л).

Формула пересчета концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл: Креатинин (мг/дл) = Креатинин (мкмоль/л) / 88,4.

7. Модификация доз ритуксимаба не проводится. У пожилых пациентов при риске сердечно-сосудистых осложнений на фоне синдрома высвобождения цитокинов введение ритуксимаба можно разделить на 2 раза.

8 Тактика ведения больных с миелосупрессией при проведении режима FCR-Lite такая же, как при проведении FCR. Дозы препаратов в этом случае редуцируют до 2-го уровня.

Инфекции и сопроводительная терапия при проведении флударабин-содержащих режимов

Во время терапии для профилактики инфекций необходимо тщательно соблюдать гигиенические меры (выдать пациенту на руки памятку).

При развитии инфекции в межкурсовом промежутке очередной цикл не начинают до ее полного разрешения. Допустимая задержка - до 4 недель. Если инфекция не завершилась к 4-й неделе, вопрос о продолжении терапии данным режимом решают индивидуально.

При развитии одного эпизода сепсиса во время терапии лечение прекращают до полного купирования инфекции. Если есть возможность проводить лечение дальше, дозы редуцируют до 2-го уровня или продолжают лечение в 2-дневном формате.

При развитии одного эпизода опоясывающего лишая во время терапии на весь последующий период лечения назначают валацикловир по 1000 мг в сутки. Если эпизод опоясывающего лишая был давно, назначают валацикловир по 500 мг в сутки. Пациент должен быть четко проинформирован о клинических проявлениях опоясывающего лишая и о необходимости немедленно звонить врачу при подозрении на него.

В отсутствие условий, оговоренных ниже, профилактическая антибактериальная терапия не показана. Назначение профилактической антибактериальной терапии может быть целесообразно:

- пожилым больным;
- пациентам, у которых на фоне лечения наблюдаются рецидивирующие инфекции;
- пациентам с большой давностью болезни;
- пациентам, у которых на фоне лечения наблюдается нейтропения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, длительностью более 7 дней.

Если лечение проводится в амбулаторном режиме, оправдано назначение с профилактической целью левофлоксацина по 500 мг в сутки с 11 -го по 16-й день курса или на ожидаемый, исходя из предшествующего опыта периода нейтропении. Профилактическая антибактериальная терапия проводится в течение всего периода лечения.

Внутривенный иммуноглобулин

Введение этого препарата в терапевтических дозах каждые 3 недели снижает частоту инфекций на 10%. Учитывая стоимость, практика назначения внутривенного иммуноглобулина с профилактической целью признана нецелесообразной. Назначение иммуноглобулина может содействовать разрешению затянувшейся инфекции или прекращать непрерывно рецидивирующие инфекции. Введение препарата обосновано у пациентов, у которых уровень антител класса IgG в сыворотке ниже 3 г/л. Стандартная доза — 400 мг/сут; вся доза препарата вводится за 1 день. Допустимо использовать меньшую дозу, а именно 250 мг/кг поверхности тела.

7. Хлорамбуцил

Монотерапия хлорамбуцилом, курсовой формат: хлорамбуцил 10 мг/м² поверхности тела внутрь 1-7 дни; лечение возобновляется на 29 день.

Монотерапия хлорамбуцилом, постоянный формат: хлорамбуцил 0,07 - 0,2 мг/м² поверхности тела внутрь, 2 – 4 месяца, с последующим подбором дозы.

В настоящее время используется редко, преимущественно у пациентов старше 70 лет и/или имеющих тяжелую сопутствующую патологию.

Схема хлорамбуцил + ритуксимаб (LR)

1 - й цикл:

Хлорамбуцил, 10 мг/м² поверхности тела внутрь в дни 1—7.

Ритуксимаб, 375 мг/м² поверхности тела в/в в день 1.

2 - 6-й циклы:

Хлорамбуцил, 10 мг/м² поверхности тела внутрь в дни 1—7.

Ритуксимаб, 500 мг/м² поверхности тела в/в в день 1.

Продолжительность лечения: 4 – 6 циклов или до максимального ответа плюс 1 курс.

Следующий цикл начинается на 29-й день.

Рекомендации по применению хлорамбуцила.

Хлорамбуцил принимают натощак; если препарат плохо переносится, то после еды. Вся суточная доза принимается за один прием. Основным побочным эффектом хлорамбуцила является миелосупрессия. Препарат особенно токсичен в отношении мегакариоцитарного ростка. Редко бывают сыпь, тошнота. Следует помнить, что у пожилых пациентов хлорамбуцил может вызывать судороги. Как правило, при этом в анамнезе имеется инсульт, нарушение мозгового кровообращения или черепно-мозговая травма.

Оптимальной схемы назначения хлорамбуцила не разработано. Применяются несколько схем и нет данных, демонстрирующих превосходство какой-либо из них.

Редукция доз хлорамбуцила из-за токсичности

При курсовой терапии рекомендуется пользоваться следующей схемой редукции доз, применявшейся в нескольких клинических испытаниях (табл. 36). Учитываются минимальные значения уровней гемоглобина, тромбоцитов или нейтрофилов в межкурсовом промежутке.

Как правило, в редукции дозы более чем на 50% нет необходимости. При такой токсичности препарат отменяют и назначают другой вариант терапии.

Таблица 36.

Схема редукции доз хлорамбуцила

| Снижение уровня гемоглобина или тромбоцитов от исходного уровня (до лечения или на предыдущем цикле) | Уровень нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$) | Рекомендуемая доза относительно последней |
|--|--|---|
| 0-24 | От нормы до 1,5 | Без сокращения |
| 24-49 | От 1,0 до 1,5 | Редукция на 50% |
| 50-74 | От 0,5 до 1,0 | Редукция на 75% |
| Более 75 | Менее 0,5 | Прекращение - до тех пор, пока показатели крови не достигнут исходного уровня |

Добавление преднизолона

У больных со стадией С (анемия и тромбоцитопения) к хлорамбуцилу может быть добавлен преднизолон. Преднизолон при ХЛЛБ безопасно назначать только в виде коротких курсов (в рамках протокола — не более месяца, включая период отмены). Доза преднизолона колеблется от 40 до 100 мг/сут. На последующих курсах преднизолон по возможности отменяют. Пролонгированного назначения преднизолона рекомендуется избегать.

Рекомендации по введению ритуксимаба

В процедурной, где вводится ритуксимаб, должно быть все необходимое для проведения реанимационных мероприятий на случай анафилактической реакции.

За 30 – 60 минут до начала введения ритуксимаба выполняют премедикацию. Пациенту вводят антигистаминный, гормональный препараты и парацетамол.

Введение ритуксимаба начинают со скоростью 50 мл в час. Такую скорость выдерживают в течение часа. В это время за больным необходимо внимательно следить. При первом введении ритуксимаба рекомендуется каждые 15 – 20 минут измерять артериальное давление и пульс, каждый час – температуру. Далее эти показатели оценивают один раз в час. Если реакций на ритуксимаб нет, скорость введения каждый час повышают на 50 мл/ч, максимальная скорость — 400 мл/ч.

Если первое введение ритуксимаба прошло без реакций, на последующих циклах можно начинать со скорости 100 мл/ч и увеличивать ее на 100 мл/ч, но не более 400 мл/ч.

Если наблюдается умеренная реакция (например, повышение температуры $< 38^{\circ}\text{C}$), введение временно приостанавливают или снижают скорость на 50 мл/ч. Если появляются:

- осиплость голоса и заложенность носа,
- бронхоспазм,
- аллергическая реакция (сыпь на коже),
- лихорадка с потрясающим ознобом,
- снижение артериального давления,

необходимо остановить инфузию и повторить премедикацию. По показаниям вводят:

- преднизолон, 100—200 мг, или дексаметазон, 4—8 мг, внутривенно в 100 мл физиологического раствора;
- бронходилататоры;
- наркотические анальгетики.

При успешном купировании перечисленных осложнений введение ритуксимаба возобновляют на следующий день.

8. Бендамустин.

Монотерапия. Бендамустин 100 мг/м² поверхности тела в/в капельно в 1 и 2 дни. Терапия возобновляется на 29 день.

Протокол RB.

Ритуксимаб - 1-й цикл 375 мг/м² поверхности тела в/в капельно в 1-й день, в дальнейшем 500 мг/м² поверхности тела в/в капельно в 1-й день.

Бендамустин 90 мг/м² в/в в 1 и 2 дни.

Лечение возобновляется на 29 день. Всего 4 – 6 курсов.

Рекомендации по применению бендамустина

Гематологическая и негематологическая токсичность при использовании рибомустина встречается гораздо реже, чем при применении флударабина. В случае развития гематологической токсичности 3–4-й степени или негематологической токсичности ≥ 2 -й степени выраженности введение рибомустина должно быть отложено как минимум до восстановления

показателей абсолютного количества нейтрофилов ≥ 1000 /мкл и количества тромбоцитов ≥ 75000 /мкл и/или снижения степени выраженности негематологической токсичности до 1-й степени и менее.

