

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

А.Т. Фиясь, **Б.И. Френкель**

Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В статье обсуждаются проблемы клиники, диагностики и лечения хронического лимфолейкоза. Предложены новые дифференциально-диагностические параметры и новые протоколы полихимиотерапии (ПХТ).

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, диагностика, протоколы ПХТ.

The paper discusses the problems of clinical presentation, diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia. New differential diagnostic parameters and new protocols of polychemotherapy (PCT) are proposed.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, diagnosis, PCT-protocols.

Согласно классификации гемопоэтических новообразований Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) определяется как лейкоемическая лимфоцитарная лимфома, отличающаяся от лимфомы из малых лимфоцитов только наличием лейкоемизации. По этой же классификации, ХЛЛ является заболеванием неопластических В-лимфоцитов; заболевание, ранее описываемое как Т-ХЛЛ, теперь определяется как Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз. Для верификации диагноза ХЛЛ необходимо исключить другие хронические лимфопрлиферативные заболевания (хЛПЗ). С целью дифференциальной диагностики необходимо выполнить общий анализ крови и иммунофенотипирование циркулирующих лимфоидных клеток [1]. ХЛЛ является заболеванием пожилых людей с медианой заболевания 72 года; около 70% пациентов с ХЛЛ в момент установления диагноза имеют возраст старше 65 лет. Заболеваемость составляет 4,1 на 100000 населения в год, мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины; сообщается о семейных случаях заболевания [1].

Патогенез. В-клеточный ХЛЛ определяется как моноклональная неопластическая патология В-клеток с экспрессией поверхностных антигенов CD19, CD20, CD23 и CD5. Клинические данные при прогрессировании заболевания связаны с накоплением клональных CD5+ лимфоидных клеток, в костном мозге (КМ), лимфоузлах и селезенке [1,4].

Для ХЛЛ характерен постоянный лимфоцитоз в крови и КМ. Лейкемические лимфоциты являются малыми круглыми мономорфными клетками. Ядра содержат конденсированный хроматин, иногда определяется наличие нуклеол. Цитоплазма узкая, агранулярная, светло-голубая. В малом количестве случаев ХЛЛ клетки большие, с заметными нуклеолами (пролимфоциты), иногда имеется небольшое количество лимфоплазмозитов. Франко-американско-британская группа гематологов выделяет три типа ХЛЛ: классический, смешанный с наличием 10-50% пролимфоцитов, и ХЛЛ с плеоморфными лимфоцитами и количеством пролимфоцитов менее 10%. Выделены типичный и атипичный варианты ХЛЛ. К атипичному варианту относят те случаи, при которых в крови имеется более 10% пролимфоцитов или более 15% лимфоцитов с вогнутыми ядрами при наличии лимфоплазмозитов. Этот вариант коррелирует с быстрым прогрессированием заболевания. При нахождении пролимфоцитов в количестве выше 55% предпочтительнее выставлять диагноз пролимфоцитарного лейкоза (В-ПЛЛ). Для ХЛЛ характерно наличие в мазках периферической крови клеток Боткина-Гумпрехта, которые являются разрушенными при приготовлении мазка лимфоидными клетками.

КМ обычно инфильтрирован лимфоцитами, идентичными таковым в периферической крови. В трепанате различают четыре гистологических варианта: интерстициальный, нодулярный, нодулярно-интерстициальный, диффузный. Последний вариант ассоциирован с плохим прогнозом. В лимфоузлах нормальная цитоархитектоника заменена диффузной инфильтрацией малыми лимфоцитами, идентичными таковым в КМ.

При ХЛЛ в 20–30% случаев наблюдается трисомия 12, делеция 13q14 – в 50%; делеция 11q23 наблюдается в 10%; aberrации, вовлекающие p53 – в 10% случаев. Пациенты с делецией 13q14 имеют относительно благоприятное течение и более длительную выживаемость; хуже прогноз при aberrации p53.

ХЛЛ является классическим примером опухоли, обусловленной более нарушением апоптоза, нежели неконтролируемой пролиферацией. При ХЛЛ наблюдается высокий уровень экспрессии Bcl-2, но наиболее высокий уровень и высокое соотношение Bcl-2/Bax наблюдается в случаях прогрессирования заболевания, при химиорезистентности и короткой продолжительности жизни. Другой антиапоптогический член семейства Bcl-2, Mcl-1 присутствует на высоком уровне почти у половины пациентов с ХЛЛ и ассоциируется с высокой степенью химиорезистентности. Считается, что в развитии резистентности к апоптозу играют роль первичные генетические нарушения, а также микроокружение, включая тканево-специфическую строму, уровень цитокинов, кровоснабжение и иммунную систему хозяина [3].

Диагноз ХЛЛ выставляется при наличии более $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ В-лимфоцитов в периферической крови с подтверждением клональности циркулирующих В-лимфоцитов. При отсутствии лимфоаденопатии, спленомегалии, цитопении или относящихся к заболеванию симптомов при наличии менее чем $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ лимфоцитов заболевание определяется как «моноклональный В-лимфоцитоз», который прогрессирует в типичный В-ХЛЛ с частотой 1–2% в год.

Имунофенотипирование. В зависимости от происхождения клеток, ХЛЛ подразделяют на Т- и В-клеточные варианты. Т-ХЛЛ не является четко определенной нозологической формой и включает различные группы молодых и посттимических Т-клеточных заболеваний, включая Т-пролимфоцитарный лейкоз, большой гранулярный лимфоцитоз и кожные Т-клеточные лимфомы с циркулирующими Т-лимфоцитами. Если эти заболевания исключены, частота Т-ХЛЛ крайне мала и ее существование дискутабельно. Исследуемые маркеры для В-ХЛЛ включают CD5, CD10, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD23, CD79b, FMC7 и экспрессию поверхностного иммуноглобулина (sIg). Диагноз базируется на наличии или

отсутствии экспрессии этих маркеров в комбинации с интенсивностью их экспрессии. Уровень sIg, CD20 и CD79a сравнительно низок в сравнении с таковыми в нормальных В-клетках. В-ХЛЛ демонстрирует широкий спектр интенсивности CD45; экспрессия CD19 выше, чем экспрессия CD20. Экспрессия CD23 является важнейшим маркером при дифференциальной диагностике с лимфомой зоны мантии. CD79b и FMC7 отрицательные или слабо выраженные. Ключевыми маркерами при В-ХЛЛ является экспрессия CD5+, CD10-, CD23+. Каждый клон лейкоэмических клеток экспрессирует легкие цепи Ig kappa или lambda. Наличие вариаций интенсивности экспрессии этих маркеров не препятствует постановке диагноза ХЛЛ. Патогномичным для В-ХЛЛ является коэкспрессия CD19, CD20, CD5, CD23 и экспрессия Ig в моноклональной популяции малых лимфоидных клеток.

Другие диагностические тесты. Исследование КМ. Характерным для ХЛЛ является наличие более 30% лимфоидных клеток в аспирате, хотя данные аспирата и биопсии КМ недостаточны для установления диагноза ХЛЛ. Биопсию КМ рекомендуется выполнять у первично диагностированных пациентов при наличии цитопении с целью уточнения, является ли цитопения иммунообусловленной или результатом лейкоэмического замещения КМ [1].

Сывороточные маркеры. Уровень сывороточного CD23, тимидинкиназы и бета2-микроглобулина могут являться прогностическими показателями течения заболевания.

Молекулярная цитогенетика. С применением интерфазной флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) цитогенетические нарушения определяются более чем в 80% случаев ХЛЛ; наиболее часто выявляется [del(13q14.1)]. Другие хромосомные aberrации включают трисомию хромосомы (Xp)12, делецию длинного плеча Xp11[del(11q)], Xp6 [del(6q)] или короткого плеча Xp17[del(17p)]. Некоторые транслокации помогают дифференцировать ХЛЛ и другие хЛЛПЗ.

Мутационный статус IgV_H, ZAP-70 или CD38 может определять ответ на лечение или общую выживаемость пациентов с ХЛЛ [11].

Дефектный апоптоз. При ХЛЛ имеют место два взаимосвязанных процесса, результатом которых является аккумуляция злокачественного клона. Во-первых, имеет место неограниченная клональная пролиферация популяции В-клеток. Это наиболее часто наблюдается в пролиферативных центрах КМ, селезенки и/или лимфатических узлов с циркуляцией этих клеток в G₀ фазе клеточного цикла. Циркулирующие В-клетки экспрессируют ингибитор циклинзависимых киназ p27^{kip1} и его высокий уровень коррелирует с массой лимфоцитов и временем удвоения общей массы опухоли. Во-вторых, имеет место снижение апоптоза, что ведет к удлинению жизни лимфоидных клеток патологического клона и их накоплению в лимфоузлах, КМ и селезенке [3].

Клинические стадии. В настоящее время применяются две системы классификаций для установления стадии ХЛЛ.

Классификация по K.Rai

Стадия 0: лимфоцитоз > 15,0·10⁹/л в крови и > 30% лимфоцитов в КМ.

Стадия I: лимфоцитоз и увеличение лимфоузлов в 1–2 областях.

Стадия II: лимфоцитоз и гепато- или спленомегалия независимо от увеличения лимфоузлов.

Стадия III: лимфоцитоз и снижение уровня Hb ниже 110 г/л независимо от увеличения лимфоузлов и органов.

Стадия IV: лимфоцитоз и снижение количества тромбоцитов ниже 100,0·10⁹/л независимо от увеличения лимфоузлов и органов [15].

Классификация по J.Binet учитывает количество вовлеченных зон с наличием увеличенных лимфоузлов более 1,0 см в диаметре или органомегалию, анемию или тромбоцитопению.

Стадия А. Уровень гемоглобина (Hb) 100,0 г/л или выше, количество тромбоцитов 100,0·10⁹/л или выше с поражением не более 2 зон.

Стадия В. Уровень Hb 100,0 г/л или выше, количество тромбоцитов 100,0·10⁹/л или выше и органомегалия с поражением 3 и более зон.

Стадия С. Уровень Hb ниже 100,0 г/л и/или уровень тромбоцитов ниже 100,0·10⁹/л независимо от наличия органомегалии [15].

Необходимый объем обследования при подозрении на наличие ХЛЛ.

Бидимензиальное определение диаметра наиболее увеличенных пальпируемых лимфоузлов в каждой из пораженных зон; определение размеров печени и селезенки.

Общий анализ крови с определением количества лейкоцитов, Hb, гематокрита (Ht), тромбоцитов, и подсчетом лейкоцитарной формулы, включая процентное и абсолютное количество лимфоцитов и ретикулоцитов.

Иммунофенотипирование лимфоцитов.

Биопсия КМ. Перед началом лечения миелосупрессивными препаратами необходимо выполнить аспирационное и биопсийное исследование КМ.

Биохимическое исследование. Определить уровень креатинина, билирубина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), трансаминаз.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Определение уровня Ig, прямая проба Кумбса.

Рентгенография органов грудной клетки (или компьютерная томография).

Исследование на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ); цитомегаловирусную инфекцию, носительство вирусов гепатитов В и С.

Биопсия лимфоузла рекомендуется при подозрении на наличие трансформации в агрессивную лимфому (синдром Рихтера) или при затруднении с установлением диагноза.

До начала терапии рекомендуется выполнить FISH-исследование.

Определить мутационный статус IgV_H, ZAP-70, CD38 [11].

Показания для начала терапии

Пациенты с первично установленным диагнозом ХЛЛ в бессимптомной ранней стадии (Rai 0, Binet A) подлежат наблюдению до появления признаков прогрессирования заболевания. Назначение алкилирующих агентов в ранней стадии не ведет к увеличению выживаемости. Наличие стадии III и IV по классификации K.Rai или стадии В или С по классификации J.Binet является показанием для начала терапии. При назначении лечения должны учитываться следующие критерии [9]:

– признаки поражения КМ с развитием анемии и/или тромбоцитопении,

– наличие массивной (выступающей ниже 6 см из-под левой реберной дуги), прогрессирующей или симптомной спленомегалии,

– наличие массивного увеличения лимфоузлов (более 10 см в диаметре) и/или прогрессирующей или симптомной лимфоаденопатии,

– прогрессирующий лимфоцитоз с повышением более чем на 50% в течение 2-х месяцев или при времени удвоения количества лимфоцитов менее 6 месяцев,

– наличие аутоиммунной анемии и/или тромбоцитопении с недостаточным ответом на применение глюкокортикостероидов (ГКС) или другой терапии,

– наличие интоксикационного синдрома: немотивированная потеря массы тела до 10% или более в течение 6 месяцев; лихорадка выше 38,9°C в течение 2-х или более недель без наличия признаков инфекции; ночная потливость в течение более 1 месяца без наличия признаков инфекции,

– абсолютный уровень лимфоцитов не является ключевым показателем для начала терапии.

Терапия показана при наличии клинической симптоматики, увеличения лимфоузлов более 10 см в диаметре и/или спленомегалии, риске локального синдрома сдавления, поражения КМ или быстрого прогрессирования заболевания. Варианты терапии включают назначение алкилирующих агентов (хлорбутин или циклофосфамид), аналогов пуриновых нуклеозидов (флюдарабин), моноклональных антител (ритуксимаб, Camthath-1H) или комбинированной химиотерапии.

В 1955 г. в лечении В-ХЛЛ был применен хлорамбуцил (лейкеран) в следующих режимах: ежедневный длительный прием малых доз (4–5 мг); ежедневный прием 10–15 мг в течение 2–4 недель с последующим перерывом; назначение 50–60 мг 1 раз в 3–4 недели. После курса лечения поддерживающую терапию лейкераном следует продолжать практически постоянно, что позволяет надолго сохранить положительный эффект. Другой режим терапии включает комбинацию лейкерана в дозе 10–20 мг/сутки с преднизолоном в дозе 30–75 мг/сутки в течение 5–14 дней с интервалом 2–4 недели. В терапии В-ХЛЛ оказался эффективным циклофосфан, который применяется в различных схемах ПХТ.

Однако подобная тактика позволяет получить лишь частичные ремиссии, что привело к созданию на базе алкилирующих препаратов комбинированных лечебных схем. Наибольшее распространение в 80-х годах прошлого века получили схемы COP (циклофосфан 400 мг/м² внутримышечно (в/м) 1–5 дни, винкристин 1,4 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день, преднизолон 60 мг/м² внутрь 1–5 дни); CNOP (циклофосфан 750 мг/м² в/в в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м² в/в в 1-й день, адриамицин 50 мг/м² в/в в 1-й день, преднизолон 60 мг/м² внутрь 1–5 дни); CAP (циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-й день, адриамицин 50 мг/м² в/в в 1-й день, преднизолон 60 мг/м² внутрь 1–5 дни) [1].

Терапия ХЛЛ 1-й линии. Появление отечественных препаратов класса аналогов пуриновых нуклеозидов – лейкладина (кладрибин), пентостатина и флюдарабина, способных преодолевать известные механизмы резистентности опухолевых клеток при ХЛЛЗ, позволило разработать эффективные методы лечения В-ХЛЛ на их основе в комбинациях с уже известным и длительное время применяющимся отечественным препаратом – циклофосфаном.

Комбинированная схема лечения В-ХЛЛ на основе лейкладина:

Лейкладин назначают в дозе 0,1 мг/кг/сутки в виде 2-часовой в/в инфузии в течение 3-х дней. Дозу препарата разводят в 400,0 0,9% раствора (р-ра) NaCl; использовать для разведения 5% раствор глюкозы не рекомендуется.

Циклофосфан назначают в дозе 250 мг/м²/сутки в виде 30-минутной в/в инфузии в течение 3-х дней. Дозу препарата разводят в 250,0 0,9% р-ра NaCl.

Преднизолон назначают в дозе 30 мг/м²/сутки внутрь в течение 3-х дней.

Одной из первых комбинированных схем на основе флюдарабина явилось применение режима FCR.

Флюдарабин назначают в дозе 25 мг/м²/сутки в виде 30-минутной в/в инфузии в течение 3-х дней. Дозу препарата разводят в 200,0 0,9% р-ра NaCl.

Циклофосфан назначают в дозе 250 мг/м²/сутки в виде 30-минутной в/в инфузии в течение 3-х дней. Дозу препарата разводят в 250,0 0,9% р-ра NaCl.

Ритуксимаб назначают в дозе 375 мг/м² (или 500 мг/м²) в виде в/венной 4-часовой инфузии с предшествующей премедикацией в 1-й день цикла. Рассчитанную дозу препарата разводят в 800,0 0,9% раствора NaCl [2,5].

Эффективным оказалось также применение режима FCD [5].

Флюдарабин назначают в дозе 25 мг/м²/сутки в виде 30-минутной в/в инфузии в течение 3-х дней. Дозу препарата разводят в 200,0 0,9% р-ра NaCl.

Циклофосфан назначают в дозе 250 мг/м²/сутки в виде 30-минутной в/в инфузии в течение 3-х дней. Дозу препарата разводят в 400,0 0,9% р-ра NaCl.

Дексаметазон назначают в дозе 3 мг/м²/сутки внутрь в течение 3-х дней.

Данные схемы предполагают проведение 6 курсов. Интервал между курсами составляет 28 дней; при отсутствии восстановления гемопоэза или развитии осложнений интервал может увеличиваться до 42–48 дней.

Группой GELLG [7] предоставлена терапия В-ХЛЛ по схеме R-FCM.

Флюдарабин назначают в дозе 25 мг/м²/сутки в виде 30-минутной в/в инфузии в течение 3-х дней. Дозу препарата разводят в 200,0 0,9% р-ра NaCl.

Митоксантрон назначают в дозе 6 мг/м²/сутки в виде 30-минутной в/в инфузии в течение 3-х дней. Дозу препарата разводят в 200,0 0,9% р-ра NaCl.

Циклофосфан назначают в дозе 250 мг/м²/сутки в виде 30-минутной в/в инфузии в течение 3-х дней. Дозу препарата разводят в 400,0 0,9% р-ра NaCl.

Ритуксимаб назначают в дозе 500 мг/м² в виде 4-часовой в/в инфузии с премедикацией в 1-й день цикла. Препарат разводят в 800,0 0,9% р-ра NaCl.

Данная схема предполагает проведение 6 курсов. Однако использование антрациклинов в 1-й линии терапии В-ХЛЛ не дает преимуществ в общей выживаемости.

В 2011 г. рекомендована программа лечения первичных больных В-ХЛЛ или при рефрактерности к проводимой терапии по протоколу CFAR [13]:

Алемтузумаб 30 мг в/в – 1, 3, 5 дни, Флюдарабин 20 мг/м²/день в/в – 3–5 дни, Циклофосфамид 200 мг/м²/день в/в – 3–5 дни, Ритуксимаб 375 мг/м²/день в/в (500 мг/м² в/в во 2–6 курсах) во 2-й день.

Все пациенты получали пегилированный фильграс-тим подкожно в 6 день каждого курса терапии как первичную профилактику. Курсы терапии повторялись каждые 4 недели при восстановлении количества нейтрофилов и тромбоцитов; всего планируется проведение 6 курсов. Для снижения частоты реакций применялся ацетаминофен, гидрокортизон и дифенгидрамин перед каждым введением алемтузумаба и ритуксимаба. Все пациенты получали аллопуринол внутрь в дозе 300 мг/день в течение первой недели первого курса для профилактики опухолевых синдромов. Проводилась профилактика пневмоцистной пневмонии и герпес-инфекции бисептолом и валацикловиrom. При необходимости доза флюдара-

бина снижалась до 17,5 мг/м² и 15 мг/м² и циклофосфамида до 175 мг/м² и 150 мг/м² в течение 3 дней при наличии сепсиса, пневмонии или других угрожающих жизни состояний.

Терапия второй линии показана при резистентности заболевания к стандартной терапии первой линии, при быстром прогрессировании после первичного лечения и/или при наличии del(17p); рекомендуется выполнение протоколов, включающих аллотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Она показана в первой ремиссии у пациентов из группы высокого риска, а также у молодых пациентов, не ответивших на комбинированную химиотерапию первой линии. Для пациентов пожилого возраста перед алло-ТГСК рекомендуется проведение режима редуцированной интенсивности; при этом снижается количество рецидивов у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина». Отмечено повышение случаев отторжения трансплантата при применении деpleции Т-лимфоцитов и снижение их при переливании донорских лимфоцитов. Для проведения поддерживающей терапии после алло-ТГСК рекомендуется применение ритуксимаба, который повышает формирование цитотоксических клонов Т-лимфоцитов, и иммуномодуляторов типа леналидомида, что уменьшает риск развития рецидива. Перспективно применение биспецифических антител (против антигенов В- и Т-клеток) типа блинатумомаба [8,14].

Лечение рецидивов В-ХЛЛ

Бендамустин (Треанда) – препарат, сочетающий в себе свойства алкилирующих препаратов и антиметаболитов. Бендамустин алкилирует и образует поперечные сшивки между макромолекулами, что приводит к подавлению синтеза ДНК, РНК и белка и, в конечном итоге, к апоптозу. Препарат вводится в/в в дозе 100 мг/м² в 1–2 дни каждые 4 недели [12].

Немецкой группой (T.Elter и соавт.) исследована эффективность и токсичность режима FC-Sam (FC+кэмпас) у больных с рецидивами и рефрактерными формами В-ХЛЛ. FC-Sam проводят в следующем формате [10]:

Флударабин в дозе 25 мг/м²/сутки в виде 30-минутной в/венной инфузии в течение 3-х дней. Дозу препарата разводят в 200,0 0,9% раствора NaCl.

Циклофосфан в дозе 200 мг/м²/сутки в виде 30-минутной в/в инфузии в течение 3-х дней. Дозу препарата разводят в 400,0 0,9% раствора NaCl.

Кэмпас (Campath-1H) назначают в дозе 30 мг/сутки п/кожно 1–3 дни.

В многоцентровом американском исследовании [6] проведено испытание препарата люмиликсимаб – нового моноклонального антитела (анти-CD23) в сочетании с режимом FCR (L-FCR). Люмиликсимаб вводился в дозе 375 мг/м² или 500 мг/м² в/венно в 1-й день цикла, FCR – в стандартных дозах. Режим L-FCR был эффективен вне зависимости от степени экспрессии CD38, ZAP-70, а также экспрессии CD55 и CD59 молекул (экспрессия CD59 – мощный фактор, характеризующий резистентность к ритуксимабу).

Из новых препаратов потенциально в лечении В-ХЛЛ может применяться депакин (вальпроевая кислота) в сочетании со стандартными режимами ПХТ. Депакин вызывает апоптоз и подавляет пролиферацию клеток В-ХЛЛ, а также значительно усиливает цитотоксическое действие флударабина, бортезомида и флавопиридола, действуя как ингибитор гистоновой деацетилазы [16].

Осложнения ХЛЛ. В-ХЛЛ часто ассоциируется с аутоиммунными феноменами [1], чаще с аутоиммун-

ной гемолитической анемией (АИГА) и иммунной тромбоцитопенией (ИТП). Хотя прямая проба Кумбса положительна в 33% случаев ХЛЛ, АИГА наблюдается в 4,3% случаев. Факторами, предрасполагающими к развитию АИГА, являются высокий уровень лейкоцитов, пожилой возраст и мужской пол. Диагноз АИГА основывается на наличии изолированного резкого падения уровня Hb, ассоциированного с прямой пробой Кумбса, повышением уровня ретикулоцитов и сывороточного билирубина. Снижение сывороточного гаптоглобина служит вспомогательным критерием гемолиза. АИГА обычно обусловлена циркулирующими аутоантителами, которые не секретируются клетками опухоли, но могут быть продуктами резидуальных нормальных В-лимфоцитов. Лечение АИГА проводится преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сутки в течение 2–4 недель с последующим медленным снижением дозы. В тяжелых случаях применяют большие дозы метилпреднизолона (1,0 г) в/в или внутривенный Ig – IVIg (0,4 мг/кг/день в течение 5 дней). Спленэктомия показана при рефрактерности или неконтролируемом гемолизе. Возможно применение ритуксимаба (375 мг/м² в/венно один раз в неделю в течение 4-х недель) или алемтузумаба. Ритуксимаб эффективен при АИГА, обусловленной тепловыми и холодowymi антителами, особенно при наличии высокого уровня CD20+ лимфоцитов. Из других методов лечения применяется плазмаферез и иммуноадсорбция на колонках, содержащих протеин А.

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) очень редко наблюдается при ХЛЛ. Ее можно заподозрить при прогрессирующей анемии с отсутствием ретикулоцитов и при отсутствии клеток-предшественников эритроидного ряда в КМ. Лечение проводится по принципам лечения АИГА и эффективность терапии ГКС или циклоспорином оценивается по повышению уровня ретикулоцитов. В лечении рефрактерной ПККА эффективно применение ритуксимаба или алемтузумаба.

Клинически ИТП проявляется у 2% пациентов с ХЛЛ; у 1/3 пациентов имеется сочетание ИТП с АИГА. Диагноз выставляется при тромбоцитопении, отсутствии лейкоцитарной инфильтрации КМ или гиперспленизма. Проводить терапию бессимптомной ИТП рекомендуется только при тромбоцитопении ниже 30,0 10⁹/л или при угрозе кровотечений. Лечение проводится преднизолоном в дозе 1 мг/кг/день внутрь или IVIg. В случае кровотечений или необходимости хирургического вмешательства эффективно введение метилпреднизолона в дозе 1,0 г/день в сочетании с трансфузией тромбоконцентрата. При рецидиве или при рефрактерности может оказывать эффект спленэктомия; хороший эффект оказывает применение ритуксимаба, но оптимальная доза его не разработана.

Инфекционные осложнения являются наиболее частой причиной летального исхода при ХЛЛ. Они обусловлены как нарушением гуморального и клеточного иммунитета вследствие заболевания, так и дальнейшей иммуносупрессией вследствие проводимого лечения. Хотя более часты бактериальные инфекции, что обусловлено дисфункцией Т-клеток после проведения терапии, у пациентов сохраняется риск для широкого спектра оппортунистических инфекций, включая *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis carinii*, цитомегаловирусную и герпетическую инфекции, микобактерии. При применении аналогов пуриновых нуклеозидов частота оппортунистических инфекций повышается, но инфекционные осложнения более часты у пациентов с недостаточным ответом на терапию или при прогрессирующе-

нии заболевания. Высок риск тяжелых инфекционных осложнений в группе больных ХЛЛ, леченных алемтузумабом. Надо отметить, что эти пациенты были рефрактерны к проводимой ранее терапии флударабином; в группе первичных больных ХЛЛ при лечении алемтузумабом такие инфекции бывают значительно реже.

Вторые новообразования органов кроветворения при ХЛЛ включают диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), лимфому Ходжкина (ЛХ), множественную миелому (ММ) и развиваются с частотой 3%, 0,5% и 0,1%, соответственно, при наблюдении в течение 10 лет. Не отмечено различия в частоте их возникновения у леченных и нелеченных пациентов, повышения частоты возникновения вторых опухолей при применении хлорбутина и флударабина или их комбинаций. Из вторых нелимфоцитарных опухолей отмечено развитие миелодиспластического синдрома (МДС), острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) или МДС с трансформацией в ОМЛ. Найден достоверно повышенный риск для развития саркомы Капоши, меланомы, ларингеальной карциномы (превалируют женщины), рака легких и опухолей головного мозга (превалируют мужчины), опухолей мочевого пузыря (превалируют женщины). Возможными механизмами для повышенного риска развития вторых опухолей являются иммунодефицит при ХЛЛ, карциногенная роль химиопрепаратов, применяемых для его лечения, инсоляция, табакокурение, а также вирусы и врожденные дефекты. Возможно существование комплекса мультифакторных эндогенных и экзогенных причин, обуславливающих повышенный риск опухолей, ассоциированных с ХЛЛ [1,4].

Наиболее известной и ассоциированной с ХЛЛ является агрессивная и быстро прогрессирующая форма ДВККЛ, описанная Рихтером в 1923 г. Термин «синдром Рихтера» был введен Lortholary и соавт., которые описали клинические и патологические синдромы. Для синдрома Рихтера характерны преобладание лиц мужского пола, прогрессирующая лимфоаденопатия, системные синдромы и вовлечение экстранодальных органов, в основном плевры и ЦНС, а также повышенный уровень ЛДГ. Наиболее эффективно лечение пациентов с синдромом Рихтера по схемам, применяемым для лечения ДВККЛ (СНОР или эквивалентные схемы), иногда в сочетании с лучевой терапией. В 1998 г. для лечения синдрома Рихтера применена схема PFA (платинол, флударабин, цитозар) и CFA (циклофосфан, флударабин, цитозар). Хороший эффект оказывает терапия по схеме hyperCVAD. Однако в целом синдром Рихтера, как и другие новообразования, рефрактерен к цитостатической терапии [4].

Литература

1. Волкова, М.А. Хронический лимфолейкоз / М.А. Волкова // Клиническая онкогематология. – М., Медицина. – 2001. – С. 376-392.

2. Загоскина, Т.П. Эффективность комбинации ритуксимаба, флударабина и циклофосфана при лечении хронического лимфолейкоза / Т.П. Загоскина // Гематол. и трансфузиол. – 2006 – т. 51. – № 6. – С. 12-16.
3. Механизмы запрограммированной клеточной гибели. Апоптоз. <http://toxicology.narod.ru/book30.html>
4. Османов, Д.Ш. Синдром Рихтера / Д.Ш. Османов // Клиническая онкогематология. – М., Медицина. – 2001. – С. 393-395.
5. Ретроспективное сравнение эффективности режимов лечения FC и FCR у первичных больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом / Е.А. Стадник [и др.]. // Онкогематология. – 2008. – № 1-2. – С. 39-46.
6. Lumilixima b in combination with FCR for the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): results from a phase I/II multicenter study / J. Bird [et al] // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19. – Ref. 379.
7. Interim results of the combination rituximab, fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (R-FCM) followed by rituximab in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) / F. Bosch [et al] // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19. – Suppl.4. – Ref. 377
8. Allogenic hematopoietic cell transfusion for chronic lymphocytic leukemia: ready for prime time / J. Delgado [et al] // Blood. – 2009. – Vol. 114. – №13. – PP.2581-2588.
9. Dighiero, D. When and how to treat chronic lymphocytic leukemia / D. Dighiero, J-L. Dinot // N.Engl. J. Med. – Vol. 343. – № 24. – P. 1-5.
10. Treatment of patients with relapsed/refractory CLL using a combination of fludarabine, cyclophosphamide and alemtusumab: first safety analysis of the CLL2L trial of the German CLL Study Group / T. Elter [et al] // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19. – Ref. 378.
11. 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. – №12 – PP. 5446-5456.
12. Niederle, N. Bendamustine vs. fludarabine as second-line treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia – first interim results of a randomised study / N. Niederle, L. Balleisen, W. Heit // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19. – Ref. 379.
13. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, alemtusumab, and rituximab for high-risk chronic lymphocytic leukemia / S.A. Parikh [et al] // Blood. – 2011. – Vol. 118. – № 8. – P. 2062-2068.
14. Reeder, C.B. Novel therapeutic agents for B-cell lymphoma: developing rational combinations / C.B. Reeder, S.M. Ansell // Blood. – 2011. – Vol. 117. – №5. – P. 1453-1462.
15. Schumacher, H.R. Chronic leukemia / H.R. Schumacher, J.D. Cotelingam. – N-Y. – 1993. – P. 52-53.
16. The histone deacetylase inhibitor valproic acid increased chemosensitivity to several drugs, induced apoptosis, and can inhibit proliferation of chronic lymphocytic leukemia cells / B. Stamatopoulos [et al] // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19. – Ref. 381.

Поступила 17.10.2011