

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Д.В. Кравченко, А.И. Свирновский

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ:
клиника, диагностика, лечение

Практическое пособие для врачей

Гомель
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

2017

Рецензенты:

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней
УО «Гомельский государственный медицинский университет»

доктор мед. наук, доцент А.Л. Калинин

Заведующий кафедрой детской онкологии и гематологии ГУО «Белорусская
медицинская академия последипломного образования»

доктор мед. наук, доцент Н.Н. Климкович

Рекомендовано к изданию решением учёного совета

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» от 19.09.2017г. протокол №

Кравченко, Д.В.

Хронический лимфоцитарный лейкоз: клиника, диагностика, лечение /
Д.В. Кравченко, А.И. Свирновский. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2017. – 117
с.

Практическое пособие для врачей посвящено одному из наиболее распространенных гемобластозов – хроническому лимфоцитарному лейкозу. Представлены современные данные об этиологии и патогенезе, клинических проявлениях и методах диагностики данного заболевания. Изложены классификации, системы стадирования и прогноза, а также описаны основные принципы и схемы лечения согласно международным рекомендациям по хроническому лимфолейкозу. Пособие предназначено для врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-онкологов и врачей-гематологов.

© Кравченко Д.В., Свирновский А.И., 2017

© ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	
ЛИМФАДЕНОПАТИЙ (ЛАП).....	7
1.1. Определение понятия ЛАП.....	7
1.2. Классификация лимфаденопатий	8
1.3. Диагностический поиск при лимфаденопатии.....	10
1.3.1. Алгоритм добиопсийной диагностики при локальной и регионарной ЛАП.....	11
1.3.2. Алгоритм добиопсийной диагностики при генерализованной ЛАП.....	16
1.4. Особенности диагностики и ведения пациентов с ЛАП.....	17
1.5. Послебиопсийная диагностика неопухолевых ЛАП.....	21
ГЛАВА 2. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ)....	25
2.1. Историческая справка.....	25
2.2. Распространенность ХЛЛ.....	27
2.3. Этиология и патогенез.....	28
2.4. Клинические проявления	33
2.5. Диагностика ХЛЛ.....	37
2.6. Стадирование и прогноз при ХЛЛ.....	45
2.7. Определение чувствительности опухолевых лимфоцитов к химиопрепаратам (МТТ-тест).....	55
2.8. Дифференциальный диагноз.....	62
ГЛАВА 3. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА.....	69
3.1. Общие принципы лечения.....	69
3.2. Лечение молодых пациентов.....	71
3.3. Лечение пожилых пациентов.....	78

3.4. Лечение пациентов старческого возраста.....	79
3.5. Терапия ХЛЛ второй и последующих линий.....	79
3.6. Оценка эффективности лечения.....	84
3.7. Общая сопроводительная терапия.....	87
ГЛАВА 4. ОСЛОЖНЕНИЯ ХЛЛ и МЕТОДЫ их ЛЕЧЕНИЯ.....	89
4.1. Аутоиммунные осложнения.....	89
4.2. Инфекционные осложнения.....	93
4.3. Синдром лизиса опухоли.....	95
4.4. Синдром Рихтера.....	97
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	100
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	105
ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....	106
ПРИЛОЖЕНИЕ 5.....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ 6.....	111
ЛИТЕРАТУРА	115

Список сокращений

- АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- АллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- БПВ – беспрогрессивная выживаемость
- ГКС – глюкокортикостероиды
- Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- КТ – компьютерная томография
- КМ – костный мозг
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания
- МРТ – магниторезонансная томография
- МОБ – минимальная остаточная болезнь
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- ОВ – общая выживаемость
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ПР – полная ремиссия
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- УЗИ – ультразвуковое исследование;
- ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз
- ЧР – частичная ремиссия
- IgVH – вариабельный регион тяжелых цепей иммуноглобулинов
(immunoglobulin variable region heavy chain)
- IPI – международный прогностический индекс (International prognostic index)
- FISH – флуоресцентная in situ гибридизация (fluorescence in situ hybridization)

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфоцитарный лейкоз – это лимфопролиферативное опухолевое заболевание кроветворной ткани, субстратом которого являются морфологически зрелые малые В-лимфоциты с характерным иммунофенотипом. При этом опухолевые лимфоциты функционально малоактивны и не способны к полноценному иммунному ответу.

Данный лейкоз является самым частым видом лейкоза у взрослых, достигая 30% в странах Европы и Северной Америки, а среди лиц старше 65 лет – до 40%. Частота его по Европейскому региону составляет 4,1 случая на 100000 населения в год, в США и России – 4,5 на 100000, в Беларуси – 4,8 на 100000 населения.

Хронический лимфолейкоз часто проявляется увеличением различных групп лимфоузлов, что требует дифференциальной диагностики с лимфаденопатиями иного происхождения. Данная тактика позволяет своевременно дифференцировать правильный диагноз и начать соответствующую терапию. При подтверждении диагноза «хронический лимфолейкоз» темпы его развития, скорость увеличения количества лимфоцитов, размеров лимфоузлов и селезенки могут колебаться в широких пределах. Так, у некоторых пациентов болезнь неуклонно прогрессирует, несмотря на проводимое лечение; у других признаки заболевания на протяжении многих лет остаются стабильными и минимально выраженными, даже без лечения.

Таким образом, хронический лимфолейкоз требует индивидуального подхода к каждому пациенту с учетом прогностических факторов, а знание врачами особенностей течения заболевания, его диагностики и принципов лечения создает преемственность между всеми звеньями цепи системы здравоохранения, что предполагает к своевременному выявлению хронического лимфолейкоза и улучшению результатов терапии.

ГЛАВА 1

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФАДЕНОПАТИЙ

1.1. Определение понятия лимфаденопатии

Лимфаденопатия (ЛАП) – это увеличение лимфатических узлов любой природы. Данное понятие имеет обобщающий характер и используется при обсуждении дифференциального диагноза или для обозначения случаев, когда диагноз ввиду различных причин так и не был установлен.

Проблема дифференциального диагноза лимфаденопатий имеет большое значение для врачей многих специальностей, включая терапевтов, гематологов, онкологов, педиатров, хирургов, инфекционистов и других. К кому обратится пациент с увеличенными лимфатическими узлами – вопрос случая, особенно если учесть, что к увеличению лимфатических узлов приводит множество причин. Однако в большинстве случаев врач общей практики участвует в процессе диагностического поиска только на первых этапах обследования пациента и вскоре направляет его к специалисту, чаще гематологу или онкологу. Задача гематолога и любого врача, обследующего пациента с ЛАП, – поставить нозологический диагноз. Если врач придерживается позиции только «исключить свое», он обречен на частые ошибки. При таком подходе резко сужается диагностический кругозор. Приступая к диагностическому поиску, нужно быть готовым к любому заболеванию.

Основная проблема диагностики ЛАП состоит, прежде всего, в сходстве клинической картины опухолевых и неопухолевых лимфаденопатий. Лимфадениты и реактивные гиперплазии лимфоузлов являются важной составляющей синдрома ЛАП и занимают большое место в работе гематолога и онколога.

По данным многих авторов при локальной ЛАП соотношение «опухоль/не опухоль» составляет примерно 1/1, при генерализованной ЛАП у 90% больных выявляется опухоль и только у 10% – неопухолевая

лимфаденопатия. В 10% случаев с исходным диагнозом «неопухолевая лимфаденопатия» при повторной биопсии диагностируются опухоли или неклассифицируемая редкая патология. Нередко разграничить лимфатическую опухоль и реактивный процесс не удастся. Это особенно касается диагностически трудных случаев, пограничных состояний, атипично протекающих лимфопролиферативных процессов. Диагноз в таких случаях устанавливается только в процессе наблюдения и дополнительного обследования.

1.2. Классификация лимфаденопатий

Важное первостепенное значение имеет разделение лимфаденопатий на *локальные* и *генерализованные*. При неопухолевых ЛАП можно также выделить понятие «*регионарная лимфаденопатия*», то есть увеличение одной или нескольких смежных групп лимфатических узлов при наличии фиксированного очага проникновения инфекции.

Локальная лимфаденопатия – это увеличение только одной группы лимфатических узлов. Под *генерализованной лимфаденопатией* понимается увеличение лимфатических узлов в двух или более непересекающихся зонах. Например, увеличение лимфатических узлов в шейной и подмышечной области с одной стороны при наличии очага на руке будет регионарной лимфаденопатией. То же самое касается увеличения шейных лимфатических узлов с двух сторон у больного с тонзиллитом или увеличения подколенных и паховых лимфатических узлов при инфекции стопы. В связи с этим важно осмотреть больного и тщательно изучить области, прилегающие к увеличенным лимфатическим узлам.

Исходя из природы увеличения лимфатических узлов, выделяют *опухолевые* и *неопухолевые* формы ЛАП. По давности процесса ЛАП можно разделить на *непродолжительные* (менее 2 месяцев) и *затяжные* (более 2 месяцев), по течению – на *острые*, *хронические* и *рецидивирующие*.

В случае обнаружения увеличенных лимфатических узлов необходимо отметить следующие их характеристики: размер, болезненность, консистенция, спаянность, локализация.

Размер. Вопрос нормы применительно к лимфатическим узлам имеет относительное значение: нормальные размеры и локализация зависят от возраста, географического региона, профессии и других факторов. Пальпируемые лимфатические узлы чаще выявляются у детей и подростков, чем у взрослых, поскольку в детском возрасте происходят многочисленные контакты с новыми инфекционными агентами. У взрослых лимфатические узлы размером до 1,0 – 1,5 см считаются нормальными.

Болезненность. Болевой синдром обычно возникает вследствие воспалительного процесса, но он может быть вызван кровоизлиянием в ткань лимфатического узла и некрозом. Наличие или отсутствие болезненности совершенно не исключает опухолевого процесса.

Консистенция. Каменная плотность лимфатического узла – признак рака, метастазировавшего в лимфоузел. Плотные лимфатические узлы характерны для лимфатических опухолей. Более мягкие лимфатические узлы – признак инфекционного, воспалительного процесса. В лимфатических узлах с нагноением может выявляться флюктуация.

Спаянность. К спаянности могут приводить как неопухолевые процессы (туберкулез, саркоидоз, паховая лимфогранулема), так и опухоли.

Локализация. Увеличение лимфатических узлов в некоторых областях поражения чаще всего связано с определенными заболеваниями.

Однако основное правило, которым следует руководствоваться при диагностике опухолевых и неопухолевых лимфаденопатий и в решении вопроса о диагностической биопсии, состоит в том, что возраст больного, размер и локализация лимфатического узла не имеют решающего дифференциально-диагностического значения у конкретного больного.

Увеличение лимфатического узла, обусловленное воспалительной реакцией непосредственно в ткани узла, называется *лимфаденитом*.

Воспалительная реакция при этом вызвана тем, что возбудитель или иные субстанции попадают непосредственно в лимфатический узел. Характер воспаления и гистологических изменений в лимфатическом узле может быть разным.

Увеличение лимфатических узлов до/без биопсии можно трактовать как *лимфаденит* в следующих случаях:

- четкая ассоциация увеличенных лимфатических узлов с первичным очагом;
- наличие отчетливых признаков локального воспаления: покраснение кожи над лимфатическим узлом, спаянность лимфатического узла с кожей или подкожной клетчаткой, флюктуация, образование свища;
- увеличение лимфатических узлов в контексте инфекционного заболевания, сопровождающегося лимфаденитами, когда диагноз установлен исходя из других доминирующих признаков.

Однако увеличение лимфатического узла, обусловленное иммунной реакцией на удаленный очаг инфекции, генерализованную инфекцию или аутоиммунный процесс, необходимо трактовать как *«реактивная гиперплазия лимфатического узла»*. Клинически, до биопсии, провести границу между лимфаденитом и реактивной гиперплазией лимфатического узла невозможно у большинства пациентов.

1.3. Диагностический поиск при лимфаденопатии

При первичном осмотре необходимо установить локальную или генерализованную лимфаденопатию.

Биопсия по показаниям может быть выполнена на любом этапе диагностического поиска. При этом биопсия не является конечным этапом диагностического поиска, если она установила неопухолевую природу лимфаденопатии.

1.3.1. Алгоритм добиюпсийной диагностики при локальной и регионарной ЛАП

1 этап. Первичный осмотр

Локальная/регионарная ЛАП может быть констатирована только после всестороннего осмотра пациента. Даже если, на первый взгляд, проблема носит локальный характер, необходимо обязательно осмотреть все группы лимфатических узлов.

Необходимо оценить клиническую картину, обращая внимание на следующее:

- 1. Есть ли клиника острого инфекционного заболевания.*
- 2. Локальные признаки воспаления (нет ли очага в зоне дренирования лимфатического узла):* локальные инфекционные процессы, в том числе стоматогенные; ЛОР-патология; воспалительные изменения глаз (окулогландулярный синдром); высыпания на коже; опухоли; укусы, царапины; имплантаты; недавние операции.
- 3. Необходимо убедиться, что локальное образование является лимфатическим узлом:*

В шейной области за лимфоузлы часто принимают:

боковые и срединные кисты шеи; заболевания слюнных желез; извитость и аневризмы сонных артерий (при пальпации выявляется пульсация); последствия перенесенного миозита или травмы грудино-ключично-сосцевидной мышцы в виде оссификации или склерозирования и уплотнения ее части; меганофиз VII шейного позвонка (шейные ребра – ортопедическая аномалия, как правило, двусторонняя); уплотнение соединительной клетчатки в области затылочных бугров.

Дифференциальный диагноз одностороннего объемного образования в области шеи типичной локализации требует обязательного ультразвукового исследования (УЗИ).

В подмышечной области за лимфоузлы часто принимают:

добавочную долю молочной железы; гидраденит (располагается поверхностно, диагностируются с помощью УЗИ); привычный вывих плечевого сустава.

4. *Оценка вероятности опухоли:* при веских подозрениях на опухоль необходимо немедленно делать биопсию.

Необходимо помнить, что у одного больного может быть сочетание двух заболеваний. Кроме того, у многих пациентов с опухолями поводом для обращения к врачу может являться инфекционное, либо иное заболевание.

В таблице 1.3.1.1 приводятся основные клинические признаки заболеваний, сопровождающихся ЛАП.

2 этап. Лабораторно-инструментальное обследование

План обследования пациентов зависит от предположений, возникших после первичного осмотра.

Ряд общеклинических обследований должен быть назначен всем пациентам. Эти обследования отнесены в группу *обязательных*. В случае если на этапе первичного осмотра либо при анализе результатов обязательных обследований остаются вопросы по диагнозу, то необходимо назначать дополнительные, *факультативные* обследования. Перечень необходимых обследований представлен в таблице 1.3.1.2.

Таблица 1.3.1.1 – Значение клинических признаков при лимфаденопатии

Признак	Заболевания
Увеличение селезенки	Инфекционный мононуклеоз Лимфатические опухоли (ХЛЛ, лимфомы) Острые и хронические лейкозы Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Хронический гепатит с системными

	проявлениями
Кожные проявления	Инфекционный мононуклеоз Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Саркоидоз Лимфатические опухоли Сывороточная болезнь Риккетсиозы Боррелиоз (болезнь Лайма) Чума, туляремия и другие инфекции ВИЧ-инфекция Сифилис Лейшманиоз
Увеит Хориоретинит Конъюнктивит	Саркоидоз Токсоплазмоз Фелиноз (болезнь кошачьей царапины) Туляремия Герпесвирусные инфекции Сифилис
Поражение легких и плевры	Саркоидоз, туберкулез Рак легкого Системная красная волчанка Герпесвирусные инфекции Лимфатические опухоли Острые и хронические лейкозы
Суставной синдром	Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Саркоидоз Сывороточная болезнь

	Хронический вирусный гепатит ВИЧ-инфекция Бруцеллез, иерсиниоз
Лихорадка, резистентная к антибиотикам	Инфекционный мононуклеоз Лимфатические опухоли Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Сепсис (включая бак. эндокардит) ВИЧ-инфекция Туберкулез, лейшманиоз

Таблица 1.3.1.2 – Методы обследования пациентов с лимфаденопатией

Обязательные:
- Общий анализ крови, общий анализ мочи - Исследования на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты - Рентгенография или КТ грудной клетки - УЗИ органов брюшной полости
Факультативные (дополнительные):
- Исследования на герпесвирусы: ЦМВ, Эпштейн-Барр, вирус простого герпеса типов 1, 2 и др. - Серологическая диагностика токсоплазмоза, фелиноза, бруцеллеза, риккетсиозов, боррелиоза и других инфекционных заболеваний - Биохимический анализ крови (белки, ферменты, билирубин, холестерин, ревматоидные пробы) - Проба Манту, количественный ИФА на противотуберкулезные антитела - Специфическая диагностика системной красной волчанки и ревматоидного артрита - Биопсия лимфатического узла и/или экстранодального очага поражения с гистологическим, цитологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованиями

- УЗИ лимфатических узлов с доплерографией
- Направление на консультацию к специалисту

3 этап. Анализ данных

На этом этапе необходимо провести анализ анамнестических и эпидемиологических данных, оценить результаты лабораторно-инструментального обследования, решить вопрос о проведении биопсии и/или динамического наблюдения.

Анализ анамнестических и эпидемиологических данных

Очень распространенной является клиническая ситуация, при которой лимфатические узлы после затихания местного инфекционного процесса остаются увеличенными от нескольких дней до 2 месяцев, то есть регрессия лимфатического узла запаздывает по отношению к регрессии процесса в локальном очаге. ЛАП может объясняться рецидивирующими инфекциями, особенно инфекциями полости рта и носоглотки. Распространенной является затяжная и остаточная лимфаденопатия после инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр.

ЛАП может быть связана с образом жизни больного, родом занятий, путешествием, профессией, географическими факторами, контактом с животными, применением лекарственных препаратов, особенно противосудорожных препаратов. В таблице 1.3.1.3 представлены основные лекарственные препараты, применение которых может вызвать увеличение лимфоузлов.

Таблица 1.3.1.3 – Лекарственные препараты, применение которых может вызвать увеличение лимфоузлов (в контексте гиперчувствительности)

Группа препаратов	Препарат
Противосудорожные препараты	Карбамазепин
	Фенитоин
	Примидон

Антигипертензивные препараты	Атенолол Каптоприл Гидралазин
Антиметаболиты	Аллопуринол
Антибактериальные препараты	Пенициллины Цефалоспорины Сульфаниламиды
Противомалярийные препараты	Пириметамин Хинин
НПВС и противоревматические препараты	Сулиндак Препараты золота

Решение вопроса о проведении биопсии

Необходимость в биопсии может быть очевидна при первичном осмотре. В таких случаях ее следует назначать сразу. Если необходимость в биопсии не очевидна, вопрос решается по совокупности признаков, иногда после динамического наблюдения. За исключением экстренных ситуаций, пациент до биопсии должен быть обследован в соответствии с приведенным списком исследований, поскольку, во-первых, хирург должен знать о возможных инфекциях, во-вторых, диагноз может быть поставлен и без биопсии.

Необъяснимая лимфаденопатия является показанием к биопсии.

Когда диагноз установить не удалось, целесообразно придерживаться динамического наблюдения (не реже 1 раза в 3 месяца), обращая внимание на увеличение размеров лимфатических узлов, селезенки, активность ЛДГ, развернутый общий анализ крови.

1.3.2. Алгоритм добииопсийной диагностики при генерализованной ЛАП

Генерализованная лимфаденопатия у взрослых является предметом детального обследования. Воздержаться от развернутого обследования

допустимо в случае явной инфекционной природы заболевания (ОРЗ, краснуха). В диагностике этого синдрома большое значение имеют другие клинические признаки и результаты обследования.

1 этап. Первичный осмотр

Необходимо оценить клиническую картину, обращая внимание на следующее:

1. Есть ли клиника острого инфекционного заболевания?

Прежде всего, необходимо выявить моноклеозоподобный синдром.

2. Необходимо убедиться, что ЛАП действительно является генерализованной, а не обусловлена несколькими заболеваниями (особенно при одновременном увеличении шейных и паховых лимфатических узлов).

3. Оценка вероятности опухоли.

При веских подозрениях на опухоль необходимо немедленно делать биопсию.

Необходимо оценить диагностическое значение синдромов и признаков поражения других органов (таблица 1.3.1.1).

Поиск диагноза на 1 этапе у больных с локальной/регионарной и генерализованной ЛАП различен, а **2 этап** (обследование) и **3 этап** (анализ данных) одинаковы.

ЛАП, которую не удалось расшифровать после обязательных и факультативных исследований (таблица 1.3.1.2) может трактоваться, как *необъяснимая ЛАП*.

В редких случаях генерализованная ЛАП бывает конституциональной, обычно у худых людей (особенно детей). Генерализованная ЛАП может быть остаточной после перенесенных тяжелых инфекций, тяжелых травм, операций.

Пациенты с необъяснимой генерализованной ЛАП подлежат регулярному наблюдению. Если ЛАП при этом персистирует в течение 3 месяцев, то показана биопсия.

1.4. Особенности диагностики и ведения пациентов с ЛАП

Консультация гематолога или направление в специализированное гематологическое учреждение пациентов с увеличенными лимфатическими узлами показаны в следующих ситуациях:

- любая необъяснимая лимфаденопатия;
- ЛАП с наличием выраженных симптомов интоксикации;
- ЛАП с увеличением печени и селезенки;
- ЛАП с изменениями показателей периферической крови;
- отсутствие эффекта от эмпирической антибактериальной терапии;
- персистирование увеличенных лимфатических узлов после адекватного периода наблюдения.

Основные **показания к биопсии** следующие:

- 1) высокая вероятность опухоли по клиническим данным;
- 2) необъяснимая ЛАП – после выполнения всех неинвазивных исследований диагноз не установлен;
- 3) диагноз установлен по результатам неинвазивных методов исследования, однако, несмотря на лечение, лимфаденопатия персистирует.

Нельзя назвать размеры, при которых лимфатический узел обязательно подлежит биопсии. Тем не менее у взрослых размеры лимфатического узла более 3 см вне связи с инфекцией должны рассматриваться как потенциальное показание к биопсии.

Показанием к повторной биопсии являются следующие гистологические изменения, выявленные в биопсированных лимфатических узлах, не пораженных опухолью:

- 1) синусный гистиоцитоз;
- 2) паракортикальная реакция с обилием плазматических клеток и макрофагов;
- 3) склеротические изменения/сосудистая реакция;
- 4) некроз лимфатического узла.

Выбор лимфатического узла для биопсии

Для правильного выбора лимфатического узла для биопсии целесообразно придерживаться следующих правил:

1. Для биопсии выбирают увеличенный, измененный и наиболее крупный лимфатический узел.
2. Физикальные характеристики лимфатического узла имеют большее значение, чем локализация. При наличии нескольких конкурирующих лимфатических узлов в разных зонах порядок выбора по информативности: *надключичный* → *шейный* → *подмышечный* → *паховый*.
3. Не следует биопсировать маленькие лимфатические узлы, прилежащие к конгломерату. В таких случаях предпочтительнее парциальная резекция опухоли.

Организация процесса биопсии

Пункция лимфатического узла

В онкогематологической практике пункция может использоваться исключительно как ориентировочный метод диагностики. Постановка диагноза лимфопролиферативного заболевания по пункции лимфатического узла принципиально невозможна. *Если вопрос касается первичной диагностики, то следует выполнять биопсию.* Наряду с гистологическим нужно обязательно проводить цитологическое исследование отпечатка биоптата.

Показания к пункции лимфатического узла:

- 1) солитарный увеличенный лимфатический узел при отсутствии косвенных данных за лимфопролиферативный процесс (для исключения метастатического поражения лимфатического узла);
- 2) жидкостной характер образования по ультразвуковым данным;
- 3) получение материала для дополнительных исследований (например, молекулярных), когда биопсия уже выполнена.

Значение дополнительных исследований.

УЗИ лимфатических узлов помогает:

- отличить лимфатический узел от других образований;

- точно определить размеры лимфатических узлов, их количество и локализацию;
- определить структуру лимфатического узла.

Дополнительное *цветовое доплеровское картирование* показывает варианты кровотока, то есть васкуляризацию лимфатического узла, и позволяет отличить свежий процесс в лимфатическом узле от перенесенного в прошлом и оставившего только склеротические изменения, а иногда — с высокой вероятностью подозревать опухолевый процесс и оценить активность остаточного опухолевого образования.

Компьютерная томография имеет преимущество в тех случаях, когда необходимо оценить состояние лимфатических узлов в недоступной для УЗИ области (например, ретроперитонеальных и средостенных лимфатических узлов).

Вопрос назначения антибиотиков

Очень распространена практика назначения пациентам с необъяснимой ЛАП эмпирической антибактериальной терапии. Антибиотики должны назначаться только при наличии четких данных о бактериальной природе заболевания и, по возможности, с учетом чувствительности возбудителя.