Модификация доз при гематологической токсичности: при развитии токсичности 3–4 степени доза препарата при последующих циклах должна быть снижена до 50 мг/м² поверхности тела. В случае повторного возникновения гематологической токсичности 3–4 степени доза препарата должна быть снижена до 25 мг/м².

Модификация доз при негематологической токсичности: при клинически выраженных признаках 3–4 степени токсичности дозу рибомустина при последующих циклах следует снизить до 50 мг/м².

9. Алемтузумаб.

Монотерапия. Алемтузумаб – 30 мг, подкожно, 3 раза в неделю, 12 – 18 недель.

Протокол FluCam

Флударабин 25 мг/м² поверхности тела в/в, 1 – 3 дни

Алемтузумаб – 30 мг, подкожно, 1 – 3 дни

Лечение возобновляется на 29 день.

Протокол CamPred

Алемтузумаб – 30 мг, подкожно, дни – 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24, 26

Метилпреднизолон 1 г в/в капельно с 1 по 5 дни.

Лечение возобновляется на 29 день.

Рекомендации по введению алемтузумаба.

Кэмпас следует применять под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Препарат в любой рекомендованной дозе должен вводиться в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 2 ч. Премедикацию рекомендуется проводить кортикостероидными препаратами для приема внутрь или для в/в введения за 30 – 60 мин до каждой инфузии кэмпаса во время увеличения дозы, а также по клиническим показаниям. Рекомендуемая премедикация – гидрокортизон в дозе 100 – 200 мг (или его эквивалент). Его доза может быть уменьшена при достижении рекомендуемой дозы кэмпаса. Кроме того, возможно дополнительное применение антигистаминных препаратов для приема внутрь (например, 50 мг дифенилгидрамина) и неопиоидных анальгетиков (например, 1 г парацетамола). В случае сохраняющихся острых реакций, связанных с инфузией, продолжительность времени инфузии может быть увеличена до 8 ч от момента приготовления раствора кэмпаса для инфузии. Антибиотики и противовирусные препараты следует назначать в плановом порядке всем больным во время и после окончания лечения.

Взрослым во время первой недели лечения кэмпас следует назначать в возрастающих дозах: 3 мг в 1-й день, 10 мг - во 2-й день и 30 мг - в 3-й

день при условии хорошей переносимости каждой дозы. В дальнейшем рекомендованная к применению доза составляет 30 мг/сут. 3 раза в неделю через день. Максимальная продолжительность лечения составляет 12 недель. У большинства больных увеличение дозы препарата до 30 мг может быть осуществлено в течение 3-7 дней. Однако при развитии умеренных или тяжелых острых побочных реакций в результате высвобождения цитокинов (особенно гипотензии, озноба, лихорадки, одышки, сыпи или бронхоспазма) как при дозе 3 мг, так и при дозе 10 мг, следующая суточная доза препарата должна быть такой же и не должна увеличиваться до тех пор, пока переносимость препарата не станет удовлетворительной.

В большинстве случаев максимальный ответ на лечение достигается при применении кэмпаса в течение 4-12 недель.

После достижения всех лабораторных и клинических признаков полной ремиссии терапия кэмпасом должна быть прекращена при продолжающемся наблюдении за состоянием больного.

При улучшении состояния больного (т.е. при достижении частичной ремиссии или стабилизации) и дальнейшем достижении плато без признаков улучшения в течение 4 недель и более терапия кэмпасом должна быть прекращена при продолжающемся наблюдении за состоянием пациента. Лечение также должно быть прекращено при наличии признаков прогрессирования заболевания.

При развитии тяжелой инфекции или выраженных признаках гематологической токсичности лечение кэмпасом должно быть прекращено до их исчезновения. Рекомендуется прервать терапию кэмпасом у больных со снижением числа тромбоцитов $<25\ 000$ /мкл или со снижением абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) <250 /мкл. Терапия кэмпасом может быть продолжена после ликвидации инфекции или токсических явлений. При развитии аутоиммунной анемии или аутоиммунной тромбоцитопении, связанной с лечением кэмпасом, применение препарата должно быть полностью прекращено.

Коррекции режима дозирования у лиц пожилого возраста (старше 65 лет) не требуется, но эта категория пациентов должна находиться под тщательным наблюдением.

Выраженное снижение числа лимфоцитов, как ожидаемый фармакологический эффект кэмпаса, может быть длительным и наблюдается у всех больных. Число CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов начинает увеличиваться на 8-12 неделе лечения и продолжает восстанавливаться в течение нескольких месяцев после прекращения терапии. Медиана времени до достижения уровня 200 клеток/мкл составляет 2 мес после инфузии последней дозы кэмпаса, однако период восстановления первоначального уровня может продолжаться 6 мес и более. Данный эффект может предрасполагать к развитию оппортунистических инфекций. В связи с этим рекомендуется проведение профилактики инфекции, например, триметопримом/сульфаметоксазолом по 1 таблетки 2 раза/сут. 3 раза в неделю или други-

ми препаратами для профилактики пневмонии, вызываемой *Pneumocystis carinii*, а также эффективными пероральными препаратами для лечения герпеса, например, фамцикловиром по 250 мг 2 раза/сут., которая начинается во время терапии и продолжается не менее 4 мес после прекращения лечения кэмпасом или до достижения уровня CD4+ лимфоцитов 200 клеток/мкл и более. Во время всего процесса лечения необходим тщательный мониторинг цитомегаловирусной инфекции, реактивация которой регистрируется в 15-20% случаев (Волкльва М.А., 2006). При развитии выраженной и тяжело протекающей инфекции необходимо прекратить применение алемтузумаба до исчезновения данного осложнения. Возможно продолжение терапии после ликвидации данного осложнения.

Таблица 37

Коррекция доз алемтузумаба при развитии гематологической токсичности

| Гематологическая токсичность, тромбоциты < 25 000/мкл и/или АЧН < 250/мкл | Доза для возобновления терапии |
|--|---|
| 1 случай возникновения | после исчезновения продолжить в дозе 30 мг* |
| 2 случая возникновения | после исчезновения продолжить в дозе 10 мг* |
| 3 случая возникновения | полное прекращение |

* при прекращении терапии более чем на 7 дней возобновление введения кэмпаса должно осуществляться в режиме постепенного увеличения дозы.

Следующие три протокола в настоящее время при лечении ХЛЛ используются очень редко.

10. R-СНОР

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в 1-м курсе, 500 мг/м² в последующих, в 1-й день. Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день. Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день. Доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день. Преднизолон 60 мг/м² в 1-й день в/в до введения ритуксимаба, во 2, 3, 4 и 5-й дни внутрь.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего. Всего 4 – 6 курсов.

11. СНОР

Винкристин 1,4 мг/ м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день. Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день. Доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день. Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего. Всего 4 – 6 курсов.

12. COP

Циклофосфамид 400 мг внутривенно с 1 по 5 дни. Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день. Преднизолон 60 мг/м² внутрь с 1 по 5 день.

13. Лучевая терапия в лечении хронического лимфолейкоза редко назначается в роли самостоятельного метода терапии, однако она целесообразна для облегчения состояния больных с увеличенными лимфатическими узлами, печенью и селезенкой. Особенно если вследствие органомегалии имеет место компрессионный синдром.

14. При ХЛЛ показаниями к **спленэктомии** являются:

1. спленомегалия, не поддающаяся влиянию лучевой и цитостатической терапии и создающая выраженный абдоминальный дискомфорт, вызывающая явления компрессии органов брюшной полости;
2. частые инфаркты селезенки;
3. варианты заболевания, протекающие с преимущественной спленомегалией и сублейкемическим лейкоцитозом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Что на горизонте?

Созданы новые моноклональные анти-CD20-антитела нового поколения — офатумумаб, обинутузумаб (GA101), велтузумаб. Проводятся клинические исследования по их изучению.

Офатумумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (изотип IgG1) к антигену CD20, относящееся ко второму поколению моноклональных антител. Препарат специфически связывается с эпитопом, который включает и малую, и большую внеклеточные петли молекулы CD20. Связывание офатумумаба с расположенным вблизи мембраны специфическим эпитопом молекулы CD20 вызывает связывание и активацию комплемента на поверхности клетки, что приводит к развитию комплементзависимой цитотоксической реакции и лизису опухолевой клетки. Продемонстрировано, что офатумумаб вызывает выраженный лизис клеток, сопровождающийся высоким уровнем экспрессии защитных белков комплемента. Кроме того, связывание офатумумаба приводит к гибели клеток также по механизму антителозависимой клеточной цитотоксичности. Показано, что офатумумаб вызывает лизис клеток как

с высокой, так и с низкой экспрессией CD20, а также клеток, устойчивых к ритуксимабу. *In vitro* препарат продемонстрировал более высокую эффективность по отношению к клеткам ХЛЛ, чем ритуксимаб (Teeling J.L., et al., 2004; Wierda W.G., et al., 2010).

Содержание В-лимфоцитов в крови больных лимфопролиферативными заболеваниями снижалось уже после 1-го введения офатумумаба. У больных с рефрактерным ХЛЛ среднее уменьшение количества В-клеток в крови после 1-го введения составляло 23%, а после 9-го — 92%. У большинства пациентов содержание В-лимфоцитов в крови оставалось низким на протяжении всего курса лечения, а затем постепенно возрастало (однако и через 3 мес после окончания курса терапии офатумумабом среднее количество В-клеток было на 68% меньше, чем до лечения) (Teeling J.L., et al., 2004).

Результаты исследований I/II фазы показали высокую эффективность офатумумаба у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением ХЛЛ, что послужило основанием для проведения клинических исследований у первичных больных (Wierda W.G., et al., 2010; Wierda W.G., et al., 2011; Coiffier B., et al., 2008).

Комбинация офатумумаб + хлорамбуцил (447 больных, III фаза клинических исследований) улучшает ВВП до 22 мес, тогда как у больных, получавших только хлорамбуцил, данный показатель составляет 13 мес.

В исследовании II фазы изучали эффективность офатумумаба в комбинации с FC (O-FC) у первичных больных ХЛЛ (Wierda W.G., et al., 2009). В группу исследования вошел 61 пациент. Участники получали офатумумаб в дозе 500 мг (группа А) или 1000 мг (группа В) в 1-й день, в комбинации с флударабином (25 мг/м² внутривенно в 1–3-й день) и циклофосфамидом (25 мг/м² внутривенно в 1–3-й день) каждые 4 нед в течение 6 курсов. ПО были достигнуты у 32% больных в группе А и у 50% – в группе В, общая эффективность составила 77 и 73% соответственно. При медиане наблюдения 8 мес медиана ВВП не была достигнута. Данное исследование демонстрирует значительную эффективность офатумумаба в комбинации с флударабином и циклофосфамидом у пациентов с ХЛЛ с вновь установленным диагнозом, и хотя уровень общей эффективности при использовании данной комбинации не был выше по сравнению с историческим контролем, уровень ПО был значительно выше в отличие от такового у больных аналогичной прогностической группы. По результатам данного исследования был сделан вывод о высокой эффективности данной комбинации у первичных больных ХЛЛ группы высокого риска (который определяли по показателю $\beta 2$ -микроглобулина) (Wierda W.G., et al., 2009).

Комбинация O-FC может быть эффективным подходом к лечению ХЛЛ, однако для того чтобы сделать окончательные выводы о месте этого режима в терапии данного заболевания, необходимо получить результаты III фазы клинических исследований.

GA101 (обинутузумаб) представляет собой второе поколение анти-CD20-антител. Благодаря изменению Fc-фрагмента антитела с помощью технологии гликоинжиниринга повысилась непосредственная и антителозависимая противоопухолевая цитотоксичность данного моноклонального антитела по сравнению с ритуксимабом (Mössner E., et al., 2010). На сегодня получены результаты крупного исследования CLL11, проведенного Немецкой группой по изучению ХЛЛ (Deutsche CLL Studiengruppe — DCLLSG), в котором оценивали эффективность обинутузумаба у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию. В исследование включали пациентов с ХЛЛ пожилого возраста с выраженной сопутствующей патологией (медиана возраста составила 73 года, индекс CIRS — 8; n=589). Больным назначали терапию хлорамбуцилом либо в виде монотерапии, либо в сочетании с ритуксимабом или обинутузумабом. Ритуксимаб вводили в дозе 375 мг/м² в 1-й день 1-го цикла и 500 мг/м² в 1-й день 2–6-го циклов терапии; обинутузумаб — в дозе 1000 мг в 1; 8-й и 15-й дни 1-го цикла и в 1-й день последующих циклов. Анализ эффективности продемонстрировал частоту ОО 30% при монотерапии хлорамбуцилом (Clb), 66% — при его комбинации с ритуксимабом (R-Clb) и 75% — в сочетании с обинутузумабом (G-Clb). При этом частота ПО равнялась 0; 8 и 22% соответственно. Медиана ВВП в группах Clb, R-Clb и G-Clb составила на момент опубликования 10; 15 и 23 мес соответственно.

Наиболее частыми нежелательными явлениями III и IV степеней тяжести при применении GA101 были инфузионные реакции и нейтропения. Частота и тяжесть инфузионных реакций резко снижались после первой инфузии, серьезных инфузионных реакций после первой инфузии не отмечено. Более высокая частота нейтропений в группах R-Clb и G-Clb не ассоциировалась с повышением частоты инфекционных осложнений. В настоящее время проводится второй этап исследования для сравнения GA101 с ритуксимабом (оба препарата в комбинации с хлорамбуцилом). Для этого в него включено еще 192 пациента, их общее количество составило 781 (Hallek M., et al., 2013; Goede V., et al., 2013).

Велтузумаб — анти-CD20 моноклональное антитело второго поколения. Доклинические исследования продемонстрировали аналогичный, сходный с ритуксимабом антигенсвязывающий эффект велтузумаба, но со значительно высшей авидностью связывания. В многоцентровом открытом исследовании I/II фазы изучали подкожное введение велтузумаба в монорежиме, пациенты были рандомизированы на 2 группы — больные 1-й группы получали велтузумаб в дозе 80; 160 или 320 мг 1 раз в 2 нед (4 введения), 2-й — 2 введения еженедельно в течение 4 нед (16 введений). Данные исследования продемонстрировали активность препарата как у пациентов, ранее не получавших лечение, так и у больных с рецидивом ХЛЛ; ответ на лечение (ПО и ЧО) регистрировали у 83% больных. Лечение сопровождалось допустимым профилем переносимости (отсутствие гематологической токсичности III–IV степени), также не отмечено иммунных

реакций, синдрома лизиса опухоли (Cang S., Mukhi N., Wang K., Liu D., 2012; Kalaycio O.G.N.M., Elstrom R., Farber C., Horne H., 2012; Wu M., Akinleye A., Zhu X., 2013).

Новые разработки в терапии ХЛЛ посвящены использованию малых молекул, способных ингибировать ферменты, которые управляют сигнальными путями, пролиферацией и апоптозом лейкозных клеток. К таким препаратам относятся ибрутиниб (ингибитор тирозинкиназы Брутона, элемент В-клеточного рецептора в сигнальном пути BCR), иделализиб (ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы), химерный антиген-рецептор Т-клеток.

Несмотря на относительно недавнее существование *ибрутиниба*, уже накоплены некоторые данные о его эффективности как в монорежиме, так и в комбинации. Опубликованы результаты применения данного противоопухолевого агента у пациентов с первичным ХЛЛ, рефрактерным к терапии, а также у первичных больных группы высокого риска. Среди первичных пациентов уровень ОО составил 71% (10% — ПО и 61% — ЧО). Лечение сопровождалось умеренной токсичностью (в большинстве случаев — гематологической I–II степени) (Byrd J.C., et al., 2012; Burger J.A., et al., 2012).

В исследовании II фазы изучали эффективность и переносимость ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом. Уровень ОО достиг 85%. Отмечено, что пик снижения лимфоцитоза наступал раньше, чем в случае применения ибрутиниба в монорежиме. Переносимость комбинации также оказалась удовлетворительной. Лишь в отдельных случаях зарегистрирована токсичность III–IV степени (Byrd J.C., et al., 2012).

Также заслуживают внимания данные о применении ибрутиниба в комбинации с офатумумабом. 27 пациентов с рефрактерным течением ХЛЛ (включая 3 с синдромом Рихтера) были вовлечены в исследование. У всех больных был зафиксирован ответ на терапию. ОО составил 100%. Интересно, что 2 из 3 пациентов с трансформацией Рихтера достигли ЧО (Coiffier B., et al., 2008).

В июле 2013 г. в «New England Journal» опубликованы результаты совместного исследования Центра всестороннего изучения рака Государственного университета Огайо (Ohio State University Comprehensive Cancer Center), Онкологической больницы Артура Джеймса (Arthur G. James Cancer Hospital), Научно-исследовательского института Ричарда Солова (Richard J. Solove Research Institute) и Онкологического центра Андерсона (MD Anderson Cancer Center). Исследованиями показано, что ибрутиниб повышает уровень безрецидивной выживаемости и может быть эффективным и безопасным препаратом для таргетной терапии даже для леченных прежде пациентов с рецидивом ХЛЛ. Результаты фазы Ib/II исследования показали 26-месячную ВВП у 75%, при этом ОВ составила 83% (Byrd J.C., Furman R.R. et al., 2013).

Иделализиб в сочетании с ритуксимабом продемонстрировал свою эффективность в лечении первичных пациентов с ХЛЛ. Уровень ОО составил 97% (19% пациентов достигли ПО, 78% — ЧО) у 64 пациентов, которые не получали терапию ранее, но нуждались в ее проведении на момент включения в исследование. 2-летняя ВВП составила 93% (Byrd J.C., Furman R.R. et al., 2013).

Иделализиб в комбинации с ритуксимабом и бендамустином показал высокую активность при лечении рефрактерных и рецидивных больных с ХЛЛ. Уровень ОО при использовании этих комбинаций составил 78% для комбинации иделализиб + ритуксимаб и 82% — для комбинации иделализиб + бендамустин (Barrientos J.C., et al., 2013).

Проведено рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность **облимерсена** в комбинации с флударабином и циклофосфамидом (OBL-FC; 120 пациентов) и схемы FC (121 больной) у лиц с рефрактерным/рецидивирующим течением ХЛЛ. ПО был значительно выше в группе OBL-FC, чем в группе FC (17% vs 7%; $p=0,25$). Среди пациентов с ПО длительность ремиссии в группе OBL-FC была выше, чем в группе FC (медиана не была достигнута; 36 мес vs 22 мес; $p=0,03$). У флударабин-чувствительных пациентов показатель выживаемости был лучше, а уровень ПО — в 4 раза выше (25% vs 6%). Уровень ОО в обеих группах отличался незначительно (41 и 45% соответственно) (Barrientos J.C., Furman R.R., Leonard J., et al., 2013).

Трансплантация стволовых гемопоэтических клеток при ХЛЛ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) занимает важное место в лечении больных ХЛЛ (Ljungman P., et al., 2010). Однако терапевтический потенциал аллогенной (аллоТГСК) и аутологичной ТГСК (аутоТГСК) отличается, что сказывается на динамике использования этих методов терапии при ХЛЛ. По данным EBMT, за последние 10 лет количество аутоТГСК в Европе постоянно уменьшалось и в 2009 г. не достигало 50 (Dreger P., et al., 2007). При этом число выполняемых аллоТГСК стремительно росло. По данным J.R. Passweg и соавторов, в 2010 г. по поводу ХЛЛ их было выполнено 407, что составило 3% всех аллоТГСК в Европе в этом году (Passweg J.R., et al., 2012; Dreger P., et al., 2007).

АллоТГСК при ХЛЛ обладает высоким излечивающим потенциалом и позволяет добиться длительного контроля над заболеванием у пациентов группы высокого риска по сравнению с терапией пуриновыми аналогами в сочетании с ритуксимабом.

Согласно EBMT CLL Transplant Consensus критериями высокого риска (плохого прогноза) ХЛЛ являются: отсутствие ответа на терапию пуриновыми аналогами или ранний рецидив (ранее 12 мес); рецидив в течение 24 мес после многокомпонентной терапии с использованием пуриновых аналогов или после аутоТГСК; наличие показаний к терапии ХЛЛ

у пациентов с делецией p53, делецией 17p13 (Dreger P., et al., 2007). Таким образом, наиболее важным фактором, влияющим на принятие решения о проведении аллоТГСК при ХЛЛ, является ответ на первичную терапию. При этом проведение аллоТГСК не показано в 1-й линии терапии, за исключением пациентов с перечисленными хромосомными aberrациями. Другим важным прогностическим фактором, определяющим исход аллоТГСК, является статус заболевания перед трансплантацией — результаты значительно хуже у пациентов, не достигших ремиссии (Sorror M.L., et al., 2008). Основным терапевтическим механизмом при аллоТГСК является реакция «трансплантат против лейкемии», что подтверждается снижением частоты рецидивов при наличии ее хронического течения (Sorror M.L., et al., 2008). При длительном периоде наблюдения показано, что при аллоТГСК (в отличие от аутоТГСК) со временем частота рецидивов снижается (Dreger P., et al., 2005). При использовании Т-клеточной деплеции риск рецидива после аллоТГСК возрастает.

Стандартов относительно режима кондиционирования на сегодня не принято. Большая часть результатов, демонстрирующих преимущества аллоТГСК при ХЛЛ, получена из исследований, изучавших эффективность трансплантации при проведении кондиционирования редуцированной интенсивности (КРИ) (Michallet M., Sobh M., Milligan D. et al., 2010). Однако КРИ ассоциируется со снижением контроля над заболеванием в сравнении с традиционным миелоаблативным кондиционированием. Таким образом, выбор типа кондиционирования должен основываться на индивидуальной клинической ситуации. При наличии выраженной сопутствующей патологии преимущество имеет КРИ ввиду меньшей токсичности. С другой стороны, у молодых пациентов с неблагоприятным течением заболевания при хорошем соматическом статусе предпочтение может быть отдано более интенсивному миелоаблятивному режиму кондиционирования.

Риск аллоТГСК при ХЛЛ в общем сопоставим с ТГСК при других гемобластозах и в первую очередь зависит от реакции «трансплантат против хозяина». Токсичность и смертность вследствие аллоТГСК зависит от типа кондиционирования (Delgado J., et al., 2009). При КРИ посттрансплантационная смертность, не связанная с рецидивом, составляет от 15 до 25% при 4-летнем наблюдении (Brown J.R., et al., 2006; Dreger P., et al., 2010; Schetelig J., et al., 2003).

Оценка эффективности аллоТГСК при ХЛЛ значительно варьирует в разных исследованиях. Сообщается об общей и бессобытийной 5-летней выживаемости в пределах 30–70% после аллоТГСК с КРИ (Brown J.R., et al., 2006; Dreger P., et al., 2010; Schetelig J., et al., 2003; Delgado J., et al., 2006).

АутоТГСК, проводимая для консолидации первой или второй ремиссии, не демонстрирует существенного преимущества по сравнению со стандартной химиотерапией при ХЛЛ и не является общепризнанным показанием, несмотря на обнадеживающие результаты примене-

ния в двух исследованиях (Ljungman P., et al., 2006; Drager P., et al., 2011; Milligan D.W., et al., 2005).

Проведено крупное европейское исследование для оценки этой терапевтической опции. Пациенты в первой и второй ремиссии после стандартного лечения симптоматической ХЛЛ были рандомизированы в две ветви: аутоТГСК в качестве консолидации и наблюдения (n=229). В группе аутоТГСК отмечали существенное снижение риска рецидива и удваивание времени до начала терапии ХЛЛ, однако показатели ОВ были критически хуже в сравнении с группой пациентов, получивших только химиотерапию в стандартных дозах (Michallet M., et al. (2011). Более того, при сопоставлении ветви аутоТГСК с ветвью терапии FCR в исследовании GLLSG CLL3 не получено преимуществ во времени до начала терапии (Milligan D.W., et al., 2005).

Таким образом, аутоТГСК нельзя рассматривать как стандартную терапевтическую процедуру при ХЛЛ. Она может быть показана в отдельных случаях, например при трансформации заболевания в синдром Рихтера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Эхокардиографические показатели при хроническом лимфолейкозе // Совет. медицина. – 1990. – № 12. – С. 97–100.
2. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Сопроводительная терапия (терапия «поддержки») у больных гемобластозами // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии : материалы науч.-практ. конф. – СПб., 2000. – С. 13–23.
3. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях // Респираторная медицина : рук. для врачей / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.1. – С. 177 – 196.
4. Авдеев С. Н. Вторичная легочная гипертензия // Кardiология, национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 965 – 985.
5. Агеев А.К. Инфекционные осложнения лейкозов и других опухолей кроветворной системы // Арх. патологии. – 1983. – Т. 45, вып. 7. – С. 13–20.
6. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парапротеинемические гемобластозы: множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей. – Тверь : Триада, 2003. – 88 с.
7. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парапротеинемические гемобластозы // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М., 2003. – Т. 2. – С. 151–184.
8. Аносов Н.А. Компьютерно-томографическая диагностика злокачественных лимфом // Диагностика и лечение злокачественных лимфом : материалы науч. конф. – СПб., 1997. – С. 33–37.
9. Бакиров А.Б., Ковалева Л.Г., Лазарева Д.Н. Опыт применения оксиметацила в комплексном лечении хронического лимфолейкоза, осложненного неспецифическими заболеваниями легких // Гематология и трансфузиология. – 1996. – № 4. – С. 44–45.
10. Бакиров А.Б. Комплексная иммунохимиотерапия инфекционных осложнений у больных хроническим лимфолейкозом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 1996. – 26 с.
11. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов интерлейкина-6, фактора некроза опухолей α и β и глутатион-S-трансферазы M1 у больных хроническим лимфолейкозом / А. Б. Бакиров [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 1. – С. 18–22.
12. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике. – СПб. : Изд-во «KN», 1997. – 176 с.
13. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Токсемический синдром при злокачественных новообразованиях и методы борьбы с ним // Эфферент. терапия. – 2002. – № 1. – С. 3–13.

14. Рекомендации по обследованию и лечению больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом / С.С. Бессмельцев [и др.] // Современная онкология, экстравыпуск. – М.: Media Medica, 2007. – 18 с.
15. Богданов А.Н., Мазуров В.И. Клиническая гематология. – СПб. : Фолиант, 2008. – 484 с.
16. Некоторые аспекты диагностики и лечения В-клеточного хронического лимфолейкоза / Войцеховский В.В. [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2007. - № 1. – С. 72 – 75.
17. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С. Ретроспективный анализ диагностики и лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2007. – № 3. – С. 60 - 65.
18. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. Бронхолегочные осложнения хронического лимфолейкоза и множественной миеломы. Благовещенск, - ПКИ Зея. - 2010. - 258 с.
19. Нарушение эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных хроническим лимфолейкозом /Войцеховский В.В. [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. - № 46. – С. 52 – 57.
20. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области / Войцеховский В.В. [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. - № 46. – С. 64 – 68.
21. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко А.В. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы. - Благовещенск. – ПКИ «Зея» – 2013 – 231 с.
22. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике. – Благовещенск. – ООО «ПК Одеон», - 2014. – 254 с.
23. Волкова М.А. Амбулаторное лечение и диспансеризация больных хроническими лейкозами. – М. : Медицина, 1979. – 216 с.
24. Волкова М.А. Полвека в терапии хронического лимфолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 1998. – № 5. – С. 6–12.
25. Волкова М.А. Хронический лимфолейкоз // Клиническая онкогематология. Издание второе переработанное и дополненное. – М., 2007. – С. 771 – 807.
26. Волкова, М. А. Моноклональные антитела к антигену CD52: Оптимизация терапии хронического лимфолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2006. – № 2. – С. 27–33.
27. Волкова М.А., Бялик Т.Е. Ритуксимаб в терапии аутоиммунных осложнений при хроническом лимфолейкозе // Гематология и трансфузиология. – 2006. –№ 3. – С. 11–17.
28. Воробьев А. И., Бриллиант М.Д. Хронический лимфолейкоз // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева. – 2-е изд. – М., 1985. – Т. 1. – С. 273–290.

29. Воробьев А.И., Яхнина Е.И., Самойлова Р.С. Принципы дифференциальной диагностики зрелоклеточных лимфатических опухолей // Тер. архив. – 1995. – № 7. – С. 3–7.
30. «Старые» и «новые» опухоли лимфатической системы / А.И. Воробьев [и др.] // Тер. архив. – 2000. – № 7. – С. 9–13.
31. Воробьев А.И., Кременецкая А.М., Харазишвили Д.В. Опухоли лимфатической системы // Гематология и трансфузиология. – 2000. – № 9. – С. 3–14.
32. Лимфопролиферативные заболевания / А.И. Воробьев [и др.] // Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М., 2003. – Т. 2. – С. 40–184.
33. Воробьев И.А., Харазишвили Д.В. Опухоли лимфатической системы и принципы терапевтической целесообразности // Тер. архив. – 2003. – № 7. – С. 5–7.
34. Галстян Г.М., Городецкий В.М., Голтман Л.Н. Диагностика и структура поражения легких при острой дыхательной недостаточности у больных с депрессиями кроветворения // Тер. архив. – 2002. – № 4. – С. 25–35.
35. Спленэктомия при лимфопролиферативных заболеваниях у больных старших возрастных групп / В.С. Галузьяк [и др.] // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2005. – № 3. – С. 7–18.
36. Геращенко Е.В. Печеночная гемодинамика при хроническом лимфолейкозе : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 1999. – 22 с.
37. Геращенко Е.И. Клинико-микробиологические особенности острой пневмонии и алгоритм лечения: дис. ... канд. мед. наук. – Благовещенск, 2000. – 144 с.
38. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска нозокомиальных пневмоний в Амурской области / Н.Д. Гоборов [и др.] // Превентивные и информационные технологии, методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов. – Благовещенск, 2006. – С. 126–132.
39. Острая дыхательная недостаточность при гемобластозах: типы диффузных поражений легких / В.Г. Горелов [и др.] // Тер. архив. – 1995. – № 7. – С. 52–56.
40. Городецкий В.М. Осложнения противоопухолевой терапии // Гематология и трансфузиология. – 1998 – № 4. – С. 11–15.
41. Гриншпун Л.Д., Пивник А.В. Гериатрическая гематология. – Т. 1, 2. – М.: Медиум, 2011 – 2012.
42. Дагбашян С.С., Кочарян Р.Х., Казарян П.А. Легочные осложнения при гемобластозах // Новое в гематологии и трансфузиологии. – Киев, 2006. – Вып. 5. – С. 159–164.
43. Даштаянц Г.А. Хронический лимфолейкоз // Клиническая гематология. – 4-е изд., перераб. и доп. – Киев, 1978. – С. 137–148.

44. Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Непомнящих Г.И. Внутрибольничные пневмонии. – Москва : Издательство РАМН, 2003. – 288 с.
45. Дульцин М.С. Хронический лимфатический лейкоз // Лейкозы, этиология, патогенез, клиника, лечение / М.С. Дульцин, И.А. Кассирский, М.Ю. Раушенбах. – М., 1965. – С. 249–275.
46. Егорова Е.К., Сорокина О.М., Сперанская Л.Л. Нокардиоз легких у иммунокомпрометированных больных // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 4. – С. 39–42.
47. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Хронический лимфолейкоз: современные концепции этиологии, патогенеза и особенностей клинического течения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Том 7, №2. – с. 378 – 385.
48. Жуковский Л.И., Фринерман Е.А. Основы клинической реографии легких. – Ташкент, 1976. – 276 с.
49. Загоскина Т.П., Докшина И.А., Шардаков В.И. Эффективность применения флударабина, циклофосфана и митоксантрона в лечении хронического лимфолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 1. – С. 13–17.
50. Загоскина Т.П. Эффективность комбинации ритуксимаба, флударабина и циклофосфана при лечении хронического лимфолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2006. – № 6. – С. 12–16.
51. Иванюк М.Н., Бударин А.М., Яковлева Е.А. Особенности течения пневмонии у больных с миелодепрессией // Актуальные вопросы внутренней патологии : материалы конф. – Омск, 1998. – С. 161–163.
52. Илькович М.М., Кокосова А.Н., Новикова Л.Н. Поражения легких при болезнях крови // Руководство по пульмонологии / под ред. Н. В. Путаева, Г. Б. Федосеева. – СПб., 1984. – С. 373–376.
53. Канаев Н.Н. Методические вопросы функциональных исследований дыхания при неспецифических заболеваниях легких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1975. – 28 с.
54. Клясова Г.А. Профилактика и лечение инфекционных осложнений // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М., 2003. – Т. 2. – С. 210–230.
55. Клясова Г.А., Петрова Н.А., Галстян Г.М. Инвазивный аспергиллез у иммунокомпрометированных больных // Тер. архив. – 2003. – № 7. – С. 58–63.
56. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 1. – С. 11–18.
57. Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Галстян Г.М. Алгоритмы лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лимфомами, лейкозами и депрессиями кроветворения) // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 4. – С. 3–8.

58. Клясова Г.А. Антимикробная терапия // Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. – М., 2012. – С. 827 – 853.
59. Клясова Г.А. Протокол лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения // Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. – М., 2012. – С. 855 – 879.
60. Костенко И.М. Клиническое значение лимфоидной инфильтрации сердца, легких и плевры у больных хроническим лимфолейкозом : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 142 с.
61. Котляров П.М., Георгиади С.З. Рентгенодиагностика различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний // Мед. визуализация. – 2002. – № 3. – С. 4–11.
62. Котляров П.М., Георгиади С.З. Компьютерно-томографические признаки диффузных заболеваний легких // Пульмонология. – 2004. – № 3. – С. 103–107.
63. Краевский Н.А., Неменова Н.М., Хохлова Н.П. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза лейкозов. – М. : Медицина, 1965. – С. 194–206.
64. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Методические аспекты диагностики состояния микроциркуляции крови // Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М.: Медицина, 2005. – С. 9 – 135.
65. Клинико-эпидемиологические особенности гемобластозов в Амурской области / Ю.С. Ландышев [и др.] // Дальневост. мед. журн. – 1997. – № 3. – С. 31–35.
66. Ландышев Ю.С., Леншин А.В., Войцеховский В.В. Рентгенофункциональная диагностика легочных осложнений у больных хроническим лимфолейкозом // Пульмонология. – 2004. – № 6. – С. 34 – 40.
67. Эпидемиологические исследования хронического лимфолейкоза в Амурской области / Ю.С. Ландышев [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. – 51 – 54.
68. Леншин А.В. Клиническое обоснование методов этапной диагностики регионарной вентиляции легких при заболеваниях органов дыхания : дис. ... д-ра мед. наук. – Благовещенск, 2004. – 338 с.
69. Лиходий В.И., Потехин Н.П., Балдин Д. Г. Клинико-морфологические особенности пневмоний, осложняющих течение онкогематологических заболеваний // Клиническая медицина. – 2006. – № 7. – С. 51–53.
70. Мажарова О.А. Комплексная лучевая диагностика печеночного кровотока и функционального состояния диафрагмы у больных бронхиальной астмой при различных методах патогенетической терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Благовещенск, 1998. – 26 с.
71. Мамаев Н.Н., Рябов С.И. Гематология. – СПб. : СпецЛит, – 2008. – 543 с.

72. Мукминова С.Ф., Бакиров А.Б., Загидулин Ш.З. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных гемобластозами // Гематология и трансфузиология. – 2003. – № 2. – С. 18–20.
73. Назарова Е. Л. Особенности иммунных нарушений, их коррекция и прогнозирование клинического течения при хроническом лимфолейкозе : дис. ... канд. мед. наук. – Киров, 1997. – 156 с.
74. Ассоциированность иммуногенетических маркеров HLA, эритроцитарных и сывороточных систем крови при хроническом лимфолейкозе в армянской популяции / В. Н. Нерсисян [и др.] // Новое в гематологии и трансфузиологии. – Киев, 2005. – Вып. 3. – С. 93–98.
75. Никитин Е.А., Лорие Ю.Ю., Меликян А.Л. Факторы неблагоприятного прогноза у больных В – клеточным хроническим лимфолейкозом: ретросп. анализ 206 случаев // Тер. архив. – 2003. – № 7. – С. 38–47.
76. Никитин Е.А. Выбор терапии у пожилых больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. – 2007. – № 1. – С. 1–5.
77. Никитин Е.А. Протокол лечения хронического лимфолейкоза: дифференцированная терапия в зависимости от возраста и коморбидности больных // Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. – М., 2012. – С. 469 – 496.
78. Осечинский О.В. Эпидемиология гемобластозов // Клиническая онкогематология. Издание второе переработанное и дополненное. Под ред. М.А. Волковой. – М.: «Медицина», – 2007. – С. 258 – 298.
79. Османов Д.Ш., Тупицин Н.Н., Кондратьева Т.Т. Синдром Рихтера // Клиническая онкогематология. Издание второе переработанное и дополненное. / под ред. М. А. Волковой. – М., 2007. – С. 813 – 818.
80. Пат. 2140768 Российская Федерация. Способ определения толщины и экскурсии диафрагмы с помощью ультразвукового сканирования для диагностики утомления диафрагмальной мышцы / Сивякова О.Н., Мажарова О.А.; заявитель и патентообладатель Амурская государственная медицинская академия. – № 96113301/14; заявл. 04.07.1996; опубл. 10.11.1999, Бюл. № 31 (II ч) – С. 247.
81. Пат. 2281684 Российская Федерация. Способ диагностики микроциркуляторных расстройств в слизистой оболочке бронхов у больных бронхиальной астмой / Ландышев Ю.С., Красавина Н.П., Кравец Е.С., Ткачева С.И., Каленбет Л.И., Ким Гын Ен; заявитель и патентообладатель Амурская государственная медицинская академия. – № 2005117772/14; заявл. 08. 06. 2005.; опубл. 20. 08. 2006, Бюл. № 23 (II ч) – С. 4.
82. Птушкин В.В., Багирова Н.С., Волкова М.А. Лечение инфекций у больных с нейтропенией [Обзор литературы с привлечением собственных данных] // Тер. архив. – 1998. – № 7. – С. 83–87.
83. Птушкин В.В., Волкова М.А. Современные возможности лечения фебрильной нейтропении / В. В. Птушкин, // Рус. мед. журн. – 1998. – № 22. – С. 1439–1446.

84. Рабкин И.Х., Акпербеков А.А. Рентгенодиагностика заболеваний и повреждений диафрагмы // М.: Медицина, 1973 – с. 5 – 34.
85. Рукавицин О.А., Поп В.П. Хронические лейкозы – М. : БИНОМ, 2004. – 240 с.
86. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством И.В. Поддубной, В.Г. Савченко М.: Медиа Медика, 2013. – 104 с.
87. Сивякова О.Н. Функциональное состояние диафрагмы и особенности зональной вентиляции легких у больных хроническим обструктивным бронхитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Благовещенск, 1997. – 21 с.
88. Соколов А.Н., Г.М. Галстян, В.Г. Савченко Гематологические заболевания // Респираторная медицина : рук. для врачей / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т.2. – С. 605 – 619.
89. Струков А.И. Микроциркуляция и воспаление : обзор литературы // Арх. патологии. – 1983. – Т. 45, вып. 9. – С. 73–76.
90. Терновой С.К. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в гематологии // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М., 2002. – Т. 1. – С. 81–88
91. Хронический лимфолейкоз / Ф.Э. Файнштейн [и др.] // Болезни системы крови. – Ташкент, 1987. – С. 248–272.
92. Харaziшвили Д.В., Воробьев И.А. Лечение новообразований лимфатической системы: прогностические факторы или кинетика опухолевого роста // Тер. архив. – 2003. – № 7. – С. 24–29.
93. Чеботкевич В.Н., Абдулкадыров К.М., Кайтаджан Е.М. Диагностика инфекционных осложнений у больных лейкозами и реципиентами костного мозга : пособие для врачей. – СПб., 1996. – 39 с.
94. Чеботкевич В.Н., Кайтаджан Е.М., Бессмельцев С.С. Одиннадцатилетний опыт изучения возбудителей бактериемий и их чувствительности к антибиотикам у онкогематологических больных // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии : материалы Рос. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию Рос. науч.-исслед. ин-та гематологии и трансфузиологии. – СПб., 2002. – С. 74–81.
95. Черейская Н.К. Поражения легких при заболеваниях различных органов и систем. Гемобластозы // Болезни органов дыхания : рук. для врачей / под ред. Н.Р. Палеева. – М., 1990. – Т. 4. – С. 449–453.
96. Черных Е.Р. Регуляторные факторы В-клеточной природы в патогенезе иммунодепрессии и опухолевой прогрессии при хроническом лимфолейкозе : дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1997. – 250 с.
97. Чучалин А.Г., Синопальников А. И., Чернеховская Н. Е. Пневмония. – М. : Экономика и информатика, 2002. – 479 с.
98. Bannerji R., Kitada S., Flinn I.W. Apoptotic regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukemia // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 1466–1471.

99. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations // *Chest*. – 1995. – Vol. 108, N 2. – P. 43–52.
100. 5-Year Survival in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in a Randomized, Phase III Trial of Fludarabine Plus Cyclophosphamide With or Without Oblimersen / J. C. Barrientos, R. R. Furman, J. Leonard [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. - № 27 (31). – P. 2008-2012.
101. Update on a phase I study of the selective PI3K δ inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab and/or bendamustine in patients with relapsed or refractory CLL / J. C. Barrientos, R. R. Furman, J. Leonard [et al.] // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Abstracts*. – 2013. - № 31 (suppl). - Abstract 7017.
102. Barnaud G., Deschamps C., Manceron V. Brain abscess caused by *Nocardia cyriacigeorgia* in patient with human immunodeficiency virus infection // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 158–164.
103. Batata A., Shen B. Immunophenotyping of subtypes of B-chronic (mature) Lymphoid leukemia. A study of 242 cases // *Cancer*. – 1992. – Vol. 1570, N 10, Nov. – P. 2436–2443.
104. Bennet J. M., Auquer A., Dighiero G. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariant survival analysis // *Cancer*. – 1981. – N 48. – P. 198–206.
105. Bennet, J. M. The use of CHOP in the treatment of CLL // *Brit. J. Haematol.* – 1990. – Vol. 74, N 4. – P. 546–549.
106. Brinkman K., van Dongen J.J.M., van Lom K. Induction of clinical remission in large granular lymphocyte leukemia with cyclosporin A, monitored by use of immunophenotyping with Vbeta antibodies // *Leukemia*. 1998. Vol. 12. P.150.
107. Predictors of Improved Progression-Free Survival After Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia / J. R. Brown, H. T. Kim, S. Li [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2006. - № 12. – P. 1056–1064.
108. The BTK inhibitor ibrutinib (PCI-32765) in combination with rituximab is well tolerated and displays profound activity in high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients / J. A. Burger, M. J. Keating, W.G. Wierda [et al.] // *ASH Annual Meeting Abstracts*. – 2012. - № 120 (21). – P. 187.
109. Byrd J.C., Peterson B.L., Morriton V.L. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytik leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712) // *Blood*. – 2003. – N 101. – P. 6–14.
110. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011/ J. C. Byrd, K. Rai, B. L. Peterson [et al.] // *Blood*. – 2005. - № 105 (1). – P. 49 - 53.

111. Fludarabine followed by alemtuzumab consolidation for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final report of Cancer and Leukemia Group B study 19901 / J. C. Byrd, B. L. Peterson, K. R. Rai [et al.] // *Leukemia and Lymphoma*. – 2009. - № 50. – P. 1589 - 1596.
112. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia / J. C. Byrd, R. R. Furman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. - № 369. P. 32–42.
113. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 (P) in treatment-naive (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients (pts): interim results of a phase Ib/II study / J. C. Byrd, R. R. Furman, S. E. Coutre [et al.] // *ASCO Meeting Abstracts*. – 2012. - № 30, Suppl 15. – P. 6507.
114. Immunologic study of lymphoproliferative diseases / M.E. Cabrera [et al.] // *Rev. Med. Chil.* – 1992. – Vol. 120, N 7. – P. 772–777.
115. Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy / S. Cang, N. Mukhi, K. Wang [et al.] // *J. Hematol. Oncol.* – 2012. - № 5. – P. 64.
116. Catovsky D., Foa R. The lymphoid leukaemias. – London, 1990.
117. Catovsky D. Chronic lymphoproliferative disorders // *Curr. Opin. Oncol.* – 1995. – Vol. 7, N 1, Jan. – P. 3–11.
118. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial / D. Catovsky, S. Richards, E. Matutes [et al.] // *Lancet*. – 2007. - № 370 (9583). – P. 230–239.
119. Cheson B.D., Bennet J.M., M. Grever National Cancer Institute – sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment // *Blood*. – 1996. – Vol. 87, N 12. – P. 4990–4997.
120. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. B. Coiffier, S. Lefebvre, L. M. Pedersen [et al.] // *Blood*. – 2008. - № 111 (3). – P. 1094 - 1100.
121. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1–2 study / B. Coiffier, S. Lefebvre, L. M. Pedersen [et al.] // *Blood*. – 2008. - № 111 (3). – P. 1094–1100.
122. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: ready for prime time? / J. Delgado, D. W. Milligan, P. Dreger [et al.] // *Blood*. – 2009. - № 114. - P. 2581–2588.
123. Dennie, T. W. Bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma / T. W. Dennie, J. M. Kolesar // *Clin. Ther.* – 2009. - № 31, Pt. 2. – P. 2290 - 2311.
124. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD re-

sults of the German CLL Study Group CLL3X trial / P. Dreger, H. Döhner, M. Ritgen [et al.] // *Blood*. – 2010. - № 116 (14). – P. 2438–2447.

125. Devald G.W., Brockman S.R., Paternosten S.F. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukemia // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 287–295.

126. Results of alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a British Society of Blood and Marrow Transplantation Study / J. Delgado, K. Thomson, N. Russell [et al.] // *Blood*. – 2006. - № 107. – P. 1724 – 1730.

127. Di Gaetano N., Gitteria E., Nota R. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab in vivo // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – P. 1581–1587.

128. FCR vs autologous stem cell transplantation as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: A comparison of two prospective studies of the GCLLSG [abstract] / P. Drager, R. Bush, S. Stilgenbauer [et al.] // *Ann. Oncol.*, 2011, in press.

129. Dreger P., Brand R., Hansz J. Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 17. – P. 841–848.

130. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: A population-matched analysis / P. Dreger, R. Brand, D. Milligan [et al.] // *Leukemia*. – 2005. - № 19. – P. 1029–1033.

131. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus / P. Dreger, P. Corradini, E. Kimby [et al.] // *Leukemia*. – 2007. - № 21 (1). – P. 12–17.

132. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: The EBMT transplant consensus / P. Dreger, P. Corradini, E. Kimby [et al.] // *Leukemia*. – 2007. - № 21. – P. 12–17.

133. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: The EBMT transplant consensus / P. Dreger, P. Corradini, E. Kimby [et al.] // *Leukemia*. – 2007. - № 21. – P. 12–17.

134. Eichhorst B.F., Bush R., Hopfinger G. German CLL Study Group. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, N 3. – P. 885–891.

135. Elter T., Borchmann P., Reiser M. Development of a new, four-weekly schedule (FluCam) with concomitant application of Campath-1H and fludarabine in patients with relapsed/refractory CLL // *Blood*. – 2003. – Vol. 22. – P. 580.

136. Elter T., Borchmann P., Schulz H. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-

cell chronic lymphocytik leukemia: results of a phase II trial // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1–8.

137. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia / B. F. Eichhorst , R. Busch , S. Stilgenbauer [et al.] // *Blood.* – 2009. - № 114. – P. 3382 - 3391.

138. Fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone plus rituximab (FCM-R) in frontline CLL <70 Years / S. Faderl, W. Wierda, S. O'Brien [et al.] // *Leukemia Research.* – 2010. - № 34. – P. 284 - 288.

139. Ferrajoly A.D., Thomas M. A. Albitar Alemtuzumab for minimal residual disease in CLL // *Blood.* – 2003. – Vol. 22. – P. 569.

140. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia / B. F. Eichhorst , R. Busch , S. Stilgenbauer [et al.] // *Blood.* – 2009. - № 114. – P. 3382–3391.

141. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) / K. Fischer, P. Cramer, S. Stilgenbauer [et al.] // *Blood.* – 2009. - № 114. – P. 205.

142. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group / K. Fischer, P. Cramer, R. Busch [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2012. - № 30. – P. 3209 – 3216.

143. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997 / I. W. Flinn, D. S. Neuberg, M. R. Grever [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. - № 25 (7). – P. 793 - 798.

144. Chemoimmunotherapy With Low-Dose Fludarabine and Cyclophosphamide and High Dose Rituximab in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia / K. A. Foon, M. Boyiadzis, S. R. Land [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. - № 27 (4). – P. 498–503.

145. The electronic Cumulative Illness Rating Scale: a reliable and valid tool to assess multi-morbidity in primary care / M. Fortin, K. Steenbakkers, C. Hudon [et al.] // *J. Eval. Clin. Pract.* – 2011. - № 17 (6). – P. 1089 - 1093.

146. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. / V. Goede, K. Fischer, R. Busch [et al.] // *Leukemia.* – 2013. - № 27 (5). – P. 1172 – 1174.

147. Gribben, J. G. Update on Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia / J. G. Gribben, S. O'Brien // *J Clin Oncol.* – 2011. - № 29 (5). – P. 544–550.

148. Hainsworth J.D., Litchy S., Barton J.H. Singleagent rituximab as a fist-line and maintenance treatment for patient with chronic lymphocytic leuke-

mia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1746–1751.

149. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial / M. Hallek, K. Fischer, G. Fingerle-Rowson [et al.] // *Lancet.* - 2010. - № 376. – P. 1164 - 1174.

150. Hallek M., et al. ICML 2013. Abstract 056 Goede V, et al. EHA 2013:S567.

151. Hedenus M., Adriansson M., San Miguel J. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, doubleblinding, placebo-controlled study // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 122, N 3. – P. 394–403.

152. Preliminary phase III efficacy and safety of alemtuzumab vs chlorambucil as front-line therapy for patients with progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL) / P. Hillmen, A. Skotnicki, T. Robak [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. - № 24 (Suppl). – P. 339, Abstract 6511.

153. Hillmen, P. Fludarabine plus cyclophosphamide combination: a new standard for first-line therapy in chronic lymphocytic leukaemia / P. Hillmen // *Hematology Meeting Reports.* -2007. - № 1(5). – P. 12–17.

154. Rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): final response analysis of an open-label phase II study / P. Hillmen, J. G. Gribben, G. A. Follows [et al.] // *Program and abstracts of the 2010 ASH Annual Meeting, December 4–7.* – 2010. - Orlando, Florida, U.S. . - Abstract 697 (oral).

155. International workshop on CLL. Chronic lymphocytic leukaemia: proposals for a revised prognostic staging system // *British Journal of Haematology.* – 1981. – Vol. 48. – P. 365–367.

156. International workshop on Chronic lymphocytic leukaemia // *Ann. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 110. – P. 236–237.

157. Kalaycio, O. G. N. M. Monotherapy with Subcutaneous (SC) Injections of Low Doses of Humanized Anti-CD20 Veltuzumab Is Active in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / O. G. Kalaycio, R. Elstrom, C. Farber, H. Horne // *Blood.* – 2012. - № 120.

158. Kalil N., Cheson B.D. Management of Chronic lymphocyte leukemia // *Drugs Aging.* – 2000. – Vol. 16. – P. 9–27.

159. Chronic Lymphocytic Leukemia / D.P. Kantoyiannis [et al.] // ed. B. D. Cheson. – N.Y. : M. Dekker, 1993.– P. 399–412.

160. Keating M.J. Chronic lymphoproliferative disorders: chronic lymphocytic leukemia and hairy-cell leukemia // *Curr. Opin. Oncol.* – 1993. – Vol. 5, N 1. – P. 35–41.

161. Keating M.J., Manshour T., O'Brien S. A high proportion of true complete remission can be obtained with a fludarabine, cyclophosphamide, rituximab combination (RFC) in chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2003. – Vol. 22. – P. 569.

162. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4079–4088.

163. Long term outcome following treatment failure of FCR chemoimmunotherapy as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia / M. J. Keating, W. G. Wierda, C. S. Tam [et al.] // *Drug Discovery.* – 2009. - № 114. – P. - 2381.

164. Keats J.J., Reiman T., Maxwell C.A. In multiple myeloma, t (4; 14) (p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression // *Blood.* – 2003. – P. – 1520 – 1529.

165. Khouri I.F., Munsell M., Yajzi S. Comparable survival for nonablative and ablative allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: the case for early intervention // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – P. 205a.

166. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naïve patients with B-cell chronic lymphocytic Leukemia (BCLL): results of an international phase III study / W. U. Knauf [et al.] // *J. Cancer Res.* – 2009. - № 27 (26). – P. 4378-4384.

167. Bendamustine induces higher remission rates, prolongs progression free survival as well as time to next treatment, and improves overall survival for patients in complete remission without compromising quality of life when compared to chlorambucil in first line treatment of chronic lymphocytic leukemia / W. U. Knauf, T. Lissitchkov, A. Aldaoud [et al.] // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* - 2010. - № 116. – P. 2449.

168. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial / W. U. Knauf, T. Lissitchkov, A. Aldaoud [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2012. - № 159. – P. 67–77.

169. Knospe, W. H. Bi-weekly chlorambucil treatment of CLL / W. H. Knospe, V. Loeb, C. M. Huguley // *Cancer.* - 1974. - № 33. – P. 555.

170. Langerak A.W., Wolvers-Tettero I.L.M., van den Beemd M.W.M. Immunophenotypic and immunogenotypic characteristics of TCRgd+ T cell acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia.* 1999. Vol. 13. P. 206.

171. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents / L. M. Leoni, B. Bailey, J. Reifert [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2008. - № 14. – P. 309 - 317.

172. Lepage M., Chevret S., Casin B. Randomized comparison of fludarabine, CAP and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients // *Blood.* – 2001. – Vol. 98, N 8. – P. 2319–2325.

173. Linet M. S., Blattner W.A. Chronic Lymphocyte Leukemia // *Switz.,* 1988. – P. 11–15.

174. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe 2009 / P. Ljungman, M. Bregni, M. Brune [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2010/ - № 45. – P. 219–234.
175. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Definitions and current practice in Europe / P. Ljungman, A. Urbano-Ispizua, M. Cavazzana-Calvo [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2006. - № 37. – P. 439 – 449.
176. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) / J. Lundin, E. Kimby, M. Björkholm [et al.] // *Blood.* – 2002. - № 100 (3). – P. 768 - 773.
177. Autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukaemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses. Results of the MRC Pilot Study / D. W. Milligan, S. Fernandes, R. Dasgupta [et al.] // *Blood.* – 2005. - № 105. – P. 397 - 404.
178. The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry / M. Michallet, M. Sobh, D. Milligan [et al.] // *Leukemia.* – 2010. - № 24. – P. 1725–1731.
179. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation / M. Michallet, P. Dreger, L. Sutton [et al.] // *Blood.* - 2011. - № 117 (5). – P. 1516 – 1521.
180. Montserrat E. Chronic lymphoproliferative disorders // *Curr. Opin. Oncol.* – 1997. – Vol. 1. – P. 34–41.
181. Muller N.L., Chiles C., Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis-correlation CT with radiographic and functional findings // *Radiology.* – 1990. – Vol. 175. – P. 535–539.
182. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity / E. Mössner, P. Brünker, S. Moser [et al.] // *Blood.* – 2010. - № 115 (22). – P. 4393 - 4402.
183. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia / S. M. O'Brien, H. M. Kantarjian, J. Cortes [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. - № 19. – P. 1414 - 1420.
184. Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1H as first line treatment in chronic lymphocytic leukemia / A. Osterberg, A. S. Fassas, A. Anagnosopoulos [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1996. - № 93. – P. 151–153.
185. The EBMT activity survey: 1990-2010 / J. R. Passweg, H. Baldomero, A. Gratwohl [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. - № 47 (7). – P. 906–923.
186. Alemtuzumab in Combination With Methylprednisolone Is a Highly Effective Induction Regimen for Patients With Chronic Lymphocytic Leuke-

mia and Deletion of TP53: Final Results of the National Cancer Research Institute CLL206 Trial / A. R. Pettitt, R. Jackson, S. Carruthers [et al.] // *J. Clin. Oncol.*, - 2011. - № 30. - P. 1647–1655.

187. Polizzotto M.N., Tam C.S., Milner A. The influence of increasing age on the deliverability and toxicity of fludarabine-based combination chemotherapy regimen in patients with indolent lymphoproliferative disorders // *Cancer*. - 2006. - Vol. 107, N 5, Aug. 15. - P. 773–780.

188. Rai K.R., Savitsky A., Crenkite E.P. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. - 1975. - Vol. 46. - P. 219–234.

189. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia / K. R. Rai, B. L. Peterson, F. R. Appelbaum [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - № 343. - P. 1750–1757.

190. Incidence of genomic aberrations and associated efficacy from a phase III study alemtuzumab vs. chlorambucil as first line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) / T. Robak, A. Dmosynska, R. Fetni [et al.] // *Blood*. - 2006. - № 108. - P. 593a, Abstract 2092.

191. Rollins S D., Colby T.V. Lung biopsy in chronic lymphocytic leukemia // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 1988. - Vol. 112, N 6, Jun. - P. 607–611.

192. Rome L., Murali G., M. Lippmann Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia // *Med. Clin. Am.* - 2001. - N 85. - P. 1511–1530.

193. Saubolle M.A., Saubolle M.A., Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience // *J. Clin. Microbiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 4497–4501.

194. Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stemcell transplantation: The Cooperative German Transplant Study Group / J. Schetelig, C. Thiede, M. Bornhauser [et al.] // *Clin. Oncol.* - 2003. - № 21. - P. 2747–2753.

195. Schulz H., Rehwald U. Phase 2 study of combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. - 2002. - Vol. 10. - P. 3115–3120.

196. Schulz H., Wendtner C.M., Bergmann M. Fludarabine combination therapy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia // *Clin. Lymphoma*. - 2002. - Vol. 3. - P. 26–35.

197. Schwaenen C., Nessling M., Wessendorf S. Automated array-based genomic profiling in chronic lymphocytic leukemia: Development of a clinical tool and discovery of recurrent genomic alterations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 2003. - Vol. 101. - P. 1039–1044.

198. Slungaard A., Smith M.J. Serum immunoglobulin levels in chronic lymphatic leukemia // *Scand. J. Haematol.* - 1974. - Vol. 12, N 2. - P. 112–116.

199. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after non-myeloablative conditioning / M. L. Sorrow, B. E. Storer, M. Brenda [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2008. - № 26. - P. 4912–4920.

200. Purine antagonists for chronic lymphocytic leukaemia / M. Steurer, G. Pall, S. Richards [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. - 2006 (DOI:10.1002/14651858. CD004270).
201. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia / C. S. Tam, S. O'Brien, W. Wierda [et al.] // *Blood*. – 2008. - № 112 (4). – P. 975 - 980.
202. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas / J. L. Teeling, R. R. French, M. S. Cragg [et al.] // *Blood*. – 2004. - № 104 (6). – P. 1793 – 1800.
203. T-cell chronic lymphocytic leukaemia with pulmonary involvement and relapsing BOOP / E. Vaiman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14, N 2. – P. 471–475.
204. Van Dongen J.J.M., van den Beemd M.W.M., Schellekens M. Analysis of malignant T cells with the Vb antibody panel // *Immunologist*. 1996. Vol. 4. P. 37.
205. Vasconcelos Y., Davy F., Levy V. Binet's staging system and VH genes are independent but complementary prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3928– 3932.
206. Wierda W., S. O'Brien, S. Wen Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4070–4078.
207. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia / W. G. Wierda, T. J. Kipps, J. Mayer, [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2010. - № 28 (10). – P. 1749 - 1755.
208. Ofatumumab combined with fludarabine and cyclophosphamide (O-FC) shows high activity in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results from a randomized, multicenter, international, two-dose, parallel group, Phase II trial / W. G. Wierda, T. J. Kipps, J. Durig [et al.] // *Blood*. – 2009. - № 114 (22). – P. 207.
209. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase II international study / W. G. Wierda, S. Padmanabhan, G. W. Chan [et al.] // *Blood*. - 2011. - № 118. – P. 5126 - 5129.
210. Wu M. Novel agents for chronic lymphocytic leukemia / M. Wu, A. Akinleye, X. J. Zhu // *Hematol. Oncol.* – 2013. - № 6. P. 36.
211. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy / T. Zenz, J. G. Gribben, M. Hallek [et al.] // *Blood*. – 2012. - № 119. – P. 4101–4107.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Войцеховский Валерий Владимирович. Доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России. Автор более 100 публикаций, в том числе 8 монографий.

Заболотских Татьяна Владимировна. Ректор ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. Отличник здравоохранения. Заслуженный врач Российской Федерации. Автор более 200 научных работ.

Целуйко Сергей Семенович. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии и биологии, руководитель Центральной научно-исследовательской лаборатории, проректор по научной работе ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России. Почетный работник высшего профессионального образования. Автор более 350 научных работ, в том числе 17 монографий, 20 изобретений. Под его руководством выполнено 5 докторских и 17 кандидатских диссертаций.

Ландышев Юрий Сергеевич. Доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации. Автор свыше 600 печатных работ, в том числе 30 монографий, 15 изобретений. Под руководством Ю.С. Ландышева выполнено 12 докторских и 75 кандидатских диссертаций.

Григоренко Алексей Александрович. Доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации. Автор свыше 300 печатных работ, в том числе 15 монографий, 12 изобретений. Под руководством А.А. Григоренко выполнено 5 докторских и 14 кандидатских диссертаций.