

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

¹Козак Д.М., ¹Бойко О.В., ¹Овсянникова Е.Г., ¹Гудинская Н.И., ²Доценко Ю.И.

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», Астрахань, e-mail: dmkozak@hotmail.com;

²ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ», Астраханский филиал, Астрахань

Целью нашего обзора литературы явилось изложение наиболее актуальных вопросов диагностики хронического лимфоцитарного лейкоза и прогнозирования развития его осложнений исходя из существующих современных методов диагностики. С учетом преобладания неспецифических возбудителей над специфическими особое значение приобретает своевременная лабораторная диагностика, направленная на поиск этиологического агента. Диагностические исследования в полном объеме должны проводиться при малейшем подозрении на наличие инфекции у пациентов. Особенно важное значение приобретают эти исследования у впервые выявленных пациентов. Своевременная лабораторная диагностика позволяет оценить характер течения процесса и прогнозировать исход заболевания при многих сопутствующих инфекциях, объективно оценить эффективность лечения, особенно в случаях применения средств с иммуномодулирующей и иммунокорректирующей активностью. Наряду с этим лабораторные показатели отражают индивидуальную реакцию на проводимую терапию.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, осложнения, методы, диагностика.

DIAGNOSTICS QUESTIONS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND ITS COMPLICATIONS

¹Kozak D.M., ¹Boiko O.V., ¹Ovsiannikova E.G., ¹Gudinskaya N.I., ²Dotsenko Yu.I.

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: dmkozak@hotmail.com;

²Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of Russian Federation, Astrakhan branch, Astrakhan

The object of our review was the presentation of the most pressing issues of diagnosis of chronic lymphocytic leukemia, and forecasting the development of its complications. Given the prevalence of non-specific agents on a specific, particular importance is the timely laboratory diagnostics, aimed at finding the etiologic agent. Diagnosis in full must be carried out at the slightest suspicion of the presence of infection in patients. Of particular importance acquire these studies in newly diagnosed patients. Timely laboratory diagnosis allows to evaluate the nature of the process and to predict the outcome of the disease associated with many infections, objectively evaluate the effectiveness of treatment, especially in cases of funds with immunomodulating and immunocorrective activity. In addition, laboratory parameters reflect the individual response to therapy.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, complications, methods of diagnostics.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – самая распространенная из форм лимфопролиферативных заболеваний в мире, в том числе и за счёт длительной выживаемости пациентов. ХЛЛ является наиболее частым видом лейкоза среди населения Западного полушария. Очень редко ХЛЛ встречается в Японии, Китае, у представителей тюркских народностей. В России ежегодно выявляется 4,5 тыс. вновь заболевших ХЛЛ [10; 12; 18; 26; 35]. Имеются расовые и национальные различия в частоте заболеваемости данным гемобластом. Около 70% пациентов заболевают между 50 и 70 годами, средний возраст к началу заболевания составляет 55 лет. ХЛЛ является самой частой формой лейкоза у кровных родственников как по вертикальной, так и по горизонтальной линиям. Темпы развития болезни при ХЛЛ колеблются в широких пределах. Продолжительность жизни при

разных формах различная, от нескольких месяцев до 2-3 десятилетий. В России ХЛЛ выявляется реже и медиана возраста на момент установления диагноза меньше соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян [4; 5; 9].

Хронический лимфолейкоз – заболевание системы крови опухолевой природы, при котором патологический процесс начинается на уровне клеток-предшественников В- и, реже, Т-лимфоцитов. Данное заболевание характеризуется гетерогенной экспрессией CD20, коэкспрессией CD5, CD23, CD43. Для постановки диагноза хронического лимфолейкоза требуется анализ крови и иммунофенотипическое исследование [9; 11].

Установлено, что более чем в 25% случаев заболевание выявляется случайно. Общепринятая практика проведения рутинного анализа крови позволяет диагностировать хронический лимфолейкоз на ранних стадиях еще до появления клинической симптоматики. Он проявляется инфильтративными процессами в тканях, гемоцитопенией и иммунной недостаточностью. У больного появляется симптоматика, обусловленная анемизацией, увеличением лимфатических узлов, интеркуррентными инфекциями, и лишь иногда доминирующую роль играет спленомегалия. Примерно у 50% больных незначительно увеличивается печень [13]. В последнюю стадию болезни могут развиваться анемия, грануло- и тромбоцитопения за счет инфильтрации костного мозга лейкозными клетками. Аутоиммунная гемолитическая анемия (с положительной пробой Кумбса) в процессе болезни развивается примерно у 20% больных, в редких случаях определяется аутоиммунная тромбоцитопения. Также редко хронический лимфолейкоз трансформируется в агрессивную лимфоцитарную лимфому, обозначаемую как синдром Рихтера. По-видимому, в основе лежит клональная эволюция первичного лейкоза [17; 19; 23; 24].