Вопрос о назначении эмпирической антибактериальной терапии при неуточненной ЛАП остается спорным, однако широкое распространение антибиотикоустойчивых форм микроорганизмов говорит о необходимости воздерживаться от назначения антибиотиков без прямых показаний. Поскольку ЛАП является не самостоятельным заболеванием, а синдромом, назначение антибактериального лечения зависит от установленного диагноза. Большинство авторов отмечают, что антибиотики могут быть назначены при наличии явного инфекционного очага в регионарной зоне.

Если очага нет, то показанием к *эмпирической терапии антибиотиком* широкого спектра является комбинация следующих признаков:

- увеличение боковых шейных лимфатических узлов воспалительного характера;

- возраст моложе 30 лет;
- недавно перенесенная инфекция верхних дыхательных путей;
- негативные результаты серологических исследований на самых частых вероятных возбудителей;
- отсутствие признаков острофазовой воспалительной реакции (повышение СОЭ, С-реактивного белка, фибриногена, активности ЛДГ).

Физиотерапия может применяться в стадии реконвалесценции после гнойных лимфаденитов. *Применение физиотерапии при лимфаденопатии неясного генеза (необъяснимой) опасно и недопустимо.*

1.5. Послебиопсийная диагностика неопухолевых лимфаденопатий

Если в результате проведенной биопсии диагноз остается неясен (прежде всего, это актуально для случаев, когда морфологическое исследование не выявило наличие опухоли), необходимо продолжать диагностический поиск. Алгоритм послебиопсийной диагностики представлен на рисунке 1.5.1. Послебиопсийная диагностика неопухолевых ЛАП основана на выделении гистологических групп изменений в тканях лимфатического узла, которые должны направлять клинициста в определенное русло диагностического поиска. В большинстве случаев гистологическая диагностика при неопухолевых ЛАП не позволяет установить нозологический диагноз, и эта трудность является объективной. И один из способов улучшения качества диагностики состоит в тесной кооперации гистологов и клиницистов. Эта кооперация может осуществляться при наличии стандартизированных заключений. Если гистологические данные не позволяют установить диагноз, в заключении может быть указан доминирующий признак или дано подробное описание морфологии.

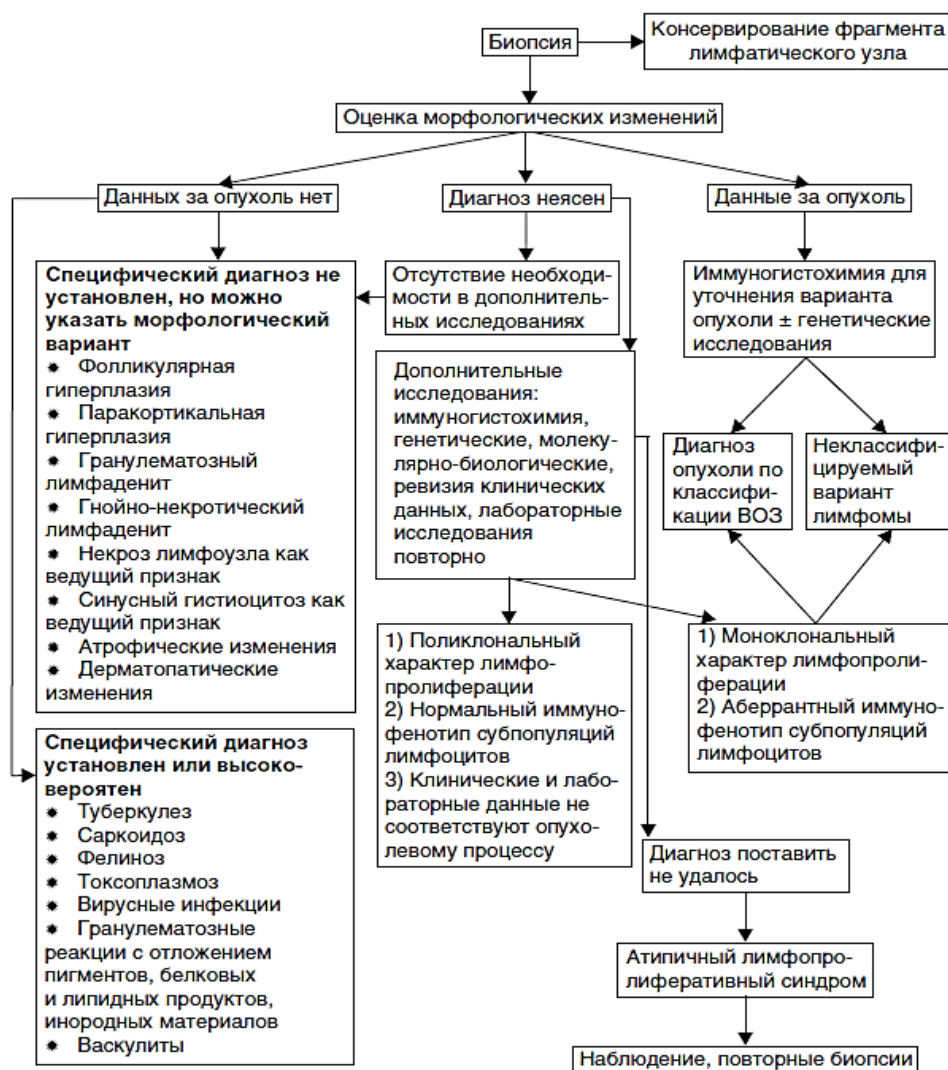


Рисунок 1.5.1 – Алгоритм послебиопсийной диагностики лимфаденопатий

(А.Л. Меликян, 2014)

Группы периферических лимфатических узлов, зоны дренирования и дифференциальный диагноз по локализации.

Увеличение лимфатических узлов в некоторых областях чаще связано с определенными заболеваниями, которые представлены в таблице 1.5.1. Увеличение затылочных лимфатических узлов обычно вызвано инфекцией кожи головы или краснухой. Одностороннее увеличение передних околоушных лимфатических узлов связано с патологией конъюнктивы век, фелинозом, эпидемическим кератоконъюнктивитом или аденовирусной инфекцией. Увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов вызвано инфекцией зубов, десен, щек, гортани и глотки, но может быть проявлением метастаза рака

и лимфомы. Увеличение надключичных лимфатических узлов – очень серьезный симптом, практически всегда свидетельствующий об опухоли: метастазе рака или лимфомы, располагающихся в грудной клетке или животе (90% у лиц старше 40 лет и 25% у лиц моложе 40 лет). Увеличение надключичного лимфатического узла справа обычно вызвано опухолью средостения, легкого, пищевода. К левому надключичному лимфатическому узлу лимфа приходит от органов грудной клетки и брюшной полости (Вирховская железа). Его увеличение может быть симптомом опухоли яичников, яичек, предстательной железы, мочевого пузыря, почек, поджелудочной железы, желудка. Иногда увеличение надключичных лимфатических узлов обусловлено воспалительным процессом в грудной клетке и брюшной полости.

Таблица 1.5.1 – Причины неопухолевой ЛАП, встречающиеся в практике гематолога, и методы их диагностики

Заболевание	Подтверждающий метод диагностики
Инфекционный мононуклеоз	Антитела класса IgM к вирусу Эпштейна-Барр, ПЦР
Цитомегаловирусная инфекция	Антитела класса IgM к ЦМВ (нарастающий титр), ПЦР
Токсоплазмоз	Антитела класса IgM к <i>Toxoplasma gondii</i> , ПЦР
СПИД	Серологическое исследование
Фелиноз	Антитела к <i>Bartonella henselae</i> , ПЦР
Сифилис	Серологическое исследование
Саркоидоз	Биопсия
Туберкулез	Проба Манту, биопсия, ПЦР
Венерическая лимфогранулема	Специфические антитела, ПЦР
Аутоиммунные заболевания	Биопсия с целью исключения

(системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, дерматомиозит)	опухоли
---	---------

Увеличение подмышечных и локтевых лимфатических узлов может быть вызвано травмой кистей и рук. Увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов обычно обусловлено грибковой инфекцией или травмами ног и стоп либо урогенитальной инфекцией. Очень редко обнаруживаемый параумбиликальный лимфатический узел (узел сестры Джозеф) может быть признаком опухоли органов живота или таза. Обобщенные данные по локализации лимфоузлов, зонам дренирования и наиболее частым причинам увеличения лимфоузлов представлены в приложении 1. На практике локализация увеличенного лимфатического узла не всегда соответствует зоне дренирования, поэтому представленные данные носят условный, ориентировочный характер.

В приложении 2 приведены основные заболевания, сопровождающиеся синдромом лимфаденопатии.

ГЛАВА 2

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – это лимфопролиферативное опухолевое заболевание кроветворной ткани, субстратом которого являются морфологически зрелые малые В-лимфоциты с характерным иммунофенотипом. При этом опухолевые лимфоциты функционально малоактивны и не способны к полноценному иммунному ответу.

2.1. Историческая справка

Первые данные о ХЛЛ относятся к 1856 году, когда знаменитый немецкий патолог *R.Virchow* 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. Несмотря 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.

В начале XX века русский гистолог профессор А.А. Максимов предложил и аргументировано обосновал унитарную теорию кроветворения. Он полагал, что все клетки крови, а также некоторые клетки соединительной ткани развиваются из единой родоначальной, стволовой клетки, которую он назвал индифферентной мезенхимной лимфоцитоподобной клеткой (приложение 3). Данная теория являлась теоретической базой для дальнейшего развития понятий о клональности гемобластозов.

Попытки активного лечения ХЛЛ относятся к 1970-х годам. Терапия была основана на применении алкилирующего препарата хлорамбуцила или его сочетания с глюкокортикоидными гормонами, позже применялись комбинированные режимы (СНОР, СVP). Эта терапия не меняла естественного течения заболевания и в дальнейшем стало очевидным, что большинство пациентов, особенно молодого возраста, погибают от осложнений, связанных именно с наличием у них ХЛЛ.

Первым препаратом, позволившим несколько увеличить частоту и продолжительность клинко-гематологических ремиссий, оказался пуриновый аналог флударабин. Несколько крупных рандомизированных исследований в начале 2000-х гг. подтвердили большую эффективность терапии флударабином по сравнению с хлорамбуцилом, однако увеличения общей выживаемости у данных пациентов не отмечалось. Сочетанное применение флударабина и циклофосфамида (режим FC) вызывало увеличение частоты достижения полных ремиссий и беспрогрессивной выживаемости, что привело к широкому применению режима FC в первой линии терапии. Но ни в одном из исследований также не было отмечено увеличения общей выживаемости пациентов.

Дальнейшим этапом в терапии ХЛЛ стало появление таргетных препаратов. Одним из них является химерное моноклональное антитело к CD20 – ритуксимаб. Этот препарат, ввиду его преимущественного воздействия на гемопоэтические клетки, не приводит к существенному увеличению негематологической токсичности терапии, в то же время, повышая ее эффективность. Так, комбинация трех препаратов флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR) впервые позволила продлить жизнь пациентам с ХЛЛ.

В последнее время в клиническую практику активно внедряются новейшие препараты (офатумумаб, обинутузумаб, ибрутиниб, иделалисиб, дувелисиб и другие), призванные улучшить процесс лечения ХЛЛ и увеличить общую выживаемость пациентов. На рисунке 2.1.1 представлены хронология

развития методов лечения ХЛЛ, а также данные об эффективности некоторых химиопрепаратов в различные временные периоды.

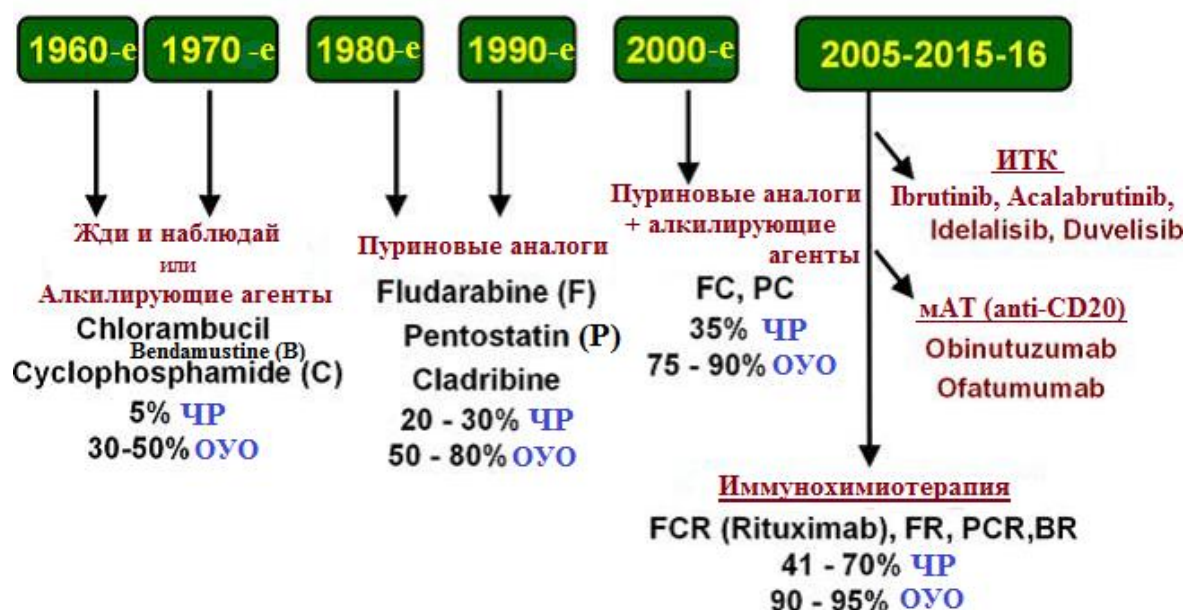


Рисунок 2.1.1 – Хронология развития методов лечения ХЛЛ (K.Rai, P.Jain, 2016;

ЧР – частичная ремиссия, ОУО – общий уровень ответа, ИТК – ингибиторы тирозинкиназы, mAT – моноклональные антитела)

2.2. Распространенность ХЛЛ

ХЛЛ является самым частым видом лейкоза у взрослых, достигая 30% в странах Европы и Северной Америки, а среди лиц старше 65 лет – до 40%. Частота его по Европейскому региону составляет 4,1 случая на 100000 населения в год, в США и России – 4,5 на 100000, в Беларуси – 4,8 на 100000. Крайне редки случаи развития ХЛЛ среди азиатского населения: в Японии выявляется не более одного нового случая в год. При этом частота заболевания напрямую связана с возрастом. Среди лиц старше 65 лет встречаемость ХЛЛ доходит до 20 на 100.000 населения, а у лиц старше 70 лет она составляет более 30 на 100.000 в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в Европе составляет 69 лет, а по данным статистического регистра распространенности онкологических заболеваний SEER Национального

института рака в США – 72 года. Однако случаи заболевания у людей среднего возраста уже не редки. Примерно в 11% случаев ХЛЛ диагностируют у пациентов в возрасте моложе 55 лет, около 10% заболевают в возрасте до 40 лет. Часть авторов также отмечают, что ХЛЛ в возрасте до 35 лет уже перестает быть крайней редкостью.

2.3. Этиология и патогенез

Предполагается, что различные канцерогены играют важную роль в индукции многих онкологических заболеваний, в частности, в развитии рака легких, рака щитовидной железы, рака кожи, рака молочной железы, хронического миелолейкоза и ряда других. Однако не установлено прямой этиологической связи между действием канцерогенов и развитием ХЛЛ, хотя некоторыми исследователями предприняты попытки выявить взаимосвязь влияния различных физических, химических и биологических факторов и частоты возникновения ХЛЛ. Также 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. Не обнаружено увеличения частоты ХЛЛ среди лиц, работавших с такими канцерогенами, как бензол, автомобильный бензин, газолин. Не повлияло на увеличение частоты ХЛЛ наличие у пациентов таких хронических инфекций, как сифилис и туберкулез, или аутоиммунных заболеваний.

Увеличение частоты возникновения ХЛЛ, по данным некоторых авторов, обнаружено 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.

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 пациентов с ХЛЛ в 30 раз выше, чем для лиц, не имеющих таковых в своих семьях.

При ХЛЛ у кровных родственников отмечена особенность, которая присуща ряду наследственных заболеваний, – так называемый феномен антисипации: во втором поколении болезнь развивается раньше и характеризуется более быстрым прогрессированием, чем в предыдущем.

Патогенетические механизмы возникновения и развития ХЛЛ остаются недостаточно изученными, несмотря на доступность опухолевых клеток для исследования. В настоящее время при изучении патогенеза ХЛЛ большое внимание уделяется генетическим аномалиям.

Нормальные В-лимфоциты вырабатывают аутоантитела и антитела (иммуноглобулины), способные связывать множество антигенов, включая углеводные остатки гликопротеинов, бактерий и вирусов, нуклеиновые кислоты и фосфолипиды, и представляющие первую линию защиты против чужеродных агентов. На рисунке 2.3.1 представлено строение нормального иммуноглобулина. Однако повторяющаяся антигенная стимуляция приводит, по мнению ряда авторов, к появлению генетических аномалий, в результате чего возникает опухолевая трансформация В-лимфоцитов, происходит образование клона лейкемических клеток и развивается ХЛЛ. При этом чужеродные антигены и аутоантигены могут стать важными стимулами для развития ХЛЛ.

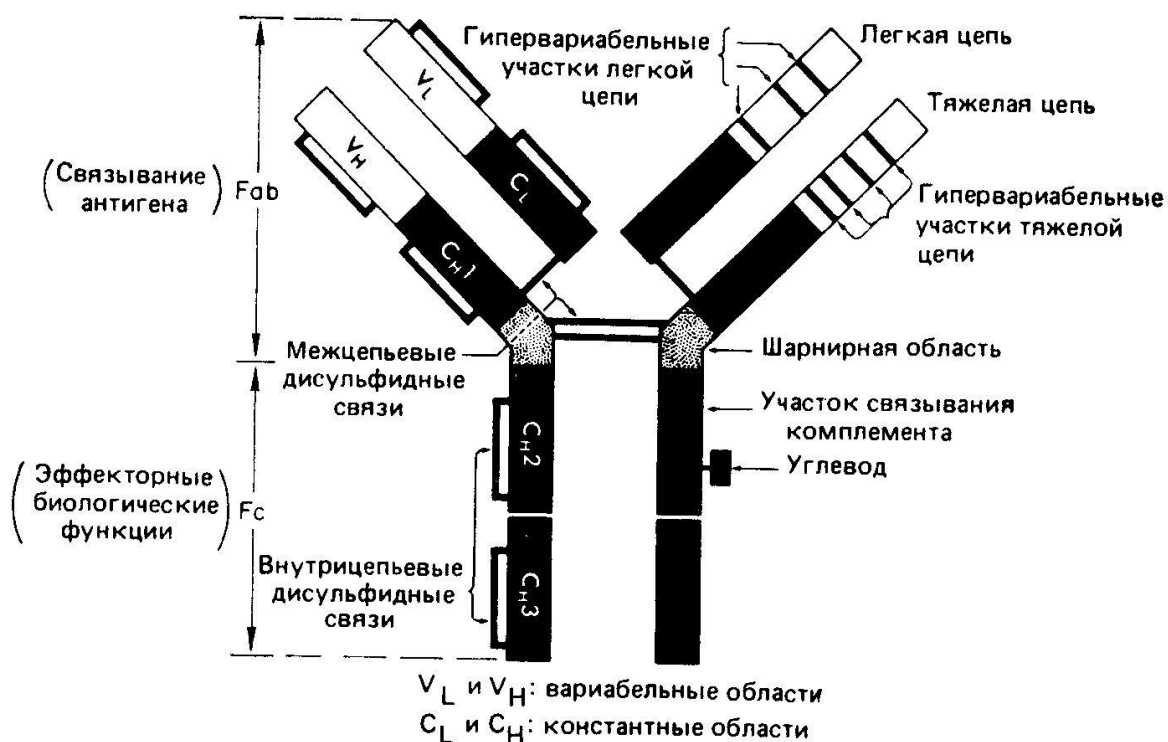


Рисунок 2.3.1 – Строение иммуноглобулина (V_L и V_H – переменные участки легкой (Light) и тяжелой (Heavy) цепей, C_L и C_H – константные участки легкой и тяжелой цепей)

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, еще не контактировавшие с антигеном («наивные»). На поверхностных мембранах «наивных» В-лимфоцитов экспрессируются продукты, не подвергшиеся мутациям генов иммуноглобулинов, – IgM и IgD. Именно такие клетки определяются у ряда больных ХЛЛ. В то же время результаты других исследований указывают на происхождение субстратных клеток при ХЛЛ из активированных, ранее взаимодействовавших с антигеном В-лимфоцитов. Об этом свидетельствуют данные исследований IgVH-генов в лимфоцитах. На рисунке 2.3.2 представлена схема развития лимфопролиферативных заболеваний на клеточном уровне.

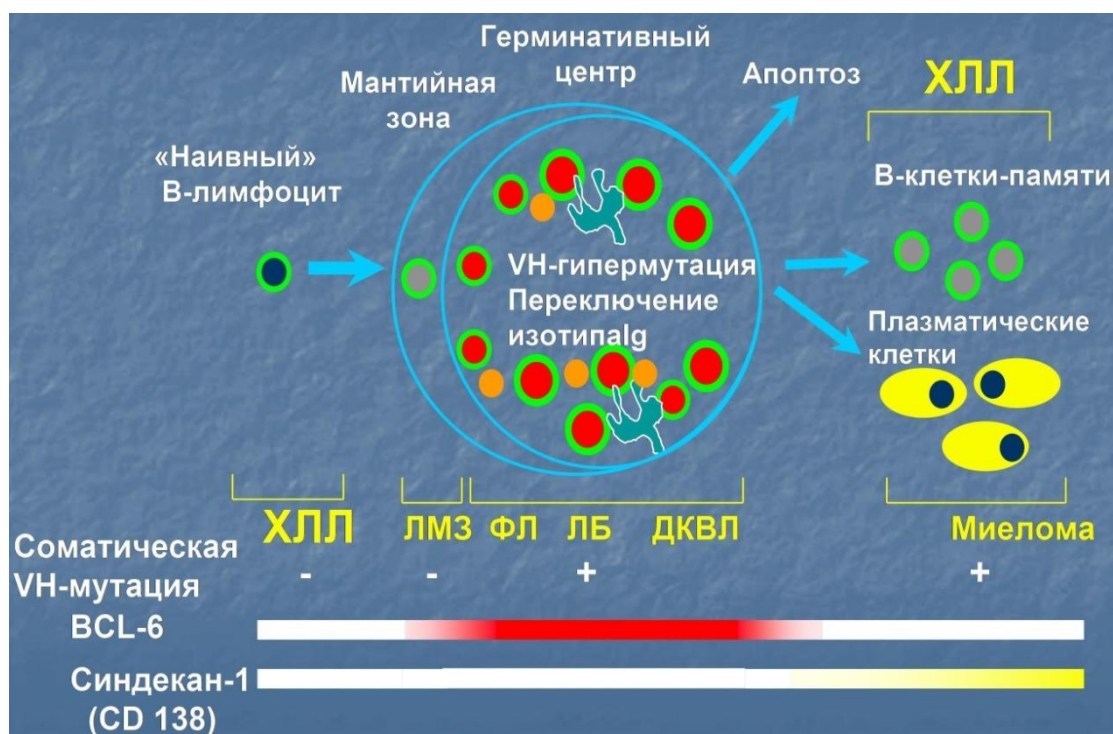


Рисунок 2.3.2 – Развитие лимфопролиферативных заболеваний (Hamle, Hamblin, 2000; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ЛМЗ - лимфома мантийной зоны, ФЛ – фолликулярная лимфома, ЛБ – лимфома Беркитта, ДКВЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома)

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.

Эти данные сформировали представление о том, что в тех случаях, когда лимфоциты при В-ХЛЛ имеют признаки мутаций IgVH-генов, морфологическим субстратом опухоли являются В-клетки памяти, а при ХЛЛ без признаков мутаций IgVH-генов – «наивные» лимфоциты. Схема происхождения субпопуляций лимфоцитов ХЛЛ представлена на рисунке 2.3.3.



Рисунок 2.3.3 – Разное биологическое происхождение клеток при ХЛЛ

(Стадник Е.А., 2016)

Стимулирующие и ростовые сигналы, исходящие из микроокружения, обеспечивают способность В-лимфоцитов 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.

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 лейкоэмических клеток. В последующем происходит активация лейкоэмических 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 активационные маркеры, под влиянием хемокинов возвращаются в центры пролиферации, где при участии CD38 повторяется клеточный цикл.

Таким образом, патогенез ХЛЛ обусловлен пролиферацией клона трансформированных лимфоцитов, что приводит к постепенному угнетению нормального кроветворения, развитию анемии и тромбоцитопении.

2.4. Клинические проявления

В начальном периоде пациенты обычно не предъявляют значительных жалоб, общее состояние чаще удовлетворительное. Однако некоторые пациенты могут предъявлять жалобы на незначительную слабость, потливость, повышенную утомляемость, частые простудные заболевания. Как правило, ХЛЛ выявляется случайно (при профилактических медосмотрах, при обращении к врачу по поводу какого-либо другого заболевания) при обнаружении абсолютного лимфоцитоза в общем анализе крови. Часто в этой стадии может выявляться 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 (средостение, брюшная полость, паховая область). Увеличенные лимфоузлы при ХЛЛ, как правило, мягко-эластической тестоватой консистенции, безболезненны, не спаяны с кожей и между собой, не изъязвляются и не нагнаиваются. Селезенка на этом этапе чаще не пальпируется.

При доброкачественном течении заболевания начальный период может продолжаться несколько лет. При прогрессирующем течении ХЛЛ начальный этап заболевания продолжается недолго, ухудшается общее состояние, отмечается значительное увеличение лимфатических узлов. Селезенка вначале не пальпируется или незначительно увеличена, в дальнейшем размеры ее могут значительно увеличиваться.

В развернутой стадии (периоде выраженных клинических проявлений) пациенты жалуются на выраженную общую слабость, снижение работоспособности, значительную потливость, особенно ночью, похудание за короткий промежуток времени, периодически повышение температуры тела, более выраженное увеличение лимфоузлов.

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 и конгломератов. Консистенция лимфоузлов по-прежнему остается эластично-тестоватой, они не спаяны между собой и кожей. С помощью специальных методов исследования (УЗИ, КТ, рентгенография) обнаруживается также увеличение внутригрудных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов, однако при типичной (классической) форме ХЛЛ признаков компрессии внутренних органов не наблюдается в отличие от опухолевой формы.

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, а связана с развитием туберкулеза легких или присоединением тяжелой бактериальной пневмонии. Тяжелая генерализованная инфекция часто является причиной смерти больных ХЛЛ. Возможны инфекционные поражения не только легких, но и мочевыводящих путей, кожи. Развитию инфекционно-воспалительных процессов при ХЛЛ способствуют нарушения иммунной системы. 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 также 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 проявляется сильными головными болями, рвотой, развитием менингеального синдрома, парезов черепномозговых нервов, периферическими параличами. Лейкозная инфильтрация корешков спинномозговых нервов сопровождается интенсивными «корешковыми» болями.

В данной стадии в связи с лимфоидной инфильтрацией могут развиваться тяжелая кардиомиопатия, приводящая к недостаточности кровообращения, поражение легких с симптоматикой выраженной дыхательной недостаточности, экссудативный плеврит (его необходимо дифференцировать с экссудативным плевритом туберкулезного генеза).

Характерным признаком терминальной стадии ХЛЛ также является выраженная анемия. Она обусловлена сокращением красного кроветворного

ростка в связи с лимфоидной инфильтрацией костного мозга, интоксикацией и аутоиммунными механизмами. Характерны также тромбоцитопения и усиление явлений геморрагического синдрома. Чаше выявляется значительное прогрессирующее увеличение лимфатических узлов и селезенки. Обычно это свидетельствует о трансформации ХЛЛ в другие злокачественные лимфопролиферативные заболевания. Известно, что ХЛЛ может трансформироваться в синдром Рихтера, в пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, плазмоклеточный лейкоз, множественную миелому.

Синдром Рихтера

Синдром (трансформация) Рихтера – это переход ХЛЛ в диффузную, агрессивную крупноклеточную иммунобластную лимфому, состоящую из крупных В-лимфоцитов (чаще всего в диффузную В-крупноклеточную лимфому). Наблюдается у 3-10% больных с прогрессирующей формой ХЛЛ. В развитии этого синдрома большая роль принадлежит мутации гена TP53.

Основными *клиническими признаками синдрома Рихтера* являются (Robertson и соавт., 1993; Османов Д.Ш., 2007):

- прогрессирующее увеличение лимфоузлов, они приобретают каменистую плотность, инфильтрируют и сдавливают соседние ткани, в том числе и лимфатические пути, что вызывает появление болей и отека; у многих больных развивается забрюшинная ЛАП;
- 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, легких, почек, сердца;
- высокий уровень в сыворотке крови ЛДГ и моноклоновая гаммапатия.

Диагноз данной трансформации уточняется гистологически 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 остеолиза. Продолжительность жизни больных с синдромом Рихтера составляет около 6-12 месяцев.

Случаи появления лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ называются ходжкинской трансформацией.

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. 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.

2.5. Диагностика ХЛЛ

Диагностические критерии ХЛЛ:

- 1. Количество моноклональных В-лимфоцитов в периферической крови**
 $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$;
- 2. Характерный иммунофенотип:**
 - экспрессия CD19, CD5, CD23 (обязательно наличие трёх маркеров);
 - слабая или отсутствующая экспрессия CD20, FMC7 и CD79b;
 - моноклональная экспрессия каппа или лямбда легких цепей иммуноглобулинов.

Опухолевая пролиферация при ХЛЛ представлена малыми (зрелыми) В-лимфоцитами с узким ободком цитоплазмы, плотным ядром без выраженного ядрышка, частично агрегированным хроматином. Для ХЛЛ характерно образование в лимфатических узлах псевдофолликулов (пролиферативных центров), представленных скоплениями клеток параиммунобластной морфологии. Возможна незначительная примесь крупных и атипичных клеток, клеток с расщепленным ядром и/или пролимфоцитов. Суммарное количество последних не должно превышать 55% (в ином случае нужна диф.диагностика с пролимфоцитарным лейкозом).

Объем необходимого обследования:

- **Сбор жалоб и анамнеза у пациента;**
- **Общий осмотр** (наличие пальпируемой гепато- и спленомегалии, увеличения периферических лимфоузлов (с обязательной документацией локализации и размеров наиболее крупных), увеличения миндалин. Обязательна оценка шейных, подмышечных, паховых и бедренных лимфоузлов, которые схематически показаны на рисунке 2.5.1.

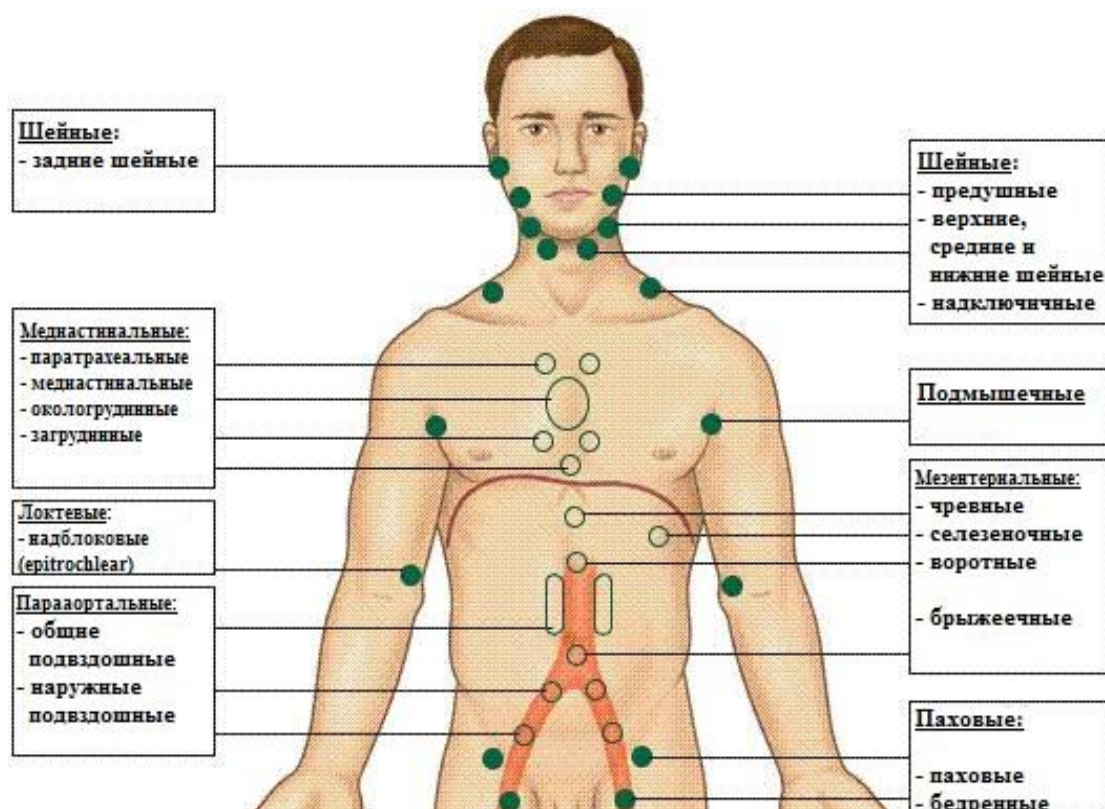


Рисунок 2.5.1 – Схема расположения основных групп лимфатических узлов

➤ **Оценка соматического статуса по шкале ECOG** (Eastern Cooperative Oncology Group). В таблице 2.5.1 представлена шкала ECOG.

Таблица 2.5.1 – Шкала ECOG

Состояние пациента	Балл
Способен осуществлять нормальную физическую деятельность без ограничений	0
Ограничение на энергичную физическую деятельность; амбулаторное лечение, способен к несложной или малоподвижной деятельности, например, нетяжелая работа на дому, офисный труд	1
Амбулаторное лечение, способен заботиться о себе, но не способен к какой бы то ни было трудовой деятельности, проводит более 50% времени <i>вне постели</i>	2
Ограниченно способен заботиться о себе, но вынужден проводить лежа (<i>в постели</i>) или сидя более 50% времени	3
Полная недееспособность, полностью не способен заботиться о себе, полностью прикован к постели или стулу	4
Смерть	5

➤ **Оценка коморбидности по шкале CIRS** (Cumulative Illness Rating Scale). Система CIRS оценивает коморбидность (наличие нескольких заболеваний, связанных доказанным единым патогенетическим механизмом) по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56 (таблица 2.5.2). По мнению ее разработчиков, максимальные результаты не совместимы с жизнью. Оценка обычно выполняется планово однократно всем пациентам до начала терапии. Правильное применение системы CIRS подразумевает отдельную суммарную оценку состояния каждой из систем органов:

0 – соответствует отсутствию заболеваний выбранной системы;

1 – легкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом

заболевания;

2 – болезнь, нуждающаяся в назначении медикаментозной терапии;

3 – заболевание, ставшее причиной инвалидности;

4 – тяжелая органная недостаточность, требующая проведения неотложной терапии.

Таблица 2.5.2 – Оценка коморбидности с помощью системы CIRS

Группы заболеваний	Баллы				
	0	1	2	3	4
Болезни сердца					
Болезни сосудов (кровеносных и лимфатических)					
Болезни крови (костного мозга, селезенки и периферической крови)					
Болезни органов дыхательной системы (трахеи, бронхов и легких)					
Болезни органов чувств (глаз, носа, ушей, глотки и гортани)					
Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы (не включая сахарный диабет) и желчного пузыря)					
Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы (тонкого и толстого кишечника)					
Болезни печени					
Болезни почек					
Болезни органов мочеполовой системы (мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы и половых органов)					
Болезни органов опорно-двигательной системы (мышц, суставов, костей) и кожных покровов					
Болезни органов центральной и периферической нервной системы (головного мозга, спинного мозга и нервов)					
Болезни органов эндокринной системы и нарушения метаболизма (включая сахарный диабет и отравления)					
Психические нарушения					
Сумма баллов					

➤ **Клинический (общий) анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, ретикулоцитов, СОЭ** (при наличии в мазке пролимфоцитов, атипичных клеток – оценивается их количество. Имеются данные о прогностической роли числа теней Гумпрехта (механически дезинтегрированных, разрушенных лейкозных клеток), однако их подсчет не обязателен);

➤ **Исследование коагулограммы;**

➤ **Биохимический анализ крови** (объем оценивается индивидуально в зависимости от клинической ситуации, но до начала терапии обязательно оценивается уровень ЛДГ);

- **Общий анализ мочи;**
- **Регистрация и расшифровка ЭКГ;**
- **Эхокардиография** (при наличии сопутствующей кардиологической патологии и всем пациентам перед назначением антрациклинсодержащих режимов химиотерапии);
- **Определение концентрации β 2-микроглобулина сыворотки** (выполняется планово всем пациентам до начала терапии, перед 4-м курсом и через 2 месяца после окончания химиотерапии; уровень коррелирует с опухолевым объемом и имеет прогностическую значимость);
- **Оценка обмена железа, уровня фолиевой кислоты и витамина B12 сыворотки** (выполняется планово пациентам с анемией при подозрении на соответствующую этиологию);
- **Количественная оценка концентрации иммуноглобулинов A, M, G сыворотки;**
- **Прямая и непрямая пробы Кумбса, определение группы крови по ABO, Rh (фенотип);**
- **Исследование крови на HBsAg, анти-HBc_{cor} и анти-HCV антитела, RW** (HBsAg и анти-HCV антитела мониторируются как минимум 1 раз в 2 месяца. Частота мониторинга у пациентов, получающих ритуксимаб, может быть увеличена);
- **Количественное ПЦР-исследование ДНК вируса гепатита В, исследование на HBeAg** (планово для оценки активности гепатита у инфицированных больных до начала и в процессе терапии; внепланово при подозрении на вирусную этиологию гепатита);
- **Инфекционный скрининг** (объем обследования определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Он может включать, но не ограничиваться - посевами биологических сред на бактериальную и микотическую флору, ПЦР-диагностикой вирусных инфекций, определением аспергиллезного антигена, тестами на прокальцитонин и СРБ, определением токсинов A и B *Cl.difficile* в кале и т.д.);

➤ **Исследование крови методом ПЦР на ДНК цитомегаловируса**

(планово до начала и в ходе терапии алемтузумабом, а также у реципиентов и доноров ГСК при выполнении алло-ТГСК; внепланово при подозрении на CMV-инфекцию);

➤ **Исследование миеелограммы** (планово до начала терапии при наличии цитопении, а также при оценке ответа на терапию через 2 месяца после ее окончания у пациентов с ПР; внепланово для уточнения генеза цитопении в процессе специфической терапии; подозрение на синдром Рихтера; неясность диагностической ситуации).

Типичным для ХЛЛ является наличие $>30\%$ лимфоцитов, что сейчас не имеет принципиального значения для подтверждения диагноза. Оценивается состояние трёх ростков, интенсивность отшнуровки тромбоцитов, наличие черт дисплазии). На рисунке 2.5.2 представлена картина костного мозга при ХЛЛ.

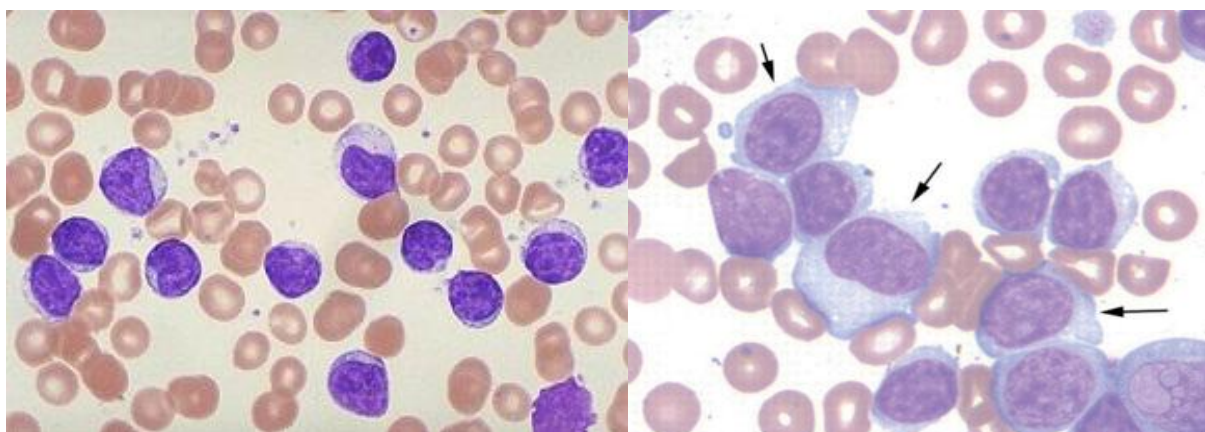


Рисунок 2.5.2 – Морфологическое исследование костного мозга при ХЛЛ
(В-лимфоциты)

➤ **Иммунофенотипирование методом проточной цитометрии** (используются антитела к CD5, CD19, CD23, CD20, CD43, CD38, CD200, CD10, CD79b, kappa, lambda, FMC7. Материал для исследования: периферическая кровь (предпочтительно), костный мозг. Уровень экспрессии CD38 имеет прогностическую значимость ($\geq 30\%$ - плохой прогноз). Уровень экспрессии

Zap-70 имеет прогностическую значимость, однако способ оценки не стандартизирован и оценка не обязательна);

➤ **Цитогенетическое исследование** (планово всем пациентам перед началом каждой очередной линии терапии; внепланово при развитии рефрактерности/резистентности к терапии. Материалом для исследования является периферическая кровь (предпочтительно), костный мозг.

Учитывая низкую пролиферативную активность клеток ХЛЛ, при выполнении цитогенетического исследования используются митогены (PWM, TPA, лучше DSP30+IL-2). Более чем в 50% случаев не удастся получить достаточное количество метафаз. Исследование повторяется при каждой прогрессии/рецидиве из-за возможности клональной эволюции;

➤ **FISH-исследование** (используются 4 метки, детектирующие наиболее частые генетические aberrации: del17p13.1, del13q14, del11q23, +12. Исследование повторяется при каждой прогрессии/рецидиве из-за возможности клональной эволюции. В отдельных случаях (при атипичном иммунофенотипе) для проведения дифференциального диагноза с лимфомой зоны мантии целесообразно выполнение исследования на t(11;14);

➤ **Исследование мутационного статусаIGHV-генов методом секвенирования** (выполняется однократно всем пациентам с неизвестным мутационным статусом при наличии опухолевого субстрата);

➤ **Оценка минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии** (планово всем пациентам, получающим терапию в режимах FCR и BR в первой или последующих линиях; внепланово всем пациентам с достижением ПР на альтернативных схемах);

➤ **КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием** (планово всем пациентам до начала терапии и через 2 месяца после ее окончания; планово перед 4-ым курсом пациентам, получающим терапию в режимах FCR и BR; внепланово для подтверждения резистентности/рефрактерности к терапии и при подозрении на синдром Рихтера);

- **Рентгенография органов грудной клетки** (планово всем пациентам до начала терапии при отсутствии данных КТ; внепланово при наличии других показаний (постановка ЦВК, подозрение на инфекции и т.д.).
- **УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости** (планово всем пациентам до начала терапии и через 2 месяца после ее окончания (если нет данных КТ); планово перед 4-ым курсом пациентам, получающим терапию FCR/BR; внепланово для подтверждения резистентности/рефрактерности к терапии и при подозрении на синдром Рихтера (если нет данных КТ); *УЗ-диагностика носит субъективный характер и не заменяет КТ*).
- **Трепанобиопсия костного мозга с цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием** (подозрение на синдром Рихтера; неясность диагностической ситуации. Тип инфильтрации костного мозга (диффузный, интерстициальный или очаговый) не является значимым прогностическим фактором);
- **Биопсия лимфатического узла с цитологическим, гистологическим и ИГХ исследованием** (подозрение на синдром Рихтера; планово при наличии клинической картины лимфомы из малых лимфоцитов без поражения КМ; неясность диагностической ситуации. Минимальная ИГХ панель должна включать CD19, CD5, CD23);
- **ПЭТ/КТ-исследование** (при подозрении на синдром Рихтера в отдельных клинических ситуациях);
- **Эндоскопические инструментальные исследования (ФГДС, ФКС, ФБС)** выполняется в отдельных клинических ситуациях (поиск источника кровотечения, подозрение на опухоли толстой кишки, уточнение возбудителя пневмонии и т.д.);
- **HLA-типирование пациента и потенциальных доноров ГСК, поиск донора ГСК в регистрах** (при наличии показаний для аллоТГСК).

2.6. Стадирование и прогноз при ХЛЛ

Существуют две основные системы стадирования течения ХЛЛ. Одна из них предложена в 1975 г. **K.Rai** и используется преимущественно в США. Другая предложена в 1981 г. **J.Binet** и получила основное распространение в Европе. В основу положен единый принцип: учет массы опухоли, отражением чего являются количество лейкоцитов (лимфоцитоз), размеры лимфатических узлов и степень увеличения органов, наличие или отсутствие угнетения здоровых ростков кроветворения, поскольку этот фактор оказывает даже большее влияние на продолжительность жизни больных, чем объем опухолевой массы.

Стадирование по J.Binet (1981г.)

A. $Hb \geq 100$ г/л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л.

Поражено < 3 лимфатических областей (1 или 2 области);

B. $Hb \geq 100$ г/л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л.

Поражено 3 и $>$ лимфатических областей;

C. $Hb < 100$ г/л и/или уровень тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л

(независимо от увеличения лимфоузлов).

Под лимфатическими областями понимают:

1. Все лимфоузлы головы и шеи, включая кольцо Пирогова-Вальдейера;
2. Подмышечные лимфоузлы (*двухстороннее поражение оценивается как 1 зона/область*);
3. Паховые лимфоузлы (*двухстороннее поражение оценивается как 1 зона/область*);
4. Пальпируемая печень;
5. Пальпируемая селезенка.

Стадирование по K.Rai (1975г.)

- 0. Изолированный лимфоцитоз;
- 1. Увеличение лимфоузлов; селезенка и печень не увеличены; анемии и тромбоцитопении нет;
- 2. Увеличение селезенки и/или печени; анемии и тромбоцитопении нет;
- 3. Снижение Hb < 110 г/л при любых клинических признаках;
- 4. Снижение тромбоцитов < 100×10^9 /л при любых клинических признаках.

Модифицированная система стадирования по K.Rai:

0 – низкий риск, 1-2 – промежуточный риск, 3-4 – высокий риск.

Результаты визуализирующих методик (рентгенография, УЗИ, КТ) не учитываются при оценке стадии заболевания, основой являются данные, полученные при физикальном обследовании.

Аутоиммунные анемия и тромбоцитопения относятся к стадии С по Binet и к соответствующим стадиям по системе Rai.

В тех случаях, когда иммуносупрессивная терапия приводит к разрешению цитопении, проводится рестадирование и пересматриваются показания для начала специфической терапии ХЛЛ.

Стратификация по рискам

Клиническое течение ХЛЛ неоднородно. Часть пациентов не требует химиотерапии в течение всей жизни, у других показания для начала химиотерапии имеются уже в момент постановки диагноза.

Несмотря на большое количество молекулярно-биологических, цитогенетических и клинических факторов, коррелирующих с течением заболевания и ответом на терапию, в настоящее время не разработано единой

системы стратификации терапии в зависимости от прогноза заболевания в каждом конкретном случае.

M.Sabatine и соавт. в 2007г. показали значимость некоторых лабораторных (в т.ч. молекулярно-генетических) маркеров и выживаемость пациентов с ХЛЛ в зависимости от наличия или отсутствия этих маркеров либо от степени их выраженности, что представлено в таблице 2.6.1.

Таблица 2.6.1 – Прогностические факторы и средняя выживаемость пациентов при ХЛЛ (M.Sabatine, 2007)

Фактор	Выживаемость (годы)	Фактор	Выживаемость (годы)
Цитогенетика		Экспрессия CD38	
17p-	2,5	Низкая (<20-30%)	8
11q-	6,6	Высокая (>20-30%)	Не установлено
Трисомия 12 или норма	9	Экспрессия Zap-70	
13q-	11	Низкая (<20-30%)	24,3
Статус гена IgVH		Высокая (>20-30%)	9,3
Мутирован (>2%)*	>24	β2-микроглобулин: более высокий	
Немутирован (>2%)*	<8	уровень коррелирует с более высокой стадией заболевания, большей опухолевой массой и неблагоприятным прогнозом	

* % от всех клеток роста.

В результате множества исследований по изучению роли прогностических факторов в 2016г. K.Rai и P.Jain выделили наиболее значимые

современные факторы для прогнозирования течения ХЛЛ и ответа на терапию, что отображено в приложении 4.

Среди иммунофенотипических маркеров существуют те, которые обладают прогностической значимостью. Так, высокий уровень экспрессии CD38 (>30%) ассоциируется с продвинутой стадией заболевания, укорочением времени до начала химиотерапии, плохим ответом на терапию и меньшей общей выживаемостью даже у пациентов на ранних стадиях заболевания. На рисунке 2.6.1 представлены данные Del Poeta по общей выживаемости пациентов с ХЛЛ в зависимости от экспрессии CD38. Также важным прогностическим маркером при ХЛЛ является ZAP-70 (70kD zeta-associated protein), высокая экспрессия которого при ХЛЛ является неблагоприятным фактором и ассоциируется с более агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом, свидетельствуя даже о необходимости раннего начала терапии.

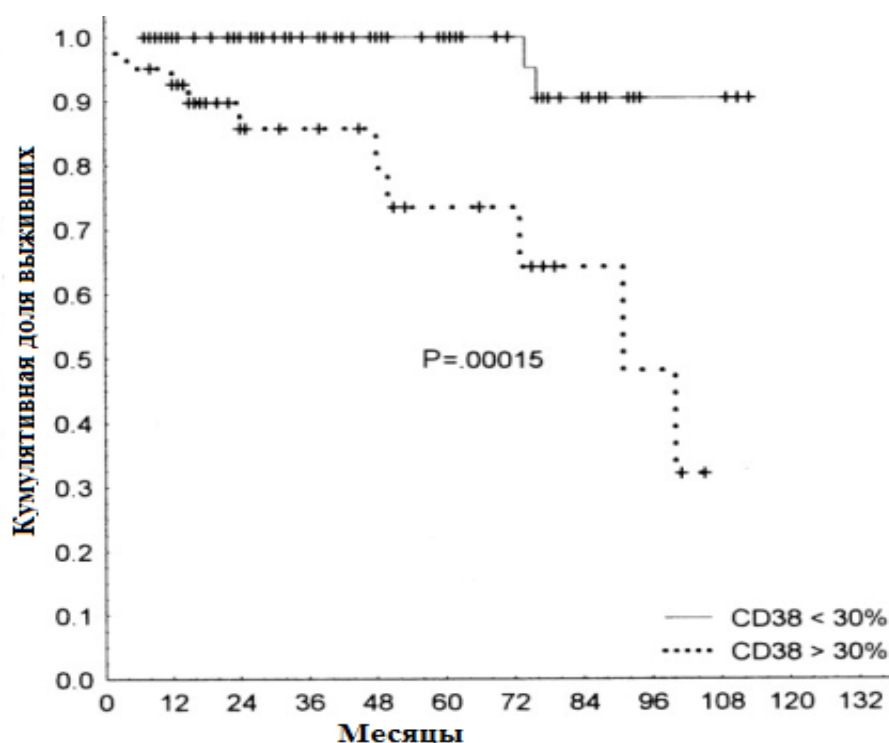


Рисунок 2.6.1 – Общая выживаемость пациентов с ХЛЛ в зависимости от экспрессии CD38 (*Del Poeta, 2001*)

Важно отметить, что одним из главных факторов, влияющим на продолжительность жизни пациентов с ХЛЛ является *минимальная резидуальная (остаточная) болезнь* (МРБ, МОБ, MRD – minimal residual disease), определяемая методом проточной цитометрии. МОБ – состояние, связанное с персистенцией опухолевых клеток в крайне низких концентрациях, ниже предела чувствительности морфологических методов, обуславливающее развитие рецидива. На рисунке 2.6.2 изображен график зависимости продолжительности жизни пациентов с ХЛЛ от уровня МОБ.

На элиминацию остаточного опухолевого клона и нацелено большинство современных препаратов, эффективность которых может быть оценена с помощью МОБ (MRD).

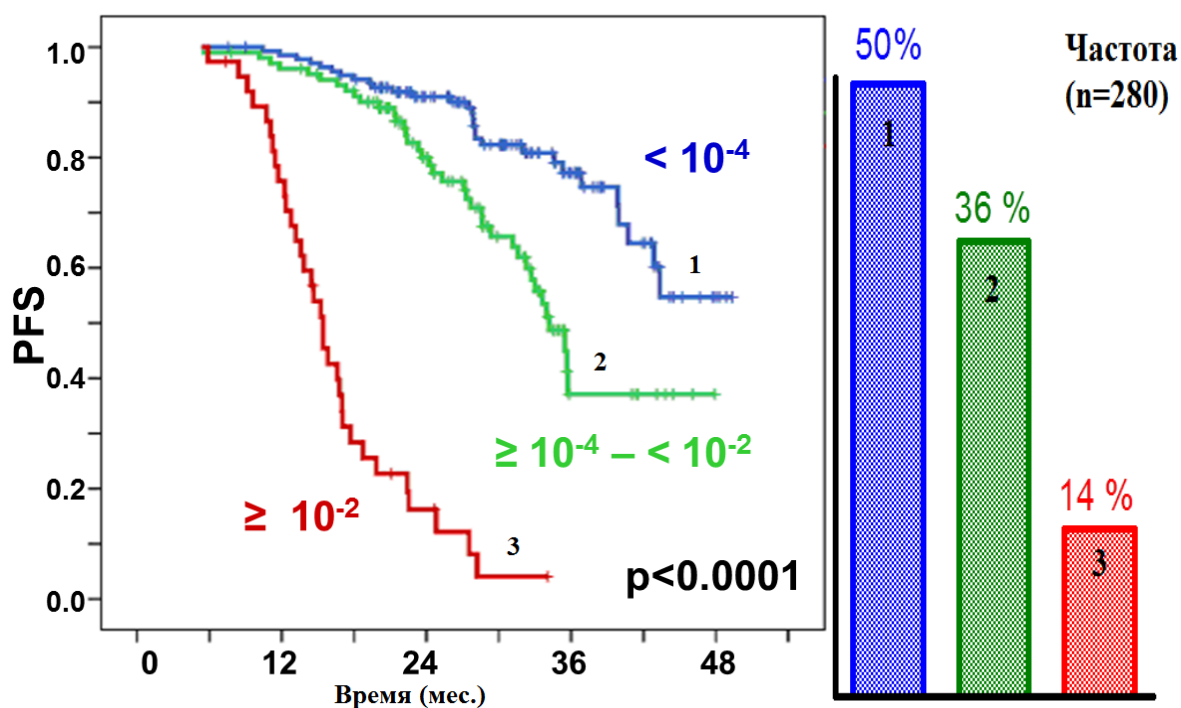


Рисунок 2.6.2 – Продолжительность жизни пациентов с ХЛЛ в зависимости от уровня МОБ (K.Fischer, 2012; PFS (Progression-free survival) – беспрогрессивная выживаемость)

В настоящее время специфических хромосомных аномалий при ХЛЛ не обнаружено, но, тем не менее, при помощи метода FISH цитогенетические нарушения при данном заболевании выявляются более чем у 80% пациентов.

Наиболее частыми из них являются del13q14 (40-60%), трисомия 12-й хромосомы (15-30%), del11q23 (15-20%) и del17p13 (около 10%).

Наибольшее прогностическое значение среди них имеет del17p13. Так, H.Döhner и соавт. в 2000г. показали, что при наличии этой делеции у пациентов с ХЛЛ определяется самая короткая выживаемость, что представлено на рисунке 2.6.3. При этом она чаще ассоциирована с высоким риском развития синдрома Рихтера и плохим прогнозом. Более того данная аномалия в свою очередь приводит к повреждению гена TP53, который играет ключевую роль в индукции апоптоза клеток, имеющих поврежденную ДНК. Пациенты с мутациями гена TP53 (Tumor Suppressor Protein p53) представляют собой особую группу, для которой характерны агрессивное течение ХЛЛ, неблагоприятный прогноз и рефрактерность к стандартной терапии. Мутации TP53 обеспечивают тот же неблагоприятный прогностический эффект, что и del17p13, так как в обоих случаях инактивируется один и тот же ген.

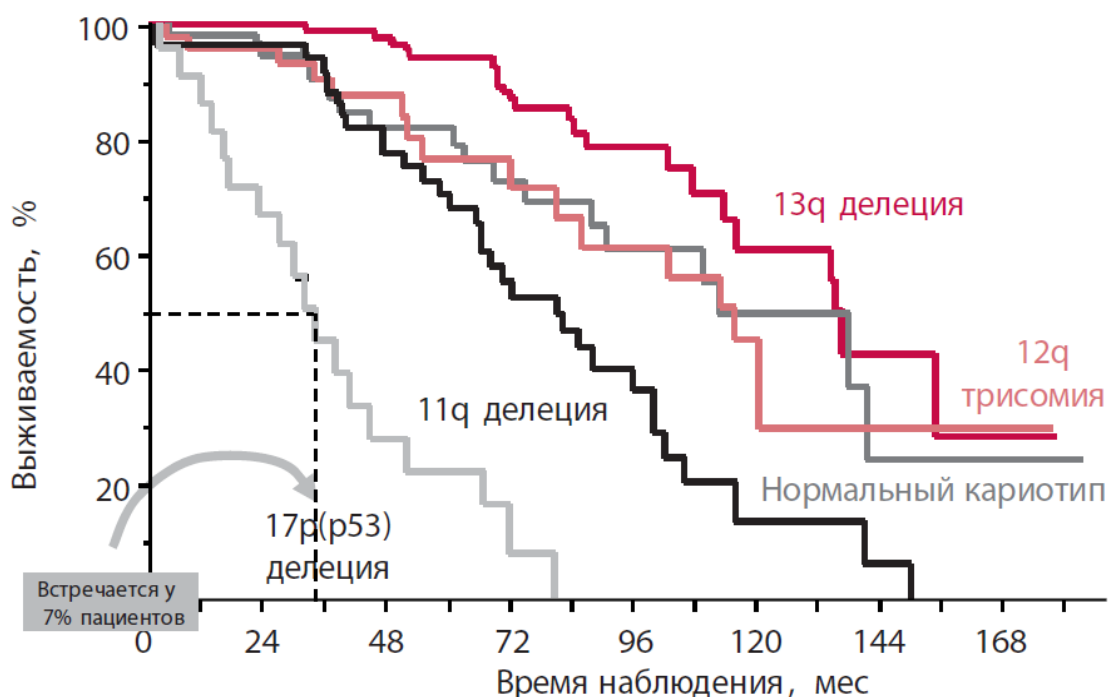


Рисунок 2.6.3 – Общая выживаемость пациентов с ХЛЛ при выявлении цитогенетических нарушений (H.Döhner et al., 2000).

Наряду с вышеописанными генетическими поломками в последнее время выявлены новые молекулярно-генетические маркеры прогноза течения ХЛЛ. К ним относятся мутации таких генов, как NOTCH1, SF3B1 и др. При мутациях NOTCH1 (частота 8-12% больных ХЛЛ) определяются более короткий период до начала терапии ХЛЛ, ниже показатели общей и беспрогрессивной выживаемости. У этих пациентов чаще выявляется рефрактерность к химиотерапии, существенно выше риск трансформации в Синдром Рихтера, особенно при одновременном наличии мутаций TP53 и/или del17p.

Мутации гена SF3B1 (частота 10-15% больных ХЛЛ), как правило, также ассоциируются с неблагоприятным прогнозом течения ХЛЛ. Они чаще определяются у больных с поздней стадией ХЛЛ, с повышенным уровнем β_2 -микроглобулина, с VH-генами без мутаций, более коротким периодом до начала терапии и худшей общей выживаемостью.

У пациентов с мутационным статусом генов IgVH заболевание протекает более медленно, они лучше отвечают на терапию. И, наоборот, для носителей немутированных генов тяжелых цепей иммуноглобулинов характерна более короткая выживаемость пациентов и плохой прогноз, что схематически отображено на рисунке 2.6.4. Важно отметить, что состояние мутационности генов вариабельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов возникает на ранних этапах формирования ХЛЛ и остается стабильным в последующем. Все это дает основание рассматривать мутационный статус генов IgVH как один из лучших *долгосрочных* прогностических показателей.

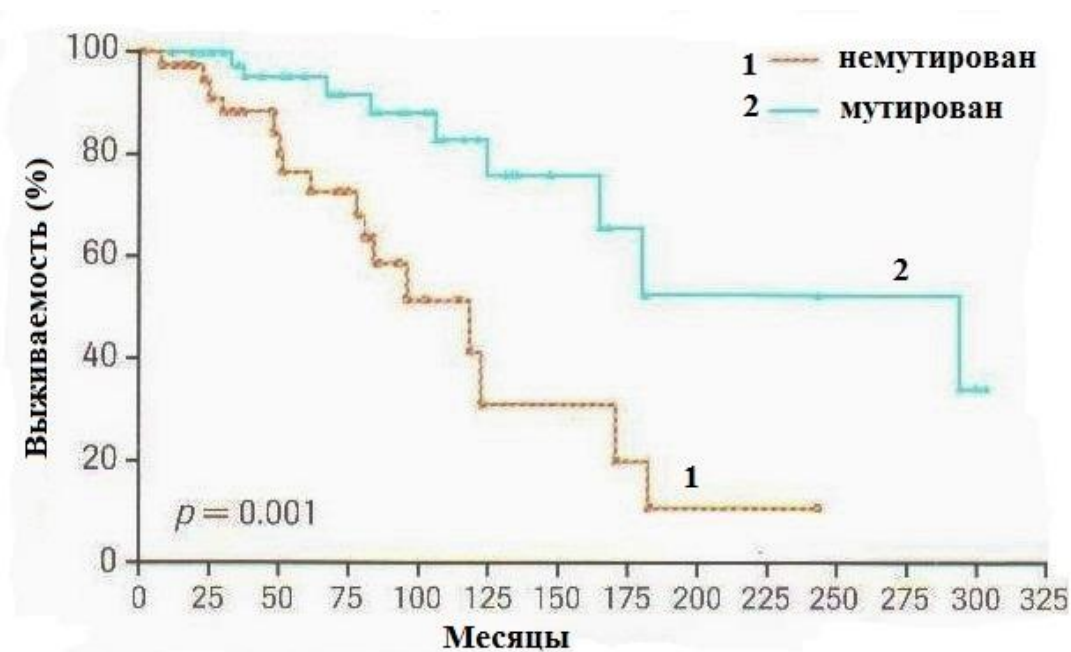


Рисунок 2.6.4 – Зависимость общей выживаемости от мутационного статуса генов IgVH пациентов с ХЛЛ (*T.J.Hamblin, 1999*)

Большинство прогностических факторов являются долгосрочными и стабильными в течение длительных периодов времени. Однако существует метод определения чувствительности опухолевых клеток к различным химиопрепаратам с помощью МТТ-теста, который позволяет контролировать ответ на химиотерапию в *краткосрочной* перспективе в течение коротких периодов времени (см. главу 2.7). С помощью данного МТТ-теста можно прогнозировать ответ на химиотерапию и корректировать ее на любом этапе лечения ХЛЛ в зависимости от результатов теста.

В таблице 2.6.2 представлено распределение пациентов с ХЛЛ по группам риска в зависимости от молекулярно-генетических и лабораторных маркеров и ответа на терапию.

Таблица 2.6.2 – Распределение пациентов по группам риска
(Zenz, 2012 с модиф.)

Группа риска	Определение	Частота на момент начала 1-ой линии терапии
Крайне высокий	1. Рефрактерность к флударабину 2. Ранний рецидив или прогрессия после FCR (≤ 24 мес.) 3. Делеция 17p13 и/или мутация TP53 при наличии показаний для начала терапии 4. Мутации BIRC3	10-12%
<u>Высокий</u>	1. IGHV-немутированный вариант 2. Делеция 11q 3. Высокий $\beta 2$ -микроглобулин сыворотки в дебюте заболевания 4. Мутации SF3B1, Notch1	70%
<i>Низкий</i>	1. IGHV-мутированный вариант 2. Отсутствие критериев высокого и крайне высокого риска	20%

Существует более популярная система прогнозирования течения ХЛЛ, где используется **Международный прогностический индекс** (МПИ, CLL-IPI – International Prognostic Index), расчет которого представлен в таблице 2.6.3.

Таблица 2.6.3 – Международный прогностический индекс для пациентов с ХЛЛ, CLL-IPI (N.Kutsch, 2015)

<u>Показатель</u>	<u>Неблагоприятный фактор</u>	<u>Оценка</u>
TP53 (17p)	мутация/делеция	4
IGHV статус	немутированный	2
B2M, mg/L	> 3.5	2
Клиническая стадия	Binet B/C <u>или</u> Rai I-IV	1
Возраст	> 65 лет	1
<u>Прогностическая оценка</u>		0 - 10

Согласно данному индексу (оценке по количеству баллов) определяется риск для пациентов с ХЛЛ и дальнейший прогноз течения заболевания и эффективности его лечения. В таблице 2.6.4 представлены группы риска пациентов с ХЛЛ согласно CLL-IPI и их выживаемость в зависимости от определенной группы.

Таблица 10. Определение групп риска по CLL-IPI (N.Kutsch, 2015)

Группа риска	Оценка	Пациенты, N(%)	Выживаемость после 5 лет, %
Низкий	0 - 1	340 (29)	93.2
Промежуточный	2 - 3	464 (39)	79.4
Высокий	4 - 6	326 (27)	63.6
Очень высокий	7 - 10	62 (5)	23.3

2.7. Определение чувствительности опухолевых лимфоцитов к химиопрепаратам (МТТ-тест)

Разработан набор для количественного определения *ex vivo* жизнеспособных лимфоидных клеток при действии лекарственных препаратов методом цитохимического анализа с использованием реагента МТТ (МетилТиазолТетразолий бромид) (МТТ-ЛЕК-ОТВЕТ). Метод определения лекарственной чувствительности лимфоидных клеток основан на способности митохондриальных дегидрогеназ живых клеток конвертировать растворимую



соль 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенил тетразолиум бромид в нерастворимый формазан (МТТ-тест). Мертвые клетки не способны эффективно перерабатывать МТТ.

Набор рассчитан на проведение анализа спектра индивидуальной химиочувствительности 1 образца лимфоидных клеток (до 24 лекарственных препаратов).

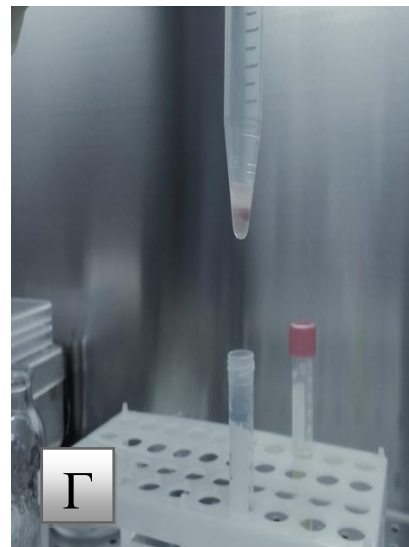
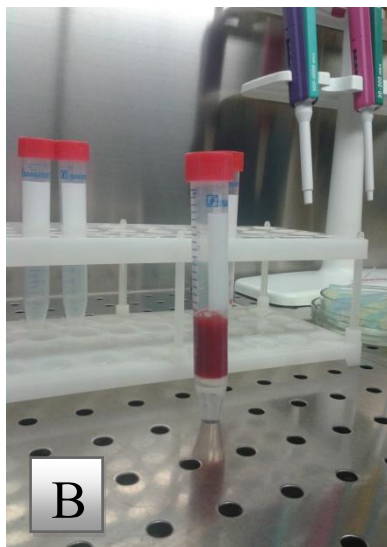
Определение лекарственной чувствительности клеток *ex vivo* дает возможность мониторировать в процессе лечения формирование лекарственной резистентности клеток к отдельным препаратам и их сочетаниям. Поэтому лекарственную чувствительность клеток желательно оценивать перед каждым курсом химиотерапии, что позволит не только прогнозировать ответ на последующую терапию, но и при развитии лекарственной нечувствительности к стандартным протоколам оперативно их изменять для конкретного пациента на основании исследования лекарственной чувствительности его клеток в МТТ-тесте. Лекарственная чувствительность лейкозных клеток может быть не связана с отдельными молекулярно-генетическими или цитогенетическими

свойствами клеток, а характеризовать предполагаемый ответ пациента на терапию.

Методика постановки МТТ-теста



Источниками для выделения моноклеарных клеток, являющихся объектом исследования, служат, прежде всего, периферическая кровь и костный мозг пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани (рис. А). Не исключается использование в качестве источника клеток лимфатических узлов, плевральной, спинномозговой или асцитной жидкости.



Выделение клеток проводится с помощью растворов для разделения лейкоцитов (Гистопак, Перкол, Лимфопреп) (рис. Б, В). Полученный осадок разводится средой и используется в качестве источника клеток (рис. Г).

Жизнеспособность клеток, которая должна быть не менее 85%, контролируется с помощью трипанового синего. Подсчет клеток проводится в камере Горяева (20 мкл клеточной суспензии + 20 мкл трипанового синего 0,05%-го; подсчет ведется в 12,5 больших квадратах, полученное количество* 10^4).

Клетки инкубируются в отсутствии (контроль) или в присутствии близких к терапевтическим концентраций исследуемых цитостатических химиопрепаратов. Химиопрепараты используются в концентрации, близкой к терапевтической в крови, с учетом фармакокинетики лекарственных средств (Стер) или готовится ряд разведений препаратов для определения концентрации 50%-го ингибирования (IC50) по графику устойчивости путем аппроксимации.

Клетки культивируются в питательной среде с необходимыми добавками (10% / 5% (в случае с тестированием препарата на основе антител – ритуксимаба) инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 1% L-глутамина, 0,1% антибиотика) в увлажненной атмосфере (90% влажности) с 5% CO₂ при температуре 37°C (далее – стандартные условия) в течение 48 часов (рис. Д - 3).



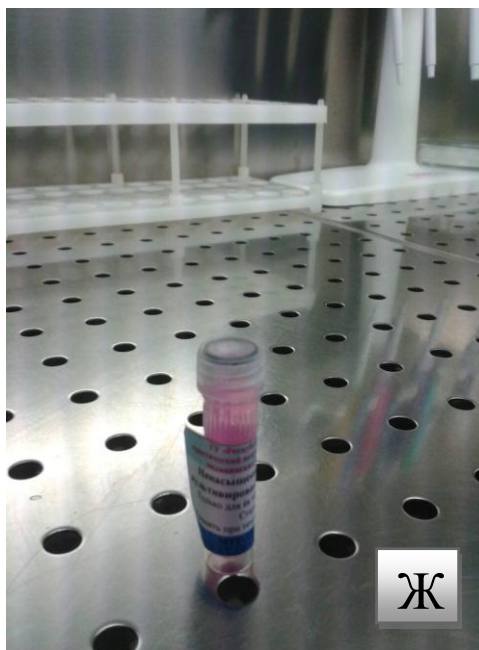
Д

Питательная среда



Е

Полная среда без добавок



Ненасыщенная среда



CO₂-инкубатор



Для каждого образца клеток регистрируется оптическая плотность 4 контрольных лунок с полной средой для культивирования клеток (бланк стандартный), 4 контрольных лунок с интактными клетками в полной среде для культивирования клеток (контроль стандартный). При тестировании препарата на основе антител (ритуксимаба), дополнительно регистрируется оптическая плотность 4 контрольных лунок с ненасыщенной средой (бланк антител), 4 контрольных лунок с интактными клетками в ненасыщенной среде (контроль антител). Объем каждой лунки равен 100 мкл (рис. И). Во все остальные лунки вносятся тестируемые препараты и полученная клеточная суспензия в полной (ненасыщенной – при тестировании антител) среде. Общий объем каждой лунки составляет 100 мкл (5 мкл цитостатика + 95 мкл клеточной суспензии в среде с концентрацией клеток 2×10^6 /мл). В пустые лунки вносится физраствор. Для каждого препарата

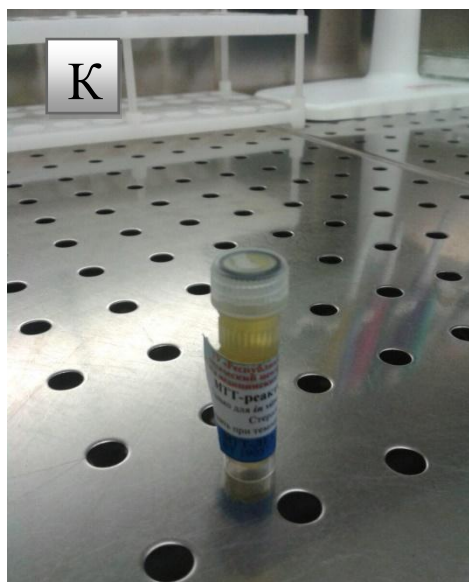
используется по три лунки. Дублирующие друг друга триплеты необходимы для получения среднего значения и ошибки среднего.

Схема внесения растворов в лунки:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	NaCl	BLK	FLL	FLL	FLL	DM	DM	DM	MRN	MRN	MRN	BLK At
B	NaCl	BLK	CHP	CHP	CHP	RUB	RUB	RUB	ASP	ASP	ASP	BLK At
C	NaCl	BLK	MITX	MITX	MITX	KAR	KAR	KAR	NaCl	NaCl	NaCl	BLK At
D	NaCl	BLK	LEI	LEI	LEI	MLF	MLF	MLF	CP	CP	CP	BLK At
E	NaCl	K	PRD	PRD	PRD	IMA	IMA	IMA	BRD	BRD	BRD	KAt
F	NaCl	K	VINC	VINC	VINC	CTR	CTR	CTR	RIT	RIT	RIT	KAt
G	NaCl	K	DOX	DOX	DOX	ETO	ETO	ETO	NaCl	NaCl	NaCl	KAt
H	NaCl	K	CHL	CHL	CHL	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	KAt

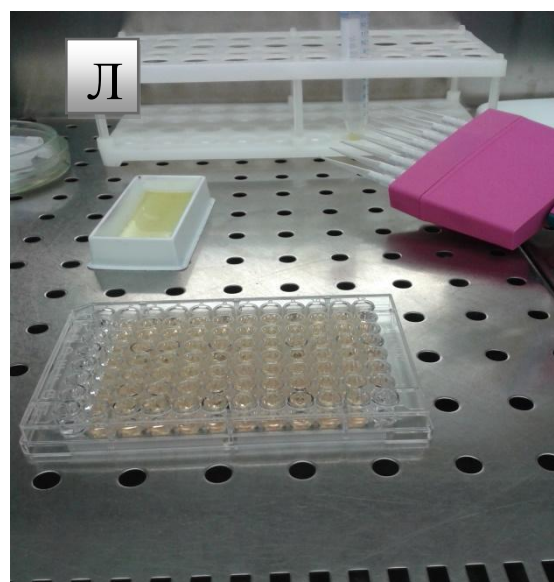
Заполненный планшет помещается в CO₂-инкубатор и инкубируется в стандартных условиях в течение 44 ч.

По истечении 44 часов инкубации во все лунки планшета, за исключением лунок с физраствором, стерильно вносится по 20 мкл раствора МТТ (рис. К, Л). Планшет помещается на 4 часа в CO₂ инкубатор.



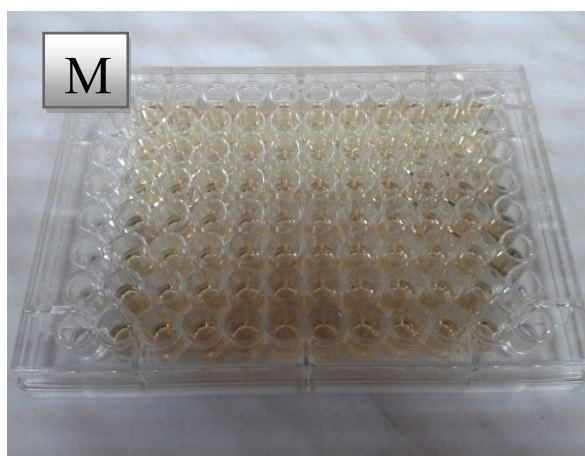
К

MTT



Л

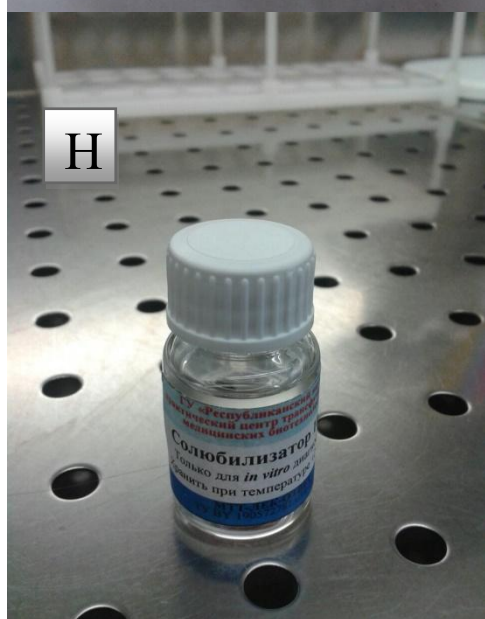
Внесение MTT



М

Через 4 ч экспозиции живые клетки восстанавливают желтый МТТ до темно-фиолетовых гранул формазана (рис. М).

Планишет через 4 часа после внесения MTT

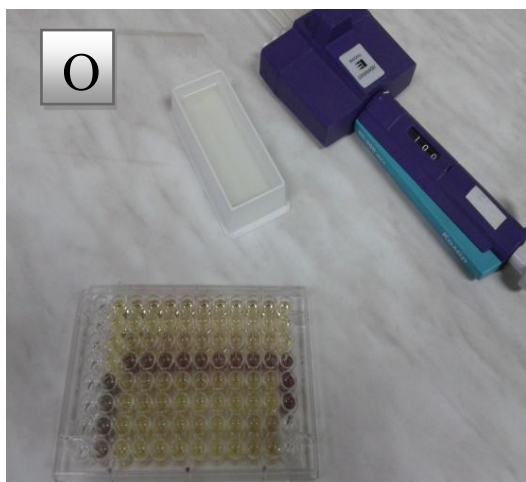


Н

Для солубилизации (растворения) кристаллов формазана в каждую анализируемую лунку добавляется по 100 мкл солубилизатора (рис. Н).

Для полноты растворения гранул формазана содержимое лунок энергично пипетируется (20–30 толчков на лунку).

Закрытый планшет переносится в холодильник и выдерживается в течение 20–25 мин до осаждения пены в тестируемых лунках (рис. О).



Планшет переносится в планшетный спектрофотометр, с помощью которого измеряется оптическая плотность раствора в каждой лунке. Интенсивность окраски раствора линейно коррелирует с количеством жизнеспособных клеток в суспензии. Измерения проводятся при длине волны $\lambda = 540$ нм.

Планшет после солюбилизации

Полученные результаты переводятся в проценты, используя *формулу*:

$$ЖК = \frac{ОП1 - ОПф}{ОП2 - ОПф} \times 100\% \quad \text{или}$$

$$ЖК = \frac{ОП1}{ОП2} \times 100\% \quad (\text{формула используется, если прибор автоматически}$$

вычитает фоновое значение среды),

где ЖК – жизнеспособность клеток, ОП1 – средняя оптическая плотность триплета лунок с клетками, которые подвергались воздействию; ОП2 – средняя оптическая плотность триплета лунок с интактными клетками; ОПф – средняя оптическая плотность лунок с бланком. Результаты считать адекватными, если $ОП1 - ОПф > 0,05$.

Рассчитывается среднее значение и ошибка среднего для каждого анализируемого цитотоксического соединения, используя соответствующие стандартные статистические формулы или компьютерные статистические программы.

Определяется выраженность чувствительности опухолевых клеток к анализируемым химиопрепаратам по относительной выживаемости клеток *ex vivo*:

(< 15 % выживших клеток) – очень высокая;

(15-39 % выживших клеток) – высокая;

- (40-59 % выживших клеток) – умеренная;
- (60-89 % выживших клеток) – низкая;
- (≥ 90 % выживших клеток) – резистентность.

Для лиофилизации растворов лекарственных препаратов в планшетах их замораживают до низкой температуры (15 мин -20°C , не менее 1 ч -40°C , -80°C в течение 3 ч) и помещают в предварительно охлажденный аппарат для лиофильной сушки. Продолжительность высушивания составляет 12 ч при температуре -60°C и вакууме при давлении 0,011 мбар. Далее планшет помещается в герметичную упаковку и хранится до использования при 4°C .

Комплексное использование вышеперечисленных прогностических факторов позволяет стратифицировать пациентов ХЛЛ на группы высокого, промежуточного и низкого риска и прогнозировать их выживаемость в момент постановки диагноза и в процессе лечения, что может служить основой для оптимизации дифференциального подхода к терапии данных пациентов.

2.8. Дифференциальная диагностика

Важно отметить, что ХЛЛ и лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) биологически представляют собой одну опухоль. Иммунологический фенотип опухолевых В-лимфоцитов при ЛМЛ аналогичен ХЛЛ. Отличие между ними в том, что при ХЛЛ в крови имеется значительный лимфоцитоз ($\geq 5 \times 10^9/\text{л}$ моноклональных В-лимфоцитов), тогда как при ЛМЛ клинически манифестного лимфоцитоза нет, несмотря на поражение лимфатических узлов, селезенки, костного мозга.

Если по анализу крови определяется моноклональный лимфоцитоз $< 5 \times 10^9/\text{л}$, а по данным физикального обследования, УЗИ, КТ у пациента не выявляется лимфаденопатия, спленомегалия, а также нет цитопении, то диагностируют моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ). МВКЛ – не заболевание, а состояние предрасположенности к ХЛЛ с частотой прогрессии в

ХЛЛ 1–2% в год. Критерии диагноза ХЛЛ, ЛМЛ и МВКЛ представлены на рисунке 2.8.1.

МВКЛ имеет значение с психологической точки зрения для пациентов, которым ставят диагноз «лейкоз». Использование термина «лейкоз» в таких случаях несет в себе бессмысленный стресс. Такие состояния как МВКЛ и ЛМЛ требуют мониторинга анализов крови и состояния пациента.

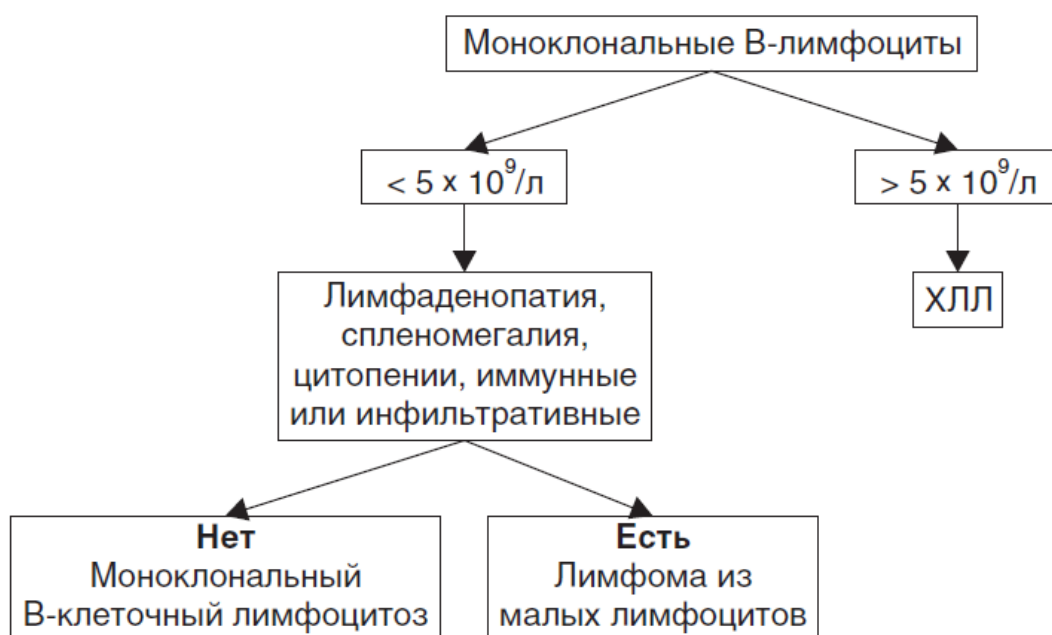


Рисунок 2.8.1 – Критерии диагноза ХЛЛ, ЛМЛ и МВКЛ

Дифференциальный диагноз ХЛЛ по иммунофенотипу необходимо проводить в первую очередь с лейкоемизацией лимфомы мантийной зоны, фолликулярной лимфомой, лимфомой маргинальной зоны и др. В таблице 2.8.1 представлена сравнительная характеристика иммунофенотипов различных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ).

Таблица 2.8.1 – Сравнительная характеристика иммунофенотипов ЛПЗ

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	+	+	-	++	-	+	-	-/+	+	CD79α	-	+
Лимфома маргинальной зоны	+	+	-	++	-/+	+/-	+/-	-		CD79α	-	+

При сомнительном иммунофенотипе может быть полезным использование балльной системы по E.Matutes, согласно которой для ХЛЛ характерно 4-5 баллов, а 0-2 баллов характерно для других ЛПЗ. Данная система представлена в таблице 2.8.2.

Таблица 2.8.2 – Система оценки иммунофенотипирования ЛПЗ по E.Matutes

Маркер	ХЛЛ	Баллы	Другие ЛПЗ	Баллы
SIg	<i>Слабая экспрессия</i>	1	Яркая	0
CD5	<u>Положительная</u>	1	<i>Негативная*</i>	0
CD23	<u>Положительная</u>	1	<i>Негативная</i>	0
CD79b или CD22	<i>Слабая</i>	1	Яркая	0
FMC7	<i>Негативная</i>	1	<u>Позитивная</u>	0

* за исключением лимфомы мантийной зоны.

В качестве дополнительного метода может использоваться определение экспрессии **CD200** методом проточной цитометрии (экспрессия при ХЛЛ, отсутствие экспрессии при лимфоме мантийной зоны).

ХЛЛ необходимо также дифференцировать от инфекционных лимфоцитоза и мононуклеоза. *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 $30\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ за счёт увеличения количества содержания лимфоцитов до 70–80%. В миелограмме лимфоидная метаплазия отсутствует. Селезенка и лимфатические узлы не увеличены. У взрослых дифференциальный диагноз проводится с ХЛЛ в А стадии по J.Binet и может представлять трудности. Быстрая нормализация картины периферической крови при инфекционном лимфоцитозе разрешает сомнения.

Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова, железистая лихорадка, моноцитарная ангина, болезнь Пфайфера) – болезнь, обусловленная вирусом Эпштейн-Барр, характеризуется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, увеличением печени и селезенки, характерными изменениями гемограммы, в ряде случаев может принимать хроническое течение. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем, но чаще со слюной, возможна передача инфекции при переливаниях крови. При попадании вируса Эпштейн-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, который 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 мононуклеаров*.

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. 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). Лимфаденопатия наблюдается почти у всех больных. Чаще поражаются углочелюстные и заднешейные лимфатические узлы, реже - подмышечные, паховые. У некоторых больных может наблюдаться довольно выраженная картина острого мезаденита. У части больных отмечается экзантема, сроки появления и характер которой изменяются в широких пределах: 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. Часто имеется гепатоспленомегалия, которая появляется с 3-5-го дня болезни и держится до 3-4 нед. и более.

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. Ранее эти клетки часто называли «лимфомоноцитами», из-за схожести на моноциты и лимфоциты одновременно. Однако это название не точное, т.к. эти клетки не гибрид лимфоцита и моноцита, а лимфоциты. Мононуклеарная реакция может сохраняться 3-6 мес и даже несколько лет.

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 инфекционном мононуклеозе осложнения возникают не очень часто, но могут быть очень тяжелыми. К гематологическим осложнениям относятся аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения и гранулоцитопения.

Диагноз инфекционного мононуклеоза 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. 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. Дополнительным информативным тестом является идентификация в сыворотке крови вируса Эпштейн – Барр с помощью ПЦР.

Специальной терапии 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.

Диагноз «хронический лимфоцитарный лейкоз» складывается из **пяти** составляющих:

1. Стадия по классификации Binet (и/или по Rai) указывается на текущий момент (рекомендуется отметить наличие массивной лимфаденопатии (размеры >5 см, образование конгломератов – «bulky»);
2. Указание группы риска ХЛЛ по международному прогностическому индексу (МПИ, IPI) (если известен только статус TP53, то указывается высокий риск);
3. Информация о предшествующей терапии;
4. Статус (фаза) заболевания: без показаний к терапии, ремиссия, ранний рецидив, поздний рецидив (первый, второй, n-ный), прогрессирование;
5. Осложнения (аутоиммунные, инфекционные и т.д.).

Примеры формулирования диагноза:

- ХЛЛ, стадия А, МПИ 0, без показаний к терапии;
- ХЛЛ, стадия В, МПИ 4, массивная абдоминальная лимфаденопатия, высокий риск;
- ХЛЛ, стадия В, МПИ 5, состояние после шести курсов FC, ремиссия;
- ХЛЛ, стадия А, состояние после терапии хлорамбуцилом, прогрессирование;
- ХЛЛ, стадия С, состояние после пяти курсов FCR, шести курсов R-CHOP, монотерапии алемтузумабом, третий рецидив. Аспергиллез легких;
- ХЛЛ, стадия С, МПИ 3, аутоиммунная гемолитическая анемия II степени тяжести.

ГЛАВА 3

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

3.1. Общие принципы лечения

Особенностью ХЛЛ является то, что специфическая терапия редко назначается непосредственно после постановки диагноза. Около 30% пациентов (2/3 со стадией А в дебюте) имеют медленно-прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. При этом небольшая часть пациентов с тлеющим течением ХЛЛ вообще никогда не нуждается в лечении и умирает от сопутствующих заболеваний. Наличие такой группы пациентов делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии. Медиана времени от диагноза до момента начала специфической терапии в среднем составляет 2-3 года. Течение ХЛЛ может носить волнообразный характер с периодами накопления и спонтанной регрессии опухолевого объема. Имеются описания случаев полной спонтанной регрессии ХЛЛ, обычно у больных с ранними стадиями заболевания.

Таким образом, специфическая терапия ХЛЛ должна начинаться при наличии следующих **показаний** по рекомендациям рабочей группы по ХЛЛ (International Workshop on CLL – IWCLL, 2008 [I,A]):

1. Один или более симптомов интоксикации:

- потеря веса $>10\%$ массы тела за 6 месяцев (если пациент не принимал меры к похуданию);
- выраженная слабость (ECOG ≥ 2 , нетрудоспособность);
- субфебрильная лихорадка без признаков инфекции (или лихорадка $>38^\circ\text{C}$ более 2 недель без признаков инфекции);
- ночные поты, сохраняющиеся более месяца без признаков инфекции;

2. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга;

3. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону;
4. Большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явное увеличение органа;
5. Массивная и нарастающая лимфаденопатия (>10 см);
6. Время удвоения лимфоцитов (ВУЛ) в течение менее 6 месяцев.

Использование ВУЛ в качестве единственного критерия для оценки активности возможно только при исходном лимфоцитозе $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и достоверном исключении факторов, способствующих увеличению количества лимфоцитов в периферической крови (например, инфекции).

Формула для расчета ВУЛ:

$$\text{ВУЛ} = \frac{\text{Исходный уровень лимфоцитов в мкл} \times \text{Число месяцев между измерениями}}{\text{Разница между вторым и первым измерением лимфоцитов в мкл}}$$

Гипогаммаглобулинемия и/или моно- и олигоклональная парапротеинемия, а также наличие стадии А по Binet (0 по Rai) (даже при развитии аутоиммунных осложнений) сами по себе не являются показанием для начала специфической терапии.

Показания для начала терапии во второй линии не отличаются от указанных выше.

ХЛЛ в настоящее время является неизлечимым заболеванием. Однако использование химиотерапии позволяет достигать глубокие и стойкие ремиссии, купировать симптомы заболевания, увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни таких пациентов. У значительной части пациентов целью терапии является достижение полной ремиссии, в идеале с эрадикацией МОБ.

Выбор терапии у пациентов с ХЛЛ базируется на *3-х группах факторов*:

1. Характер болезни: тяжесть клинических проявлений, наличие факторов неблагоприятного прогноза (del17p, мутация TP53);

2. Состояние больного: возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни, не связанная с ХЛЛ;

3. Факторы, связанные с лечением: наличие противопоказаний к данному препарату, качество и продолжительность ответа на ранее проводившееся лечение, характер токсичности ранее проводившегося лечения.

В таблице 3.1.1 представлено подразделение пациентов с ХЛЛ на группы в зависимости от их коморбидности для определения целей в последующей терапии.

Таблица 3.1.1 – Подразделение на группы пациентов с ХЛЛ

Коморбидность (по шкале <i>CIRS</i>), возраст	Нет значимой коморбидности, молодой возраст	Значимая коморбидность, пожилой возраст	Старческий возраст, органные недостаточности
Цель терапии	Долгосрочная ремиссия, эрадикация МОБ	Контроль над болезнью, низкая токсичность	Паллиативная

У пациентов с выраженным гиперлейкоцитозом ($> 200 \times 10^9/\text{л}$) перед началом иммунохимиотерапии возможно 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 и/или тромбоцитопении к алкилирующему препарату может быть добавлен преднизолон.

3.2. Лечение молодых пациентов

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

В конце 90-х годов появился новый препарат – пуриновый аналог флударабин, который продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с предыдущими препаратами. 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).

В настоящее время «золотым стандартом» первой линии терапии для лечения молодых пациентов с хорошим соматическим статусом является комбинированная иммунохимиотерапия флударабином с циклофосфамидом и ритуксимабом (**FCR**) (Eichhorst B.F. et al., 2009; Keating M.J., et al., 2009).

Данный стандарт терапии ХЛЛ стал результатом крупного исследования, проведенного в США (MD Anderson Center) в 1999–2003 гг. По результатам данного исследования, режим FCR оказался эффективным в 95% случаев, при этом в 71% – за счет ПО у первичных больных. Применение такой комбинации впервые за многие годы привело к увеличению общей выживаемости (ОВ). По данным C.S. Tam, 6-летняя общая и бессобытийная выживаемость при использовании данного режима составила 77 и 51% соответственно (Tam C.S. et al., 2008).

Данные, полученные американскими учеными, в последующем были подтверждены результатами исследования CLL8, 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 иммунохимиотерапии этот показатель достигал 44%, а в группе без применения ритуксимаба – 22%), улучшение медианы беспрогрессивной выживаемости (БПВ) (65% в группе FCR и 45% в группе FC) и ОВ (87 и 83% соответственно), что графически отображено на рисунке 3.2.1.

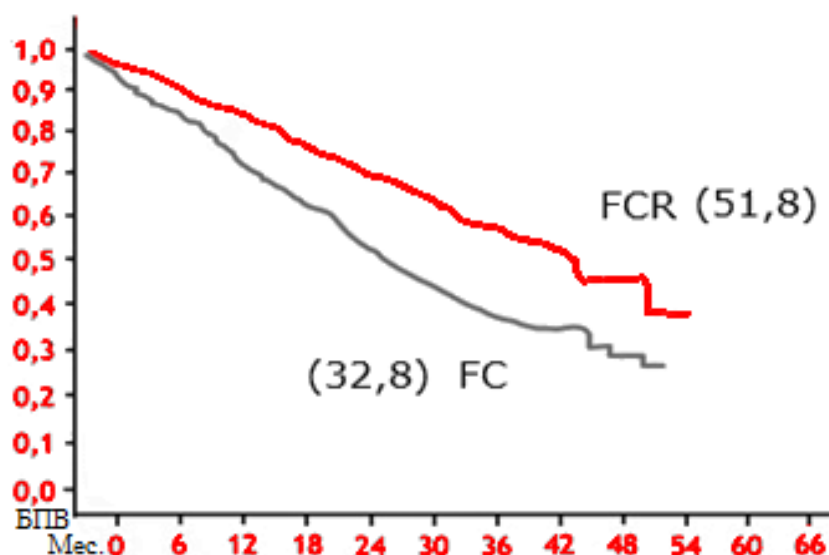


Рисунок 3.2.1 – Беспрогрессивная выживаемость (БПВ) при использовании режимов FCR и FC (*Hallek M. et al., 2010*).

Однако при режиме FCR существует высокий риск развития нежелательных явлений, особенно цитопений и инфекционных осложнений. В таблице 3.2.1 представлены нежелательные явления 3-4 степени тяжести при использовании режимов химиотерапии FC и FCR. Снижение токсичности возможно за счет уменьшения доз химиотерапевтических препаратов (FCR-Lite), снижения числа курсов FCR либо путем замещения флударабина и циклофосфамида бендамустином.

Таблица 3.2.1 – Нежелательные явления 3-4 степени тяжести при проведении режимов FC и FCR (*Fischer K. et al., 2012*).

Показатель	FC	FCR	p
Общее число пациентов	248 (62.9%)	309 (76.5%)	< 0.0001
Гематологическая токсичность	39.6%	55.7 %	< 0.0001
<u>Нейтропения</u>	21.0%	33.7%	< 0.0001

Лейкопения	12.1%	24.0%	< 0.0001
<u>Инфекции</u>	21.5%	25.5%	0.18
Синдром лизиса опухоли	0.5%	0.2%	0.55

При лечении флударабин-содержащими режимами терапии на последующих циклах (2–6-й) может развиваться стойкая длительная нейтропения, которая остановит проведение 6 циклов химиотерапии. Об этой специфической особенности лечения флударабином следует помнить и предпочтительнее бороться с токсичностью путем модификации доз. Редукция доз приводит к снижению эффективности, однако ХЛЛ – полностью неизлечимое заболевание и недостижение полной ремиссии не критично. Затяжная цитопения после флударабин-содержащего режима может быть опаснее для пациента.

Следующий курс с флударабином допустимо начинать, если число тромбоцитов больше $50 \times 10^9/\text{л}$, число нейтрофилов больше $1,5 \times 10^9/\text{л}$. При уровне нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ на начало следующего курса лечение откладывается на 1-2 недели. При восстановлении показателей лечение продолжается в тех же дозах или в сниженных – по решению лечащего 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. Данные рекомендации выполняются согласно таблице 3.2.2.

Таблица 3.2.2 – Схемы редукции доз флударабина и циклофосфамида

	Флударабин	Циклофосфамид
При пероральном введении		
Стандартная дозировка	40 мг/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

При существенном снижении уровня гемоглобина нужно в первую очередь исключить аутоиммунный *гемолиз*, так как при наличии клинико-лабораторных проявлений гемолиза (в том числе наличия данных гемолиза в анамнезе) флударабин противопоказан. Положительная прямая проба Кумбса без других клинико-лабораторных проявлений гемолиза не является противопоказанием к проведению дальнейшей терапии флударабин-содержащими режимами, однако необходим строгий мониторинг биохимических показателей крови в процессе таких режимов химиотерапии.

Основной коморбидностью, влияющей на результаты терапии режимами с флударабином, является *патология почек*. Так, флударабин противопоказан при клиренсе креатинина < 30 мл/мин. При клиренсе креатинина 30-60 мл/мин следует редуцировать дозы циклофосфамида 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:
$$\text{СКФ (мл/мин)} = \frac{[\text{Вес тела (кг)} \times (140 - \text{Возраст})]}{[72 \times \text{Креатинин (мг/дл)}]}$$

$$\text{Женщины: СКФ (мл/мин)} = \frac{[\text{Вес тела (кг)} \times (120 - \text{Возраст})]}{[72 \times \text{Креатинин (мг/дл)}]}$$

Формула пересчета концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл:

$$\text{Креатинин (мг/дл)} = \text{Креатинин (мкмоль/л)} / 88,4.$$

Альтернативная формула:

$$\text{Мужчины: СКФ (мл/мин)} = \frac{[1,23 \times (140 - \text{Возраст}) \times \text{Вес тела (кг)}]}{\text{Креатинин (мкмоль/л)}}$$

$$\text{Женщины: СКФ (мл/мин)} = \frac{[1,04 \times (120 - \text{Возраст}) \times \text{Вес тела (кг)}]}{\text{Креатинин (мкмоль/л)}}$$

Модификация доз *ритуксимаба* как правило не проводится. У пожилых пациентов при риске сердечно-сосудистых осложнений на фоне синдрома высвобождения цитокинов введение ритуксимаба можно разделить на 2 раза (день 0 – 100 мг, день 1 – остальная часть).

Всем пациентам, которым планируется назначение антител к CD20 (ритуксимаб, офатумумаб и др.), необходимо проводить развернутое вирусологическое обследование для выявления маркеров вируса гепатита В (HBV), включающее HBs-антиген, антитела к поверхностному антигену (анти-HBs), антитела к core-антигену (анти-HBcor) и качественное определение ДНК вируса гепатита В в крови. Этому вопросу касемо ХЛЛ уделяется особое внимание, так как, по данным ряда исследований (Rossi, 2009), клетки ХЛЛ являются дополнительным резервуаром для вируса гепатита В. Латентная инфекция, вызванная HBV, выявляется у пациентов с ХЛЛ чаще. При диагностике хронического вирусного гепатита В рекомендуется отказаться от анти-CD20 терапии либо проводить противовирусное лечение (Энтекавир) до специфической терапии, весь период иммунохимиотерапии и год после ее окончания.

Ритуксимаб вводится в дозировке 375 мг/м² только в первом цикле терапии. Во всех последующих циклах доза увеличивается до 500 мг/м². Необходимость эскалации дозы объясняется относительно низкой экспрессией CD20 при ХЛЛ. Всем пациентам за 30-60 минут до начала инфузии осуществляется премедикация – 1000 мг парацетамола р.о., р-р анальгина 50% -

2,0 (1 г) + р-р димедрола 0,1% - 2,0 (2 мг) в/в. При наличии лимфоцитоза $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$ к премедикации добавляются ГКС (преднизолон 50-100 мг, дексаметазон 4-8 мг в/в). Также для профилактики синдрома лизиса опухоли за 12-24 часов до начала инфузии дается аллопуринол (300 мг/сут), осуществляется регидратация.

При первом введении инфузия ритуксимаба начинается со скорости 50 мг/ч. При отсутствии побочных явлений скорость инфузии увеличивается на 50 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч. При последующих введениях начальная скорость - 100 мг/ч. При отсутствии побочных явлений скорость инфузии увеличивается на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч. При возникновении побочных явлений инфузия приостанавливается, и проводятся необходимые медицинские манипуляции по купированию аллергической реакции (ГКС, адреналин, кислород и т.д.).

В исследовании CLL10 было показано, что **режим BR** (бендамустин+ритуксимаб) менее токсичен по сравнению с режимом FCR, хотя и менее эффективен. При этом использование режима FCR (особенно у пожилых пациентов) ассоциируется с более высоким риском развития тяжелой нейтропении и инфекционных осложнений, поэтому для пожилых пациентов с хорошим соматическим статусом и высоким риском инфекций в качестве альтернативной терапии первой линии может быть рассмотрен режим BR, хотя он и уступает FCR по эффективности. Более того, в исследовании CLL10 показано, что эффективность режимов BR и FCR у пациентов старше 65 лет сопоставима. Также режим BR может использоваться в ситуациях, ограничивающих применение режима FCR (гемолиз, почечная недостаточность, пожилой возраст, высокая коморбидность и др.). На рисунке 3.2.2 изображен алгоритм терапии пациентов с ХЛЛ согласно российским рекомендациям, а в таблице 3.2.3 представлен алгоритм лечения ХЛЛ по *M.Hallek*.

3.3. Лечение пожилых пациентов

Для пожилых пациентов характерен высокий уровень коморбидности, снижение функции почек, более высокая частота инфекционных осложнений, что может затруднять проведение стандартных режимов химиотерапии.

Долгое время стандартным выбором у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями оставался хлорамбуцил. Добавление моноклонального антитела против CD20 к хлорамбуцилу улучшает результаты лечения при приемлемой токсичности.

Принципиальным шагом вперед явилось добавление к хлорамбуцилу моноклонального антитела II типа обинутузумаба (CLL11). Инфузии обинутузумаба следует проводить при наличии доступа к средствам экстренной медицинской помощи с адекватным мониторингом, ввиду высокой частоты тяжелых инфузионных реакций (больше, чем при использовании ритуксимаба).

На основании ряда исследований комбинированная терапия обинутузумабом и хлорамбуцилом является преимущественным режимом терапии для пожилых пациентов со значимой сопутствующей патологией. При этом дозоредактированные режимы с флударабином (FCR-Lite) и бендамустином также могут применяться в терапии этой группы пациентов в качестве альтернативы.

В 2015 году в США успешно прошли исследования новый препарат «Ибрутиниб», который показал высокую эффективность и был одобрен американскими органами здравоохранения для лечения пациентов с ХЛЛ в первой линии терапии и внесен в рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) в качестве терапии первой линии (в том числе пожилых пациентов). В 2016 году ибрутиниб также зарегистрирован в России для применения в первой линии терапии взрослых пациентов с ХЛЛ.

3.4. Лечение пациентов старческого возраста

К группе пациентов старческого возраста относятся больные с невысокой ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной возрастом, органной недостаточностью, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Выбор терапии в этой группе определяется текущей клинической ситуацией в индивидуальном порядке. Оптимально проведение наименее токсичных вариантов терапии. Цель лечения – паллиативная.

Поддерживающая терапия ритуксимабом может увеличивать время до рецидива, но при этом увеличивается риск развития нейтропений и инфекционных осложнений. Поэтому вопрос этот остается дискуссионным.

3.5. Терапия ХЛЛ второй и последующих линий

Выбор терапии при рецидивах зависит от следующих факторов: терапия первой линии, время наступления рецидива, клиническая картина в рецидиве.

У пациентов с ранним рецидивом (<24 мес.) руководствуются рекомендациями для ХЛЛ высокого риска (см. далее).

У пациентов с поздним рецидивом (>24 мес.) выбор зависит от терапии первой линии. Повторные флударабин-содержащие курсы возможны при условии, что при проведении этой терапии в первой линии не наблюдалось значительной токсичности (тяжелые затяжные цитопении, повлекшие за собой многомесячные перерывы в лечении, и развитие тяжелых инфекционных осложнений). В качестве терапии второй линии можно вернуться к той же схеме. Если ранее лечение проводилось по программе FC, в качестве второй линии может применяться FCR. У больных с цитопениями может быть эффективен режим R-HDMP (ритуксимаб в сочетании с высокими дозами стероидов). По ряду исследований получены убедительные данные об эффективности режима BR (бендамустин+ритуксимаб). У пациентов, ранее получавших хлорамбуцил, может быть эффективна терапия режимами BR и FCR-Lite.

Результаты крупных исследований говорят о высокой эффективности ибрутиниба в терапии рецидивов ХЛЛ (эффективность до 90%). При этом он обладает меньшей токсичностью, чем возможные комбинации других препаратов, рекомендованных для лечения ХЛЛ. Таким образом, монотерапия ибрутинибом или в комбинации с химиотерапией могут эффективно применяться для лечения пациентов с рецидивом ХЛЛ.

Лечение пациентов из группы высокого риска

Ранее в терапии пациентов с рефрактерностью рекомендовались алемтузумаб и офатумумаб. В исследовании W. Wierda и A. Osterborg было показано, что офатумумаб эффективен в терапии ХЛЛ, рефрактерного к флударабину, в том числе у больных с большой опухолевой массой. Однако по данным исследования «Resonate-1» выявлено, что при рецидиве и рефрактерности к флударабину монотерапия офатумумабом значительно менее эффективна, чем монотерапия ибрутинибом. Результаты сравнительных исследований алемтузумаба с ибрутинибом не опубликованы, но высокая токсичность алемтузумаба и ретроспективные сравнения говорят о том, что этот препарат не является оптимальным выбором лечения пациентов высокого риска. Ибрутиниб демонстрирует высокую эффективность у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ХЛЛ. Выбором терапии первой линии для больных с *делецией 17p/мутацией TP53*, а также для пациентов с ранним рецидивом и рефрактерностью к FCR является ибрутиниб (рисунок 3.2.2, таблица 3.2.3).

Аллогенная ТГСК может быть показана пациентам с рефрактерным ХЛЛ, ранними рецидивами после химиотерапии в режимах FCR/BR, пациентам с *делецией 17p/мутацией TP53* при наличии прогрессии заболевания, однако данный метод лечения пока не имеет широкого применения в мировой практике.

Выбор терапии третьей и последующих линий определяется индивидуально лечащим врачом (в том числе на основании определения чувствительности опухолевых лимфоцитов–МТТ-теста).

В настоящее время в мире активно проводятся исследования по изучению новых препаратов, особенно таргетного действия, что дает надежду не только на получение долговременных полных ремиссий у пациентов с ХЛЛ, но и на излечение данного заболевания. В таблице 3.5.1 приведены новые препараты для лечения ХЛЛ, а на рисунке 3.5.1 схематически изображены механизмы их действия в клетке.

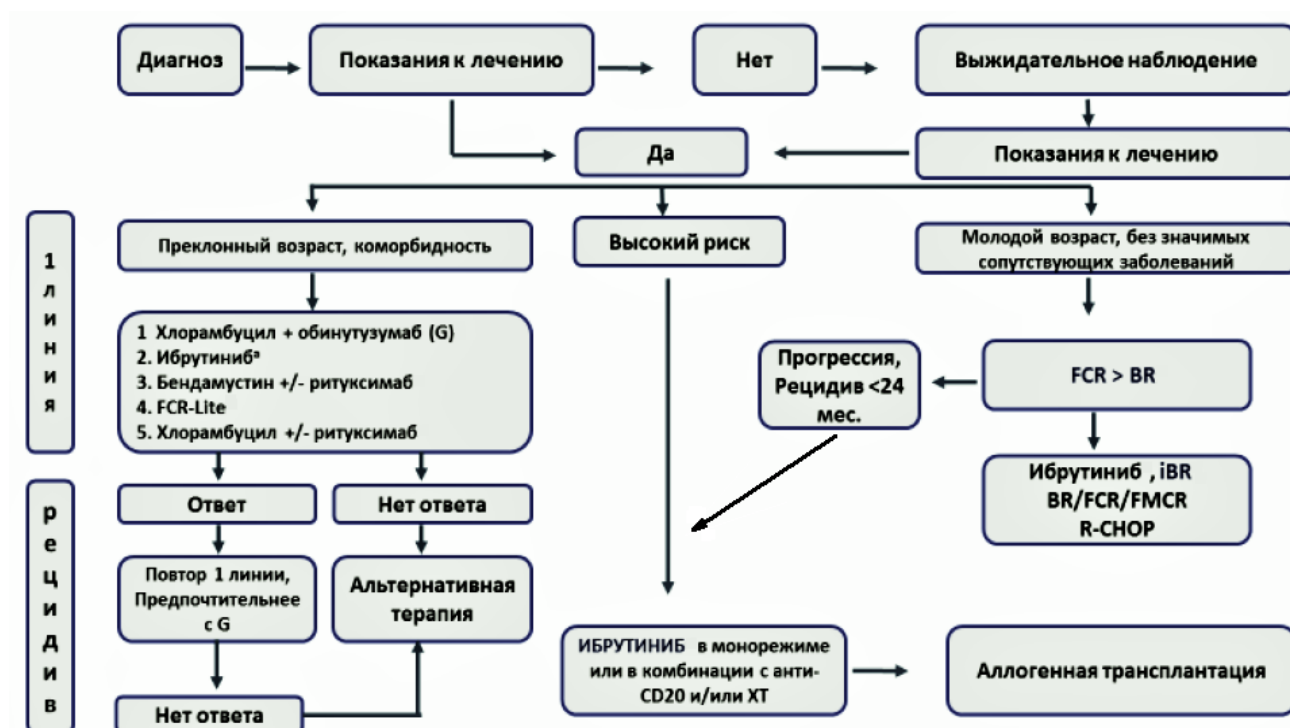


Рисунок 3.2.2 – Алгоритм терапии пациентов с ХЛЛ

(И.В. Поддубная, В.Г. Савченко и др., 2016)

Таблица 3.2.3 – Алгоритм терапии ХЛЛ (M.Hallek, 2015)

1-я линия терапии			
Стадия	Подход	<i>del17p/TP53mut</i>	Терапия
Binet A-B (Rai 0-II) <i>Неактивный</i>	Не имеет значения	Не имеет значения	Не требуется («наблюдай и жди»)

ХЛЛ			
Binet C (Rai III-IV) Активный ХЛЛ	Быстро (Go go)	Нет	FCR <i>или</i> BR (>65 лет)
		<u>Есть</u>	Ibrutinib <i>или</i> Idelalisib+Rituximab (<i>или</i> аллогенная ТГСК?)
	Медленно (Slow go)	Нет	Chlorambucil+Obinutuzumab <i>или</i> +Ofatumumab <i>или</i> +Rituximab
		<u>Есть</u>	Ibrutinib <i>или</i> Alemtuzumab <i>или</i> R-HDMP <i>или</i> Venetoclax ¹
2-я линия терапии			
Ответ на 1-ю линию терапии	Подход	Терапия	
Рефрактерный ХЛЛ или прогрессия в течение 2-х лет		Стандарт	Альтернатива
	Быстро (Go go)	Ibrutinib, FCR →аллоТГСК?	Lenalidomide, BR, Venetoclax ¹
	Медленно (Slow go)	Смена терапии (включение в клинические испытания)	Ibrutinib, Idelalisib+Rituximab, Alemtuzumab при <i>del17p/TP53mut</i> , Venetoclax ¹ , FCR-lite, BR, Lenalidomide, Ofatumumab
Прогрессия после 2-х лет	—	Повтор 1-й линии терапии	

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; R-HDMP, ритуксимаб+высокодозный (high-dose) метилпреднизолон.

¹Venetoclax еще не утвержден для терапии, проходит клинические испытания

Таблица 3.5.1 – Новые препараты для лечения ХЛЛ (по данным American Society of Hematology)

Цель (Target)	Название препарата	Состояние
<i>Ингибиторы малых молекул:</i>		
BTK	Ibrutinib	<u>Утвержденный</u>
	Acalabrutinib (ACP-196)	Исследовательский
	BGB-311	Исследовательский
	ONO-4059	Исследовательский
PI3K	Idelalisib	<u>Утвержденный</u>
	Duvelisib (IPI-145)	Исследовательский
	Buparlisib (BKM-120)	Исследовательский
	GS-9820	Исследовательский
	AMG-319	Исследовательский
Syk	Fostamatinib (R788)	Исследовательский
	Entospletinib (GS-9973)	Исследовательский
Bcl-2	Venetoclax	<u>Утвержденный</u>
CDK	Alvociclib	Исследовательский
	Dinaciclib	Исследовательский
<i>Иммунотерапия:</i>		
CD20	Rituximab	<u>Утвержденный</u>
	Ofatumumab	<u>Утвержденный</u>
	Obinutuzumab	<u>Утвержденный</u>
CD19	CAR T-cells	Исследовательский
CD37 (BiTE)	TRU-016	Исследовательский

BTK (Bruton's tyrosine kinase) – тирозинкиназа Брутона; PI3K (phosphoinositide 3-kinase); Syk (Spleen tyrosine kinase) – селезеночная тирозинкиназа; Bcl-2 (B-cell lymphoma 2); CDK (cyclin-dependent kinase) – циклинзависимая киназа; BiTE (bispecific T-cell engager) – биспецифическая Т-клетка.

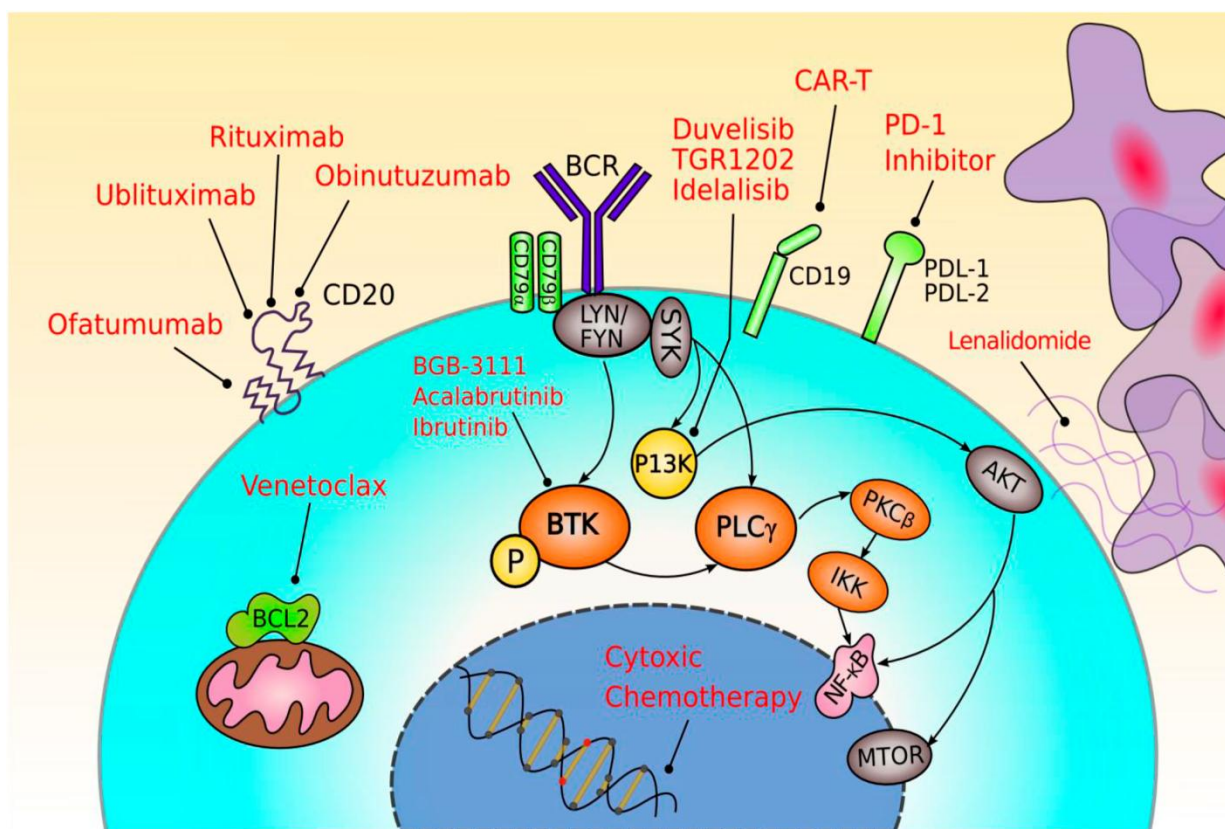


Рисунок 3.5.1 – Механизмы действия и точки приложения (цели) современных препаратов

В приложении 6 приведены все основные современные схемы химиотерапии, используемые для лечения ХЛЛ.

3.6. Оценка эффективности лечения

Оценка ответа на лечение должна выполняться в соответствии с критериями, предложенными Международной рабочей группой по ХЛЛ (IWCLL, 2008), которые представлены в таблице 3.6.1.

Ответ оценивается не менее чем через 2 месяца после окончания последнего курса химиотерапии. Применение ибрутиниба повлечет за собой пересмотр критериев эффективности, так как он часто приводит к полному ответу со стороны лимфатических узлов и селезенки, но с сохраняющимся лейкоцитозом в крови, обусловленным перераспределением клеток ХЛЛ. Персистирующий лимфоцитоз при терапии ибрутинибом не является признаком рефрактерности. Это состояние обозначается как частичный ответ с лимфоцитозом. Срок нормализации уровня лимфоцитов колеблется в разных

исследованиях от 4 до 12 месяцев. У ряда пациентов лимфоцитоз никогда не возвращается к норме.

Таблица 3.6.1 – Оценка ответа на лечение при ХЛЛ (*критерии IWCLL, 2008*)

Критерий	Полная ремиссия (ПР)	Частичная ремиссия (ЧР)	Прогрессия заболевания (ПЗ)
<i>Параметры, определяющие объем опухоли (1-я группа)</i>			
Лимфаденопатия	Нет > 1.5 см	Уменьшение $\geq$ 50%	Увеличение $\geq$ 50%
Гепатомегалия	Нет	Уменьшение $\geq$ 50%	Увеличение $\geq$ 50%
Спленомегалия	Нет	Уменьшение $\geq$ 50%	Увеличение $\geq$ 50%
Лимфоцитоз крови	$< 4 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшение $\geq$ 50% от исходного	Увеличение $\geq$ 50% от исходного
Костный мозг	Нормоклеточный, $< 30\%$ лимфоцитов, нет нодулярного поражения	Уменьшение костномозгового инфильтрата или нодулярного поражения на 50% или В-клеточные скопления	—
<i>Параметры, определяющие функциональную способность костного мозга (2-я группа)</i>			
Тромбоциты	$> 100 \times 10^9/\text{л}$	$> 100 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $\geq$ 50% от	Уменьшение $\geq$ 50% от исходного, связанное с ХЛЛ

		исходного	
Гемоглобин	> 110 г/л	> 110 г/л или повышение $\geq$ 50% от исходного	Уменьшение $\geq$ 20 г/л, связанное с ХЛЛ
Нейтрофилы	> 1.5×10^9 /л	> 1.5×10^9 /л или повышение > 50% от исходного	—

ПР: все критерии 2-х групп параметров, отсутствие конституциональных симптомов ХЛЛ

ЧР: по крайней мере 2 критерия 1-й группы + хотя бы 1 из критериев 2-й группы

ПЗ: по крайней мере 1 из критериев 1-й или 2-й групп

Отсутствие критериев ПЗ и не достижение ЧР и ПР расценивается как **СЗ** (стабилизация заболевания).

Важной частью комплексного обследования после завершения программы лечения ХЛЛ является оценка *минимальной остаточной болезни (МОБ)*. С этой целью исследуется периферическая кровь (перед 4-м курсом химиотерапии и через 2 месяца после окончания лечения, при наличии хотя бы ЧР) и костный мозг через 2 месяца после окончания лечения при наличии ПР. Мониторинг МОБ возможен с использованием двух методов –четырехцветной проточной цитометрии в соответствии с международным стандартным протоколом ERIC (чувствительность метода: 1 опухолевая клетка на 10^{-4} лейкоцитов) и аллель-специфической ПЦР IgVH-генов. В зависимости от возможностей современных цитометров в настоящее время используется 6-8-10-цветная проточная цитометрия, сопоставимая с чувствительностью ПЦР (1 опухолевая клетка на 10^{-5} лейкоцитов). В таблице 3.6.2 представлена 6-цветная панель моноклональных антител для оценки МОБ при ХЛЛ. Проводится анализ не менее 500000 клеток. Иммунофенотипическая МОБ-негативная ремиссия констатируется при наличии < 0,01% клеток в крови или костном мозге.

Мониторинг МОБ на этапе наблюдения или проведения поддерживающей терапии необходим для оценки кинетики элиминации опухолевого клона, прогнозирования течения заболевания, определения тактики дальнейшего ведения пациента. На рисунке 3.6.1 изображена схема оценки ответа на терапию ХЛЛ по МОБ.

Таблица 3.6.2 – 6-цветная панель моноклональных антител для оценки минимальной остаточной болезни при ХЛЛ

№	FITC	PE	PC5.5	PC7	APC	APC-Cy7
1	sIgκ	sIgλ	CD19	CD5	CD20	CD45
2	CD22	CD81	CD19	CD5	CD45	CD3
3	CD43	CD79b	CD38	CD19	CD5	CD45

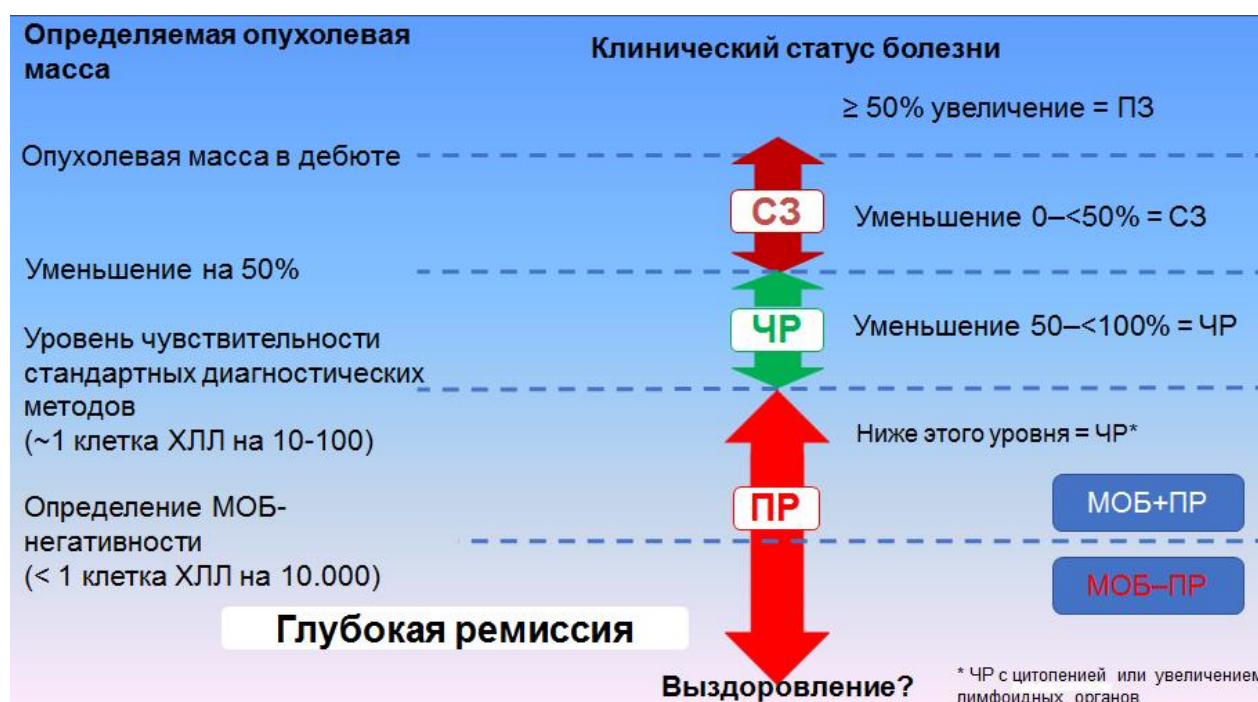


Рисунок 3.6.1 – Оценка ответа на терапию ХЛЛ по МОБ (Hallek M., 2008).

3.7. Общая сопроводительная терапия

Рекомендации по вакцинированию на амбулаторном этапе

Один раз в год – вакцина против вируса гриппа (неэффективна в течение 9 месяцев после введения ритуксимаба из-за выраженной В-клеточной

деплеции). Один раз в 5 лет – вакцина против пневмококка. Противопоказаны все живые вакцины (в том числе против вируса герпеса Zoster).

Рекомендации по использованию колониестимулирующих факторов

Препараты рекомбинантного Г-КСФ могут использоваться у пациентов с постцитостатической нейтропенией 4 ст. для ускорения восстановления гранулоцитопоеза. В то же время, использование Г-КСФ для соблюдения тайминга химиотерапии FCR не дает преимуществ в общей и беспрогрессивной выживаемости и не влияет на летальность. Необходимо избегать эффекта праймирования костного мозга, в связи с чем интервал от последнего введения Г-КСФ до начала химиотерапии должен составлять 2-3 суток. Применение препаратов Г-КСФ представляется наиболее оправданным при наличии инфекционных осложнений на фоне длительного агранулоцитоза.

Рекомендации по терапии гипогаммаглобулинемии

При уровне IgG менее 500 мг/дл (5 г/л) – ежемесячные введения в/в IgG в дозе 0,3-0,5 г/кг с коррекцией дозы/частоты инфузий до минимального уровня IgG 500 мг/дл (5 г/л).

Лучевая терапия при ХЛЛ в роли самостоятельного метода терапии редко используется, однако она целесообразна для облегчения состояния больных со значительно увеличенными лимфоузлами, печенью и селезенкой. Особенно если вследствие органомегалии имеет место компрессионный синдром. Облучению подвергают вовлеченные зоны в дозе 5-20 Грей.

Спленэктомия при ХЛЛ может применяться в следующих ситуациях:

- спленомегалия, не поддающаяся влиянию лучевой и цитостатической терапии и вызывающая явления компрессии органов брюшной полости, создавая при этом выраженный абдоминальный дискомфорт;
- частые инфаркты селезенки;
- тяжелая аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к медикаментозному лечению;
- гиперспленизм с тяжелой анемией и/или тромбоцитопенией, особенно при резистентности опухоли к химиотерапии.

ГЛАВА 4.

ОСЛОЖНЕНИЯ ХЛЛ и МЕТОДЫ их ЛЕЧЕНИЯ

4.1. Аутоиммунные осложнения

Наиболее частыми из аутоиммунных осложнений при ХЛЛ являются аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), аутоиммунная тромбоцитопения. 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 всех 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. При этом частота АИГА у пациентов с ХЛЛ в 8 раз превышает таковую при неходжкинских лимфомах. По данным различных авторов АИГА наблюдается у 10-35% больных ХЛЛ. Аутоиммунные осложнения могут развиваться в любом периоде болезни. Описаны случаи, когда аутоиммунный гемолиз был самым ранним симптомом ХЛЛ и появлялся задолго до первых явных признаков болезни. Однако чаще АИГА возникает у больных с выраженной клинико-гематологической картиной заболевания.

В настоящее время нет единого взгляда на патогенез АИГА при ХЛЛ. Ее возникновение может быть связано с появлением патологических клонов лимфоцитов, не различающих «свои» и «чужие» антигены, выработкой антител к собственным эритроцитам в результате нарушения соотношения или кооперации Т- и В-лимфоцитов и, наконец, изменением антигенной структуры нормальных клеток крови под влиянием внешних воздействий (инфекция и др.). В любом случае основная роль принадлежит иммунным процессам. Это подтверждает обнаружение антител (чаще класса IgG) к эритроцитам в большинстве случаев гемолитической анемии при ХЛЛ.

Аутоиммунный гемолиз может носить характер острого гемолитического криза, сопровождаясь повышением температуры до субфебрильных, а иногда и

до фебрильных цифр ($38,5-39^{\circ}\text{C}$), появлением желтушного окрашивания кожи, слизистых и склер, темной окраски мочи. Быстро уменьшается число эритроцитов и содержание гемоглобина. У больных появляется сильная слабость, одышка, тахикардия, а в наиболее тяжелых случаях анемическая кома. Однако возможно и постепенное развитие аутоиммунного гемолиза: содержание гемоглобина уменьшается до $70-90\text{ г/л}$, число эритроцитов до $2,2-2,5 \times 10^{12}/\text{л}$; у пациентов отмечается постепенное нарастание слабости, утомляемости, одышки при незначительной физической нагрузке.

Проба Кумбса не всегда положительна даже в случаях активного 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. Таким образом, отрицательный результат пробы Кумбса не исключает гемолиза.

Иммунная тромбоцитопения, по данным большинства авторов, при ХЛЛ встречается у $2-3\%$ больных. В настоящее время этот диагноз 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 иммунной тромбоцитопенией оказывается положительной прямая проба Кумбса.

Развитие аутоиммунных осложнений возможно в любом периоде болезни. 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 лечении больных с аутоиммунными осложнениями основную роль среди лекарственных препаратов играют глюкокортикостероидные гормоны (ГКС). При медленном развитии гемолитического криза для прекращения гемолиза, как правило, часто достаточно назначения 40–50 мг преднизолона в сутки. В этих случаях при отсутствии угрожающей и нарастающей анемии (гемоглобин не ниже 80-90 г/л) лечение можно проводить амбулаторно. При острых гемолитических кризах указанные дозы гормонов нередко оказываются недостаточными, и приходится прибегать к назначению преднизолона в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки, а иногда и к наиболее высоким дозам. Часто врачи стремятся назначить ГКС парентерально, рассчитывая на их более быстрое действие при таком способе введения, однако следует помнить, что эффективность данных гормонов наибольшая при пероральном приеме. В случае необходимости перевода пациента с таблетированной (пероральной) формы преднизолона на внутримышечное введение доза увеличивается в 2 раза, а на внутривенное введение – в 3-4 раза.

При тяжелой быстро развившейся анемии ($Hb < 70$ г/л) возможна трансфузия эритроцитсодержащих сред. В связи с наличием антител к эритроцитам в сыворотке больных с АИГА перелитые эритроциты также могут подвергнуться гемолизу. Поэтому гемотрансфузии в подобных ситуациях выполняются только при наличии жизненных показаний (предпочтительно при возможности использовать индивидуально подобранные эритроциты на основании непрямой пробы Кумбса или агрегат-гемагглютинационной пробы). Показания к трансфузии эритроцитов у больных ХЛЛ с АИГА должны определяться не лабораторными данными, а клиническими симптомами. Необходимость в гемотрансфузии возникает при наличии выраженной одышки, тахикардии, заторможенности, головокружения, появлении болей в области сердца, особенно у пожилых пациентов.

Первым признаком прекращения гемолиза при эффективной кортикостероидной терапии является нормализация температуры тела. Через 2-3 дня прекращается снижение гемоглобина, уменьшается интенсивность

желтухи и улучшается состояние пациента. А еще через несколько дней улучшаются показатели «красной крови». 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 (1 таб.) каждые 2 дня, затем, при дозах 30-40 мг – по 2,5 мг (1/2 таб.) каждые 3-5 дней, при дозе 10-15 мг – еще медленней по 1,25 мг (1/4 таб.) в неделю. Ни при одном заболевании не требуется такой постепенности в отмене кортикостероидных гормонов как при аутоиммунных процессах (особенно при ХЛЛ). Единовременная отмена или быстрое снижение дозы преднизолона могут привести к возобновлению гемолиза, иногда в более острой форме, чем ранее.

Всем пациентам с АИГА рекомендуется прием фолиевой кислоты в дозе 5-10 мг в сутки.

Иногда в лечении аутоиммунных осложнений эффект дает внутривенное введение IgG по 0,4 г/кг массы тела в течение 5 суток 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 в сутки под периодическим контролем его содержания в сыворотке, которое не должно превышать 200 мг/л.

При неэффективности вышеуказанных средств иногда возможно применение спленэктомии. Ее эффект, по данным разных авторов, составляет 60-100%, однако у ряда больных с течением времени развиваются рецидивы.

В последние годы появляется все больше сообщений об успешном лечении аутоиммунных осложнений при ХЛЛ ритуксимабом. При его использовании во многих случаях не только уменьшаются или исчезают проявления аутоиммунного процесса, но одновременно достигается

уменьшение степени лимфоидной инфильтрации костного мозга, снижается содержание лимфоцитов в крови, сокращаются размеры лимфоузлов и селезенки. Эффективность ритуксимаба при аутоиммунных осложнениях у больных ХЛЛ является очень важным качеством препарата, так как избавляет пациентов от осложнений, возникающих при длительной терапии кортикостероидными гормонами. Рекомендованный режим введения препарата: 4–8 инфузий в дозе 375 мг/м² один раз в неделю.

На рисунке 4.1.1 изображен алгоритм лечения АИГА/ИТП при ХЛЛ.

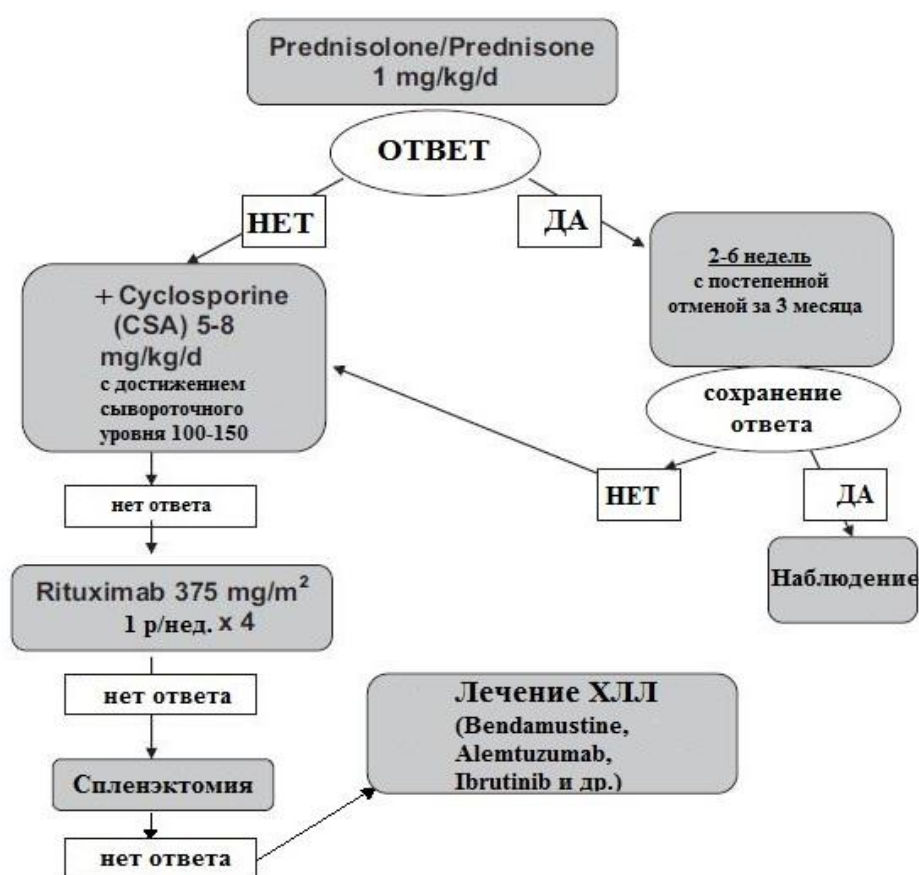


Рисунок 4.1.1 – Алгоритм лечения АИГА/ИТП при ХЛЛ (D.Oscier, 2012)

4.2. Инфекционные осложнения

При современной цитостатической терапии, позволяющей в значительной степени контролировать опухолевый рост, успех в лечении ХЛЛ нередко определяется возможностями борьбы с инфекционными осложнениями, так как в 70-75% случаев они являются непосредственной причиной смерти.

Наиболее часто возникают инфекции дыхательных путей: пневмонии, трахеиты, бронхиты, плевриты (50-80% всех инфекционных осложнений при ХЛЛ). В приложении 5 представлены основные препараты для лечения пневмонии у пациентов с ХЛЛ в зависимости от клинической ситуации. На втором месте по частоте инфекционных осложнений находятся воспалительные и нагноительные поражения кожного покрова – рожистое поражение, фурункулез, пиодермия, на третьем – Herpes Zoster. Нередко имеется сочетание 2-3 инфекционных очагов.

Иногда причиной неясной лихорадки при ХЛЛ 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 антибактериальной терапии приводит к нормализации температуры и состояния пациента. В этой связи в случаях неясной лихорадки у больных ХЛЛ желательно сделать посев мочи для поиска скрытой инфекции.

Течение Herpes Zoster у большинства больных ХЛЛ 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 поражения локализуются на коже туловища и конечностей, а у некоторых одновременно и на лице.

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

В первые дни от начала развития герпетической инфекции очень эффективен ацикловир. Режим дозирования устанавливается индивидуально, в зависимости от показаний и степени тяжести процесса. Лечение нужно

начинать как можно раньше, при появлении первых признаков и симптомов заболевания. Внутривенно вводят по 5 мг/кг массы тела 3 раза в сутки – 5 дней; при тяжелых проявлениях по 10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки в течение 10 дней. Максимальные дозы для взрослых при внутривенном введении – 30 мг/кг/сут или 1,5 г/м²/сут. Внутрь назначают по 800 мг 5 раз в сутки в течение 7 дней. Наружно: крем или мазь наносят на пораженные участки 5 раз в сутки в течение 5–10 дней.

4.3. Синдром лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли (СЛО) – критическое состояние в онкологии (онкогематологии), вызванное спонтанным, либо индуцированным специфической терапией острым и массивным цитолизом опухолевых клеток с высвобождением внутриклеточных компонентов и характеризующееся метаболическими изменениями, острым повреждением почек и приводящее к жизнеугрожающим осложнениям, полиорганной недостаточности.

Лабораторный СЛО диагностируется на основании наличия 2-х и более лабораторных признаков согласно таблице 4.3.1 в период с 3 дней до начала химиотерапии и до 7 дней после ее начала.

Таблица 4.3.1 – Лабораторные признаки СЛО (Cairo-Bishop, 2004)

Мочевая кислота	$\geq 475,8$ ммоль/л <i>или</i> увеличение на 25%
Калий	$\geq 6,0$ ммоль/л <i>или</i> увеличение на 25%
Фосфор	$\geq 1,45$ ммоль/л <i>или</i> увеличение на 25%
Кальций	$\leq 1,75$ ммоль/л <i>или</i> снижение на 25%

Клинический СЛО диагностируется при сочетании лабораторного СЛО как минимум с одним из следующих клинических проявлений (Cairo-Bishop, 2004):

- уровень креатинина* ≥ 1.5 верхней границы нормы (ВГН) (*для пациентов в возрасте > 12 лет*);

- аритмии / внезапная смерть;

- судороги.

*исключается повышение креатинина, связанное с медикаментозной терапией (н-р, амфотерицином В, аминогликозидами).

В таблице 4.3.2 представлены данные о стадировании СЛО согласно лабораторным и клиническим признакам.

Таблица 4.3.2 – Стадирование синдрома лизиса опухоли

Стадии	0	I	II	III	IV	V
Лабор. признаки	–	+	+	+	+	+
<u>Креатинин</u>	≤ 1.5 ВГН	1.5 ВГН	$> 1.5-3$ ВГН	$> 3-6$ ВГН	> 6 ВГН	Смерть
<u>Аритмии</u>	Нет	Не требуют терапии	Не требуют экстренной терапии	Симптоматич-ные или недостаточно медикаментоз-но контроли-руемые или контролируем ые с помощью устройств (дефибриллятор)	Жизне-угрожающие (аритмия на фоне ХСН, гипотензия, синкопе, шок)	Смерть
<u>Судороги</u>	Нет	–	Один короткий генерализо-ванный судорож-ный припадок; судороги, хорошо контролиру	Судороги с нарушением сознания; плохо контроли-руемые судорожные расстройства; генерализован-ные судороги,	Судороги любого типа, которые продолжитель-ны, повторны, плохо контролируемы (эпилептический статус, тяжелая эпилепсия)	Смерть

			емые антикон- вульсантам и или нечастые фокальные судороги, не мешающие повседнев- ной активности	рецидивирую- щие на фоне терапии		
--	--	--	--	--	--	--

Лечение СЛО. Перед началом специфической терапии необходимо убедиться в отсутствии обструкции обоих мочеточников. Основным методом лечения и профилактики СЛО является инфузионная терапия, т.е. терапия, направленная на увеличение объема первичной мочи. Диурез должен быть более 2 мл/кг/час.

Начальный объем жидкости должен составлять 3 л/м²/сут. в составе 5% глюкоза / физиологический р-р 0,9% = 1/1 *без содержания калия*. При необходимости следует увеличить объем инфузии до 5 л/м²/сут.

С целью профилактики СЛО (путем снижения синтеза мочевой кислоты) за 12-24 часов до начала химиотерапии назначается аллопуринол (300 мг/сут).

Специфическая терапия прерывается только при возникновении жизнеугрожающих осложнений.

4.4. Синдром Рихтера

Подозрение на синдром Рихтера основывается на клинических признаках:

- прогрессирующий рост лимфатических узлов;
- лихорадка, устойчивая к антибиотикам;
- потеря веса;
- высокий уровень ЛДГ;
- гиперкальциемия.

Все эти признаки могут выявляться у больных, не имеющих трансформированной опухоли, поэтому выполнение биопсии обязательно. С выбором оптимального лимфоузла для биопсии помогает ПЭТ. ХЛЛ в целом характеризуется низким уровнем накопления дезоксифлуороглюкозы (ДФГ), поэтому выявление интенсивного накопления может свидетельствовать о трансформации в синдром Рихтера. Согласно результатам ряда исследований предложено использовать границу SUV (стандартизованный уровень захвата) 5 для проведения биопсии с учетом результатов ПЭТ. Выполнение ПЭТ вне подозрения на синдром Рихтера не рекомендуется.

В случаях истинно трансформированной болезни (с исходным клоном ХЛЛ) прогноз неблагоприятен, медиана продолжительности жизни после установления диагноза синдрома Рихтера составляет 6-24 месяцев.

Лечение синдрома Рихтера не разработано. Применялись разные схемы, включая R-CHOP, CFAR, OFAR, R-Hyper-CVXD/R-Mtx-ara-C, но результаты неудовлетворительны. Из существующих возможностей лечения оптимальным выбором является схема R-CHOP. К настоящему времени опубликовано немало сообщений об эффективности в терапии синдрома Рихтера ибрутиниба, поэтому при трансформированном ХЛЛ выбором может быть R-CHOP + ибрутиниб. У пациентов с ходжкинской трансформацией могут применяться режимы ABVD или BEACOPP-14. Алгоритм ведения пациентов с синдромом Рихтера представлен на рисунке 4.4.1.

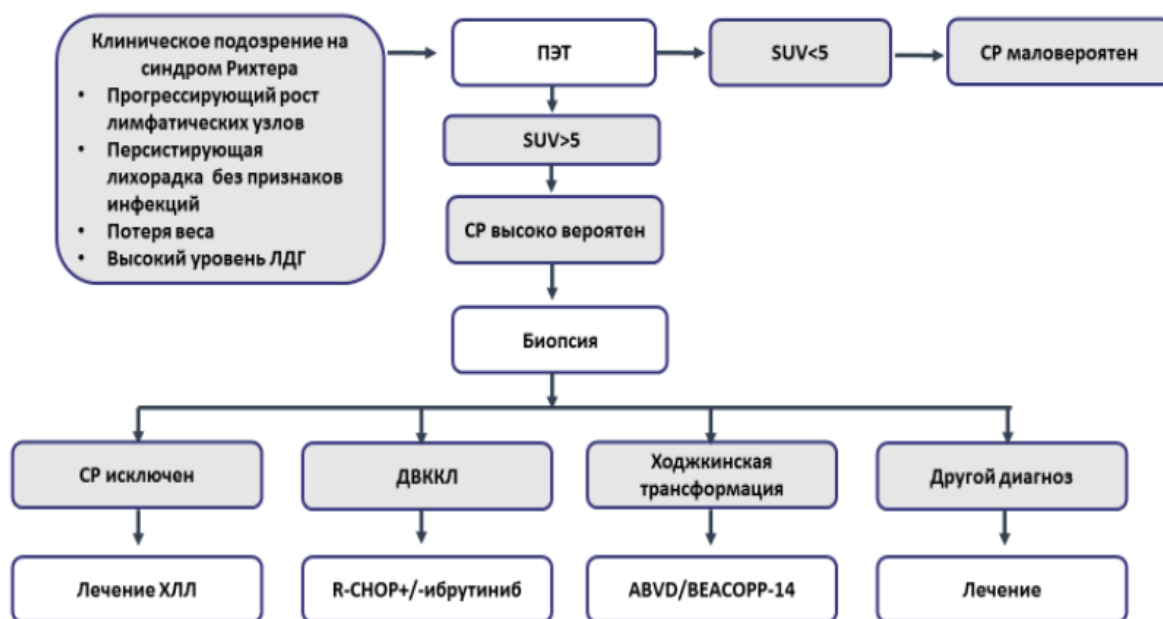


Рисунок 4.4.1 – Алгоритм ведения пациентов с синдромом Рихтера

(SUV-Standardized Uptake Value, стандартизованный уровень захвата;

СР – синдром Рихтера; ДВККЛ - диффузная В-крупноклеточная лимфома)

(И.В. Поддубная, В.Г. Савченко и др., 2016)

Локализация лимфоузлов, зоны дренирования и наиболее частые причины увеличения лимфоузлов

Локализация	Зоны дренирования	Наиболее распространенные заболевания
Затылочные (на буграх затылочной кости)	Кожа волосистой части головы и задней части шеи	Трихофития и микроспория, педикулез, себорейный дерматит, краснуха, ВИЧ-инфекция, другие локальные инфекции и опухоли
Сосцевидные (в области сосцевидного отростка)	Ушная раковина, среднее ухо	Локальные инфекции, отит, заболевания волосистой части головы, краснуха
Предушные (лимфоузлы располагаются как над околоушной слюнной железой, так и непосредственно в ее ткани; в ткани других слюнных желез лимфоузлов нет)	Латеральная часть глаза и век, конъюнктивы, кожа височной области. Наружное ухо	Конъюнктивиты, локальные инфекции. Окулогландулярный синдром – осложнение фелиноза и туляремии
Подчелюстные	Кожа лица и медиальной части конъюнктивы. Слизистая губ и рта, язык, слюнные железы	Инфекции полости рта, уха, придаточных пазух носа, носоглотки, головы и шеи
Подбородочные	Нижняя губа, дно рта, слизистая десен в области нижних резцов. Кончик языка, кожа щек	Локальные инфекции. Инфекции, вызванные ВЭБ, ЦМВ, токсоплазмами
Переднешейные (югулярные, спереди от грудино-ключично-сосцевидной мышцы в верхнем шейном	Кожа лица, ухо, слюнные железы, слизистые носа, зева и рта, язык (кроме верхушки), миндалины	Локальные инфекции, фарингит, краснуха

треугольнике)		
Заднешейные (позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы, в нижнем шейном треугольнике)	Кожа волосистой части головы, органы шеи, кожа рук и грудной клетки	Локальные инфекции, туберкулез, лимфомы, лимфогранулематоз, опухоли головы и шеи
Правые надключичные	Средостение. Легкие. Пищевод. Кожа верхней части грудной клетки	Опухоли легких, средостения, желудочно-кишечного тракта, ретроперитонеального пространства
Левые надключичные (Вирховская железа)	Грудная клетка, органы брюшной полости	Лимфомы, опухоли грудной клетки, ретроперитонеального пространства, бактериальные и грибковые инфекции
Подмышечные	Руки, стенка грудной клетки, молочная железа	Локальные инфекции, фелиноз, опухоли молочной железы, лимфомы, силиконовый имплантат, меланома
Локтевые	III, IV, V пальцы, кисть, ульнарная поверхность предплечья	Локальные инфекции, лимфомы, саркоидоз, туляремия, вторичный сифилис
Паховые (по ходу паховой связки)	Половые органы, мошонка, промежность, кожа ног, нижней части живота, ягодиц	Инфекции ног и стоп, герпетические инфекции, гонорея, сифилис, мягкий шанкр, венерическая гранулема, лимфомы, опухоли таза и половых органов
Подколенные	Кожа ног и стоп	Локальные инфекции

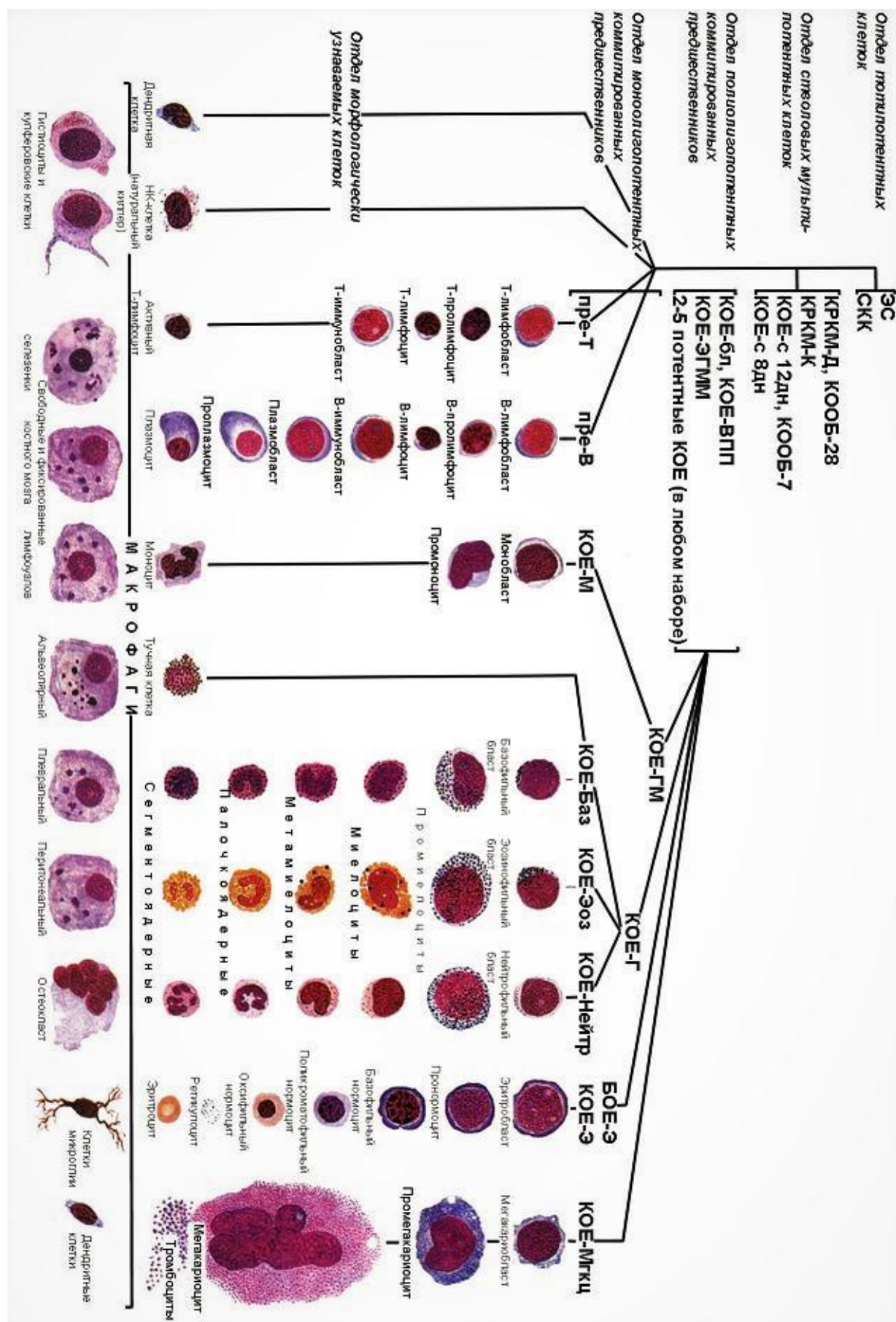
Основные заболевания, сопровождающиеся синдромом лимфаденопатии

Опухоли
Опухоли кроветворной системы, чаще всего лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы и хронический лимфолейкоз Увеличением лимфоузлов могут сопровождаться любые гемобластозы Метастатические опухоли: чаще всего опухоли молочной железы, опухоли головы и шеи, опухоли легкого, опухоли ЖКТ, почек, предстательной железы, меланома Большинство опухолей может метастазировать в лимфоузлы
Иммунные реакции, реакции гиперчувствительности
Сывороточная болезнь Реакции на антиконвульсанты (фенитоин, карбамазепин); примидон, аллопуринол, индометацин, сульфаниламиды Поствакцинальные лимфадениты
Бактериальные инфекции
<i>Передающиеся преимущественно через кожу и слизистые</i> Лимфадениты, вызванные пиогенными бактериями (ангина, рожа и т. д.) Фелиноз; Бациллярный ангиоматоз Содоку (болезнь крысиного укуса) Риккетсиозы (укус клеща плюс лимфаденит) Марсельская лихорадка (в России – побережье Черного моря) Клещевой сыпной тиф Северной Азии (Новосибирская и Тюменская области, Красноярский край РФ) Дальневосточный клещевой риккетсиоз (Дальний Восток) Цуцугамуши (Приморский край РФ) Везикулярный риккетсиоз (Молдова, Донецк) Сифилис; Мягкий шанкр Венерическая лимфогранулема Микоплазменные инфекции Донованоз (в развивающихся странах) Кожный нокардиоз (повреждение кожи) Мелиоидоз (повреждение кожи) <i>Передающиеся фекально-оральным путем</i>

Псевдотуберкулез; Иерсиниоз Брюшной тиф и паратифы А и В <i>Имеющие разные пути передачи</i> Туляремия; Бруцеллез Чума; Лептоспироз; Листерия
Вирусные инфекции
Инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна-Барр Цитомегаловирусная инфекция Простой герпес Ветряная оспа и опоясывающий лишай ВИЧ-инфекция; Корь; Краснуха Аденовирусная инфекция Парагрипп; Острые респираторные инфекции Гепатит С
Микобактериальные инфекции
Туберкулез, реакция лимфоузла на БЦЖ Инфекции, вызываемые атипичными микобактериями (<i>Mycobacterium aviumintracellulare</i> , <i>Mycobacterium scrofulacei</i> , <i>Mycobacterium kansasii</i> и др.) Лепра; Гранулема купальщиков
Грибковые инфекции
Криптококкоз; Гистоплазмоз Кокцидиоз; Споротрихоз
Протозойные и паразитарные инфекции
Токсоплазмоз Пневмоцистная пневмония Кожный лейшманиоз Трипаносомоз Филяриоз и др.
Аутоиммунные заболевания
Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Дерматомиозит Болезнь Шегрена

Смешанные заболевания соединительной ткани Аутоиммунный гепатит Аутоиммунный тиреоидит
Неопухолевые ЛАП в контексте клинико-лабораторных синдромов
Саркоидоз Болезнь Кимура; Болезнь Кикучи; Болезнь Кавасаки Болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная лимфоидная гиперплазия) Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи-Дорфмана) Прогрессивная трансформация герминальных центров
Атипичные лимфопролиферативные заболевания
Неклассифицируемые лимфопролиферативные заболевания Затяжная фолликулярная гиперплазия Затяжная паракортикальная гиперплазия ВЭБ-ассоциированные и другие лимфопролиферативные синдромы у лиц с иммунодефицитом На фоне врожденных иммунодефицитов На фоне иммуносупрессивной терапии (введение антиtimoцитарного глобулина, длительный прием метотрексата, азатиоприна, глюкокортикоидов, циклоспорина, такролимуса) После трансплантации Х-сцепленная лимфопролиферативная болезнь Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Лимфаденопатии, обусловленные отложениями инородных материалов
Дерматопатический лимфаденит (увеличение лимфоузлов, сопутствующее разнообразным кожным процессам) Белковая лимфаденопатия (отложения амилоида в лимфоузлах) Липидная лимфаденопатия; Силиконовая лимфаденопатия Лимфаденопатия, вызванная отложениями металлов (после протезирования суставов, приема препаратов золота) Лимфаденопатия после лимфангиографии
Болезни накопления (инфильтрация лимфоузлов макрофагами, нагруженными липидами)
Болезнь Гоше; Болезнь Нимана-Пика

Современная схема кроветворения



Прогностические факторы при ХЛЛ: старые и новейшие (по K.Rai, P.Jain, 2016)

Старые факторы	Предикторы плохого прогноза
Клинические стадии: Rai и/или Binet	Продвинутые стадии
Время удвоения лимфоцитов	Короткое время < 6 месяцев (только когда количество лимфоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$)
Инфильтрация костного мозга	Диффузный тип инфильтрации
Экспрессия CD38 на клетках ХЛЛ	Высокая экспрессия CD38 ($\geq 30\%$)
Экспрессия Zap-70 на клетках ХЛЛ	Высокая экспрессия Zap-70 ($\geq 20\%$)
IGHV мутационный статус	Немутантный ХЛЛ ($\leq 2\%$)
$\beta 2$ -микроглобулин сывороточный	Повышен ($\geq 3.5 \text{ mg/L}$)
Тимидинкиназа сывороточная	Повышена ($>10 \text{ U/L}$)
Цитогенетическое исследование	del17p, del11q с высоким FISH%
Использование гена VH3-21	Индивидуально
Новейшие факторы	
ПЦР-исследования Использование гена VH4-39	Индивидуально

Генетические мутации микроРНК (microRNA)	TP53, NOTCH1, BIRC3, SF3B1, ATM Плохой ответ на терапию и прогрессия болезни
Экспрессия CD49d	Высокая экспрессия ($\geq 30\%$)
Сывороточные уровни CCL3, CCL4	Повышенные уровни с прогрессией болезни и плохим исходом
Оценка минимальной резидуальной болезни (MRD)	MRD-положительное заболевание

Эмпирическая антибактериальная терапия пневмонии у пациентов с ХЛЛ

(В.В. Войцеховский, 2015)

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,	<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	При наличии деструкции и абсцедирования – 1) защищенный пенициллин (амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) в

<i>хронической алкогольной интоксикации</i>		(левофлоксацин, моксифлоксацин)	сочетании с амикацином или фторхинолоном ± ванкомицин; 2) Цефоперазон/сульбактам ± ванкомицин
Тяжелые внебольничные пневмонии у больных с быстропрогрес- сирующим течением ХЛЛ и в терминальной стадии заболевания, длительно леченых цитостатиками, и при наличии аутоиммунных осложнений леченых преднизолоном	K.pneumoniae, S. aureus, Enterobakter spp., Escherichia coli, Proteus, H. influenzae, P. aeruginosa, S. pneumoniae, Streptococcus, Дрожжеподоб- ные грибы	1) Цефалоспорины (цефотаксим, це-фтриаксон, цефтазидим, цефепим) в комбинации с макролидами (кларитромицин, спирамицин; ровамицин; азитромицин); 2) Амоксициллин/ клавуланат ± макроли-ды; 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, вориконазол)	При подозрении на P.aeruginosa – антипсевдо- монадный β-лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или амикацином; При наличии деструкции и абсцедирования – 1) защищенный пенициллин (амоксиклав/клавуланат, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) или респираторный фторхи- нолон ± ванкомицин; 2) цефалоспорин III поколения или цефоперазон/сульбактам ± ванкомицин;
Госпитальные пневмонии	K.pneumoniae, S. aureus, Enterobakter spp., Escherichia coli, Proteus, H. influenzae, P. aeruginosa, S.pneumoniae, Streptococcus,	1) Цефалоспорины III-IV поколений (Цефтазидим, Цефоперазон, Цефтриаксон, Цефепим, Цефоперазон /сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилмицин); 2) Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин,	При невозможности применения аминогликозидов – (цефепим, цефтазидим, меропенем, имипенем/ циластатин) ± фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин);

	Дрожжеподобные грибы	моксифлоксацин) ± аминогликозид; При наличии дрожжеподобных грибов – антимикотические препараты.	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 ципрофлокса- цином или амикацином; При наличии деструкции и абсцедирования – защищенный β-лактам ± ванкомицин
--	----------------------	--	---

Основные препараты и схемы химиотерапии пациентов с ХЛЛ

Схема лечения	Препараты	Дозы и режимы введения	Возобновление лечения (следующий курс), количество курсов
Хлорамбуцил (монотерапия: <u>курсовой</u> формат)	Хлорамбуцил (1) (Лейкеран, Целкеран)	10 мг/м ² внутрь ежедневно 1-7 дни	На 29-й день
Хлорамбуцил (монотерапия: <u>постоянный</u> формат)	Хлорамбуцил (2)	0,07-0,2 мг/кг внутрь ежедневно 2-4 недели с дальнейшим подбором дозы	—
FCR	Ритуксимаб (Mabthera®)	375 мг/м ² в/в (1 цикл) в 0-й день, далее по 500 мг/м ² в/в (последующие циклы)	На 29-й день (3-6 курсов)
	Флударабин	25 мг/м ² в/в 1-3 дни или 40 мг/м ² внутрь	
	Циклофосфамид	250 мг/м ² в/в (или внутрь) 1-3 дни	
FCR-Lite	Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в (1 цикл) в 0-й день, далее по 500 мг/м ² в/в (последующие циклы)	На 29-й день
	Флударабин	20 мг/м ² в/в (или внутрь) 1-3 дни	
	Циклофосфамид	150 мг/м ² в/в (или внутрь) 1-3 дни	
FCR-M	Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в (1 цикл) в 0-й день, далее по 500 мг/м ² в/в (последующие циклы)	На 29-й день
	Флударабин	25 мг/м ² в/в 1-3 дни	
	Циклофосфамид	200 мг/м ² в/в 1-3 дни	
	Митоксантрон	6 мг/м ² в/в 1-й день	
R-CHOP	Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в (1 цикл) в 0-й день, далее по 500 мг/м ² в/в (последующие циклы)	На 22–29й дни
	Доксорубицин	50 мг/м ² в/в кап. 1-й день	
	Циклофосфамид	750 мг/м ² в/в 1-й день	

	Винкристин	1,4 мг/м ² (суммарно не >2 мг) в/в 1-й день	
	Преднизолон	100 мг (или 60 мг/м ²) внутрь (или в/в кап.) 1-5 дни	
R-CHOP „Mini”	Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в (1 цикл) в 0-й день, далее по 500 мг/м ² в/в (последующие циклы)	—
	Доксорубицин	25 мг/м ² в/в кап. 1-й день	
	Циклофосфамид	300 мг/м ² в/в (или внутрь) 1-5 дни	
	Винкристин	1 мг/м ² (суммарно не >2 мг) в/в 1-й день	
	Преднизолон	40 мг/м ² внутрь (или в/в кап.) 1-5 дни	
COP	Циклофосфамид	400 мг/м ² в/в (или внутрь) 1-5 дни	—
	Винкристин	1,4 мг/м ² (суммарно не >2 мг) в/в 1-й день	
	Преднизолон	60 мг/м ² внутрь (или в/в кап.) 1-5 дни	
CAP	Циклофосфамид	500 мг/м ² в/в (или внутрь) 1-й день	—
	Доксорубицин	50 мг/м ² в/в кап. 1-й день	
	Преднизолон	60 мг/м ² внутрь (или в/в кап.) 1-5 дни	
BR	Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в (1 цикл) в 0-й день, далее по 500 мг/м ² в/в (последующие циклы)	На 29-й день
	Бендамустин	90 мг/м ² в/в 1,2 дни	
Бендамустин (монотерапия)	Бендамустин	90 мг/м ² в/в 1,2 дни	—
R-HDMP	Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в в 1,8,15,22-й дни	На 29-й день (3 курса)
	Метилпреднизолон	1 г/м ² в/в кап. 1-3 дни	
Chl-R	Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в (1 цикл) в 0-й день, далее по 500 мг/м ² в/в (последующие циклы)	На 29-й день

	Хлорамбуцил	10 мг/м ² внутрь ежедневно 1-7 дни	
FBR	Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в (1 цикл) в 0-й день, далее по 500 мг/м ² в/в (последующие циклы)	На 29-й день
	Бендамустин	30 мг/м ² в/в 1-3 дни (после флударабина)	
	Флударабин	20 мг/м ² в/в кап. 2-4 дни (1 цикл), далее в 1-3 дни (последующие циклы)	
R-CD	Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в (1 цикл) в 0-й день, далее по 500 мг/м ² в/в (последующие циклы)	На 29-й день
	Циклофосфамид	750 мг/м ² в/в кап. 1-й день	
	Дексаметазон	12 мг в/в (или внутрь) 1-7 дни	
Обинтузумаб + хлорамбуцил	Обинтузумаб (Gazyva [®])	1-й цикл: 1000 мг в/в кап. за первых 2 дня (1: 100 мг, 2: 900 мг), далее в 8 и 15 дни; 2-6 циклы: 1000 мг в/в кап. 1 раз/цикл	Каждые 28 дней (цикл)
	Хлорамбуцил	0,5 мг/кг внутрь в 1 и 15 дни каждого цикла	
Офатуму маб (монотерапия)	Офатумумаб (Arzerra [®])	300 мг в/в 1-й день, далее по 2000 мг 1 раз в неделю – 8 недель, затем 1 раз в месяц (4-6 раз)	Всего до 15 введений
Алемтузумаб (монотерапия)	Алемтузумаб (Campath [®])	30 мг п/к 3 раза в неделю	До 12 недель
FluCam	Флударабин	25 мг/м ² в/в 1-3 дни	На 29-й день
	Алемтузумаб	30 мг п/к 1-3 дни	
CamPred	Алемтузумаб	30 мг п/к 1,3,5,8,10,12, 15,17,19, 22,24,26 дни	–
	Метилпреднизолон	1 г в/в кап. 1-5 дни	
Ибрутиниб	Ибрутиниб (Imbruvica [®])	420 мг (3 капс. по 140 мг) внутрь 1 раз в сутки	Длительно
iFCG	Ибрутиниб	420 мг (3 капс. по 140 мг) внутрь 1 раз в сутки, длительно	На 29-й день

	Обинутузумаб	<u>1-й цикл:</u> 1000 мг в/в кап. за первых 2 дня (1: 100 мг, 2: 900 мг), далее в 8 и 15 дни; <u>2-3 циклы:</u> 1000 мг в/в кап. 1 раз/цикл	
	Флударабин	25 мг/м ² в/в 1-3 дни	
	Циклофосфамид	250 мг/м ² в/в (или внутрь) 1-3 дни	

Литература:

1. Волкова, М. А. Хронический лимфолейкоз // Клиническая онкогематология. Издание второе переработанное и дополненное / М. А. Волкова. – М., 2007. – С. 771 – 807.
2. Воробьев, А. И. Руководство по гематологии в 2 томах. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 2т.
3. Дворецкий, Л. И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях. Справочник поликлинического врача в 3 томах. – М.: Медиа Медика, 2005. – 3т.
4. 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.
5. Ковригин, А. М. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов // А.М Ковригин / Клиническая онкогематология. – 2009. – № 4. – С. 297–306.
6. Некоторые аспекты диагностики и лечения В-клеточного хронического лимфолейкоза / Войцеховский В.В. [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 72 – 75.
7. Никитин, Е. А. Факторы неблагоприятного прогноза у больных В – клеточным хроническим лимфолейкозом: ретросп. анализ 206 случаев / Е. А. Никитин, Ю. Ю. Лорие, А. Л. Меликян // Тер. архив. – 2003. – № 7. – С. 38–47.
8. 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.
9. Свирновский, А. И. Прогнозирование при хроническом лимфоцитарном лейкозе на этапе разработки новых методов терапии и интенсивного развития представлений о биологии заболевания / А. И. Свирновский // Медицинские новости. – 2012. – № 11 (218). – С. 6–12.
10. Современная лекарственная терапия и прогностические факторы при хроническом лимфолейкозе. Обзор литературы и собственные данные / Е. А. Стадник [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008 – № 3. – С. 42-52.
11. Стадник, Е.А. Хронический лимфолейкоз. Рекомендации по диагностике и лечению / Е.А. Стадник [и др.] // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012 – №4. – С. 5–15.
12. Хронический лимфолейкоз / В. В. Войцеховский [и др.]. – Благовещенск, ГБОУ ВПО АГМА, 2015. – 192с.
13. Bazemore, A., Smucker D. Lymphadenopathy and malignancy / A. Bazemore, D. Smucker // Am Fam Physician, 2002. - №66. – P. 2103–2110.
14. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia / L. Z. Rassenti [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 5. – P. 1923–1930.

15. Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia / R. Claus [et al.] // *Blood*, 2014. – Vol. 124, iss. 1. – P. 42–48.
16. Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis / P. Ame-Thomas [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 2. – P. 693–702.
17. Longterm results of the fludarabine, cyclophosphamide and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia / C. S. Tam [et al.] // *Blood*. – 2008. – №112. – P. 975–980.
18. Hallek, Fischer K. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, openlabel, phase 3 trial / M. Hallek [et al.] // *Lancet*. – 2010. – №376. – P. 1164–1174.
19. Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: high response rate and disease eradication / F. Bosch [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2008. – №14. – P. 155–161.
20. Eichhorst, B., Goede V., Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia / B. Eichhorst, V. Goede, M. Hallek // *Leuk. Lymphoma*. – 2009. – №50 – P. 171–178.
21. Matutes, E. New additions to antibody panels in the characterisation of chronic lymphoproliferative disorders / E. Matutes // *J.Clin. Pathol*. – 2002. – Vol. 55. – P. 180–183.
22. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines / M. Hallek [et al.]. – *Blood*. – 2008. Vol. 111, iss. 12. P. 5446–5456.
23. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation / A. M. Tsimberidou [et al.]. *J. Clin. Oncol*. – 2006. – Vol. 24, iss. 15. P. 2343–2351.
24. Occult hepatitis B virus infection of peripheral blood mononuclear cells among treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia / D. Rossi [et al.]. *Leuk Lymphoma*. – 2009. – Vol. 50, iss. 4. – P. 604–611.
25. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia / J. C. Byrd [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2013. – № 369. P. 32–42.
26. Keating, M. J. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia / M.J. Keating, S. O'Brien, M. Albitar // *J. Clin. Oncol*. – 2005. – Vol. 23. – P. 4079–4088.
27. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe 2009 / P. Ljungman, [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 2010. – № 45. – P. 219–234.
28. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy / T. Zenz [et al.] // *Blood*. – 2012. – № 119. – P. 4101–4107.

Практическое пособие для врачей

Кравченко Дмитрий Васильевич
Свирновский Аркадий Иосифович

Хронический лимфоцитарный лейкоз:
клиника, диагностика, лечение