К сожалению, доступные в настоящее время лекарственные препараты и лучевая терапия не в состоянии радикально уничтожить все лейкозные клетки и тем самым индуцировать полную ремиссию. Современные методы лечения позволяют уменьшить число лимфоцитов и лимфаденопатию, а также на время устранить некоторые симптомы болезни. Однако основания считать, что они реально влияют на продолжительность жизни больных, весьма незначительны [24]. Прогноз четко коррелирует со стадией заболевания, однако темпы прогрессирования одной стадии в другую могут быть самыми разными. У больного, находящегося в стадии А (болезнь ограничена либо только лимфоцитозом, либо лимфоцитозом с ограниченной лимфаденопатией), прогноз более или менее благоприятный. Продолжительность его жизни составляет в среднем 7 лет, в лечении он обычно не нуждается. У больного с более распространенным поражением лимфатических узлов и гепатоспленомегалией прогноз менее благоприятен, а средняя продолжительность его жизни составляет примерно 5 лет. Самый неблагоприятный прогноз у больных с анемией или

тромбоцитопенией (стадия В), средняя продолжительность их жизни составляет менее 2 лет [25; 29; 30; 32].

Вследствие гипогаммаглобулинемии, столь часто определяемой у больных, могут развиваться угрожающие жизни инфекционные осложнения, которые являются одним из основных препятствий современного интенсивного лечения ХЛЛ, позволяющего получить длительные полные клинико-гематологические, а в ряде случаев и молекулярные ремиссии. Именно непосредственное вовлечение в опухолевый процесс клеток иммунной системы приводит к нарушению функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, развитию синдрома вторичной иммунной недостаточности и, как следствие, появлению инфекционных осложнений различной степени тяжести, которые в ряде случаев и становятся причиной смерти пациентов [3; 6; 7].

История терапии ХЛЛ показала, что применение алкилирующих агентов (хлорамбуцил, циклофосфан) более чем у 75% больных сопровождается развитием инфекционных осложнений преимущественно бактериальной этиологии. Хотя более часты бактериальные инфекции, что обусловлено дисфункцией Т-клеток после проведения терапии, особенно у соматически тяжелых пациентов в период глубокой нейтропении, сохраняется риск для широкого спектра оппортунистических инфекций, включая *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis carinii*. Самыми опасными указаны такие инфекции, как септицемия, пневмоцистная пневмония, системный аспергиллез, кандидоз, микобактерии, распространенный *herpes zoster*, цитомегаловирусная инфекция. Грибковые и вирусные инфекции обычно наблюдаются у соматически тяжелых пациентов в период глубокой нейтропении [2; 4; 16].

На долю инфекций дыхательных путей (бронхиты, пневмонии, плевриты) приходится более половины инфекционных заболеваний. При ХЛЛ отмечен высокий процент больных с атипичным, тяжелым и затяжным течением пневмоний. Причинами этого являются: а) выраженный вторичный иммунодефицит, в первую очередь дефицит нейтрофилов и гипои иммуноглобулинемия; б) проводимые больным ХЛЛ курсы химиотерапии и гормональной терапии; в) лимфоидная инфильтрация легочной ткани бронхов; г) пожилой возраст большинства больных ХЛЛ; д) наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, ИБС, сахарный диабет и т.д. [4].

Важную роль в развитии инфекций играет видовой состав возбудителей. Проведенные исследования показали, что в посевах из зева преобладала грамположительная флора, характерная для полости рта – *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*. Среди дрожжевых грибов, выделенных из зева, преобладали грибы рода *Candida albicans* [4]. В посевах из носа у больных ХЛЛ доминировал *Staphylococcus epidermidis* (95%). Рост

Staphylococcus aureus был обнаружен лишь в одном случае в процессе лечения алемтузумабом. Дрожжевые грибы со слизистой оболочки носовых ходов при этом не были выделены ни у одного из пациентов [15; 17; 25].

Чаще всего пациенты с ХЛЛ страдают от грибковых инфекций, вызванных *Aspergillus*, *Candida* или *Cryptococcus*. Реже встречаются осложнения с участием *O. galloravum*. Однако важно отметить, что у больных ХЛЛ *O. galloravum* встречается чаще, чем у пациентов с другими гемобластозами, из-за длительного и вялотекущего клинического течения их болезни [22; 27]. Гематологи все чаще сталкиваются с необычными грибковыми инфекциями у пациентов с ХЛЛ. Среди причин можно назвать и увеличение настороженности в отношении роли этих инфекций, и интенсивное использование противогрибковых препаратов, приводящее к появлению резистентных штаммов. Возбудителями инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) являются плесневые (нитчатые) грибы, такие как *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Zygomycetes*. Грибы рода *Candida* являются одними из четырех наиболее часто выделяемых организмов при бактериемиях, приводящих к смерти широкий круг пациентов [14]. Основными методами определения ИГИ являются микробиологическое и гистологическое исследования биопсийного материала. Отрицательные стороны инвазивных методов диагностики очевидны. Что же касается посевов крови, то обнаружить инвазивный кандидоз и фузариоз таким образом удастся только у 50% больных, а истинный инвазивный аспергиллез, по мнению разных авторов, не более чем у 10%. Надежные некультуральные методы раннего определения ИГИ, основанные на обнаружении грибковых антигенов, антител, нуклеиновых кислот, компонентов клеточных мембран, циркулирующих в сыворотке крови и других биологических жидкостях, должны улучшить существующую диагностическую ситуацию и сделать возможным более раннее принятие решений о назначении специфической противогрибковой терапии [21; 28; 33].

Цитомегаловирус (ЦМВ) относится к семейству герпес-вирусов и известен также как вирус герпеса-5 HHV-5. ЦМВ чрезвычайно широко распространен в человеческой популяции. По различным данным, к первому году жизни инфицируется каждый 5-й житель планеты, а в зрелом возрасте серопозитивность населения варьирует в пределах от 40 до 100%. У иммунокомпетентного хозяина после первичного инфицирования и формирования иммунного ответа ЦМВ пожизненно персистирует в виде латентной инфекции. ЦМВ чаще других известных герпес-вирусов является причиной тяжелых и даже жизнеугрожающих инфекций, однако последние встречаются только у пациентов с выраженными дефектами иммунной системы. Онкогематологические больные относятся к группе риска по развитию клинически значимых ЦМВ-инфекций. Причем наибольшая частота развития ЦМВ-

заболевания (16%) зарегистрирована в группе пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), компрометирующим фактором развития ЦМВ у которых являлось применение алемтузумаба. Частота реактивации инфекции после терапии данным препаратом достигает, по некоторым данным, 30% [1]. Наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями ЦМВ-инфекции являются интерстициальная пневмония и поражение желудочно-кишечного тракта. Смертность от ЦМВ-пневмонии чрезвычайно высока и достигает 30–52%. Другими, более редкими ЦМВ-ассоциированными осложнениями являются гепатиты, ретиниты, энцефалиты, геморрагические циститы, эндотелиальное поражение, тромботическая микроангиопатия [20].

Существует ряд исследований, посвященных оценке эффективности медикаментозной профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Имеются данные и об эффективности медикаментозной профилактики, в частности валганцикловиром, у пациентов с ХЛЛ после курса алемтузумаба. Однако, несмотря на использование сегодня современных и активных в отношении ЦМВ вирусостатических препаратов, таких как ганцикловир, фоскарнет и валганцикловир, являющихся достаточно эффективными, имеет место актуальность данного осложнения, что является веским аргументом для продолжения исследований, направленных на отработку новых подходов и альтернативных принципов контроля ЦМВ-инфекции в группах риска.

В последние годы в лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) достигнуты значительные успехи, что обусловлено широким применением в клинической практике новых программ химио- и иммунохимиотерапии, включающих аналоги пурина, моноклональные антитела. Вместе с тем одним из основных препятствий современного интенсивного лечения ХЛЛ, позволяющего получить длительные полные клинико-гематологические, а в ряде случаев и молекулярные ремиссии, считаются инфекции. В связи с этим важное значение имеет дальнейшее изучение функций иммунной системы пациентов, находящихся в группе риска, диагностических критериев инфекционных осложнений, их методов профилактики и лечения.

Список литературы

1. Балашов Д.Н. Современные подходы к лечению цитомегаловирусной инфекции у онкогематологических больных // Онкогематология. – 2013. - № 1. - С. 46.
2. Бессмельцев С.С., Литвинская Е.В., Абдулкадыров К.М., Карягина Е.В. Применение алемтузумаба в лечении хронического лимфолейкоза // Онкогематология. - 2009. - № 3. - С. 15-21.

3. Бойко О.В., Ахминеева А.Х., Гудинская Н.И., Бойко В.И., Козак Д.М., Бендюг В.А. Биохимические и иммунологические маркеры в диагностике патологических состояний // *Фундаментальные исследования*. - 2013. - № 9-3. - С. 327-329.
4. Волкова М.А. Хронический лимфолейкоз // *Клиническая онкогематология*. – М. : Медицина, 2001. – С. 376.
5. Воробьёв А.И. Руководство по гематологии : в 3-х т. - Издание третье. - М. : Ньюдиамед, 2003. - Т. 2. - 277 с.
6. Гематология / Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. [и др.]; под ред. О.А. Рукавицына. – СПб. : ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.
7. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Диагностическое и прогностическое значение увеличения содержания в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при хроническом лимфолейкозе // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2013. – № 2. – С. 33–36.
8. Зотина Е.Н., Малых О.В., Загоскина Т.П. Инфекционные осложнения у больных хроническим лимфолейкозом на фоне лечения алемтузумабом // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 9-3. – С. 404-407.
9. Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническим лимфолейкозом / Национальное гематологическое общество, Российское профессиональное общество онкогематологов : материалы II Конгресса гематологов России (апрель 2014 г.).
10. Ландышев Ю.С., Войцеховский В.В., Григоренко А.А., Леншин А.В., Рабинович Б.А. Клинические и морфологические особенности течения пневмоний у больных хроническим лимфолейкозом // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2004. - № 18. - С. 20.
11. Мамаев Н.Н. Хронический лимфолейкоз / Н.Н. Мамаев, С.И. Рябов // *Гематология*. – СПб. : СпецЛит, 2008. – С. 316.
12. Никитин Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза : дис. ... докт. мед. наук: 14.01.21 [Место защиты: Федеральное государственное бюджетное учреждение Гематологический научный центр Минздрава России]. – М., 2014. - 203 с.
13. Османов Д.Ш. Синдром Рихтера // *Клиническая онкогематология*. – М. : Медицина, 2001. – С. 393-395.
14. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. - М. : Медпрактика-М, 2006.
15. Филяев В.Н., Мартова О.В., Бойко О.В. и др. Динамика уровня и структуры заболеваемости внутрибольничными инфекциями в Астраханской области // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. - 2004. - № 3. - С. 17-18.

16. Фиясь А.Т., Френкель Б.И. Хронический лимфолейкоз: диагностика и лечение // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – Вып. 4 (36).
17. Alexandrescu D.T., Wiernik P.H. Serum globulins as marker of immune restoration after treatment with high-dose rituximab for chronic lymphocytic leukemia // *Med Oncol.* – 2008. - 25: 309-314 <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-007-9037-8>.
18. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. - 2014. – URL: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acs_pc-042151.
19. Arnon P. Kater, Marinus H. J. van Oers, and Thomas J. Kipps Cellular immune therapy for chronic lymphocytic leukemia // Department of Hematology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; and Moores Cancer Center at the University of California, San Diego, CA - 2007 / *The American Society of Hematology*.
20. Boeckh M., Nichols W.G., Papanicolaou G. et al. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: current status, known challenges, and future strategies // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2003. - 9:543–58.
21. Boutati E.I., Anaissie E.J. Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management // *Blood.* – 1997. - 90:999–1008.
22. Bowyer J.D., Johnson E.M., Horn E.H., Gregson R.M. Oochroconis gallopavaen dophthalmitis in fludarabine treated chronic lymphocytic leukaemia // *Br J Ophthalmol.* – 2000. - 84: 117.
23. Delgado J. [et al.] Allogenic hematopoietic cell transfusion for chronic lymphocytic leukemia: ready for prime time // *Blood.* – 2009. – Vol. 114. – № 13. – P. 2581-2588.
24. Dighiero D. When and how to treat chronic lymphocytic leukemia / D. Dighiero, J-L. Dinet // *N.Engl. J. Med.* – Vol. 343. – № 24. – P. 1-5.
25. Elter T., Vehreschild J.J., Gribben J. [et al.] Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab // *Ann. Hematol.* - 2009. - Vol. 88. - № 2. - P. 121-132.
26. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 // *Eur J Cancer.* – 2013. - Apr; 49(6):1374–403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
27. Fukushiro R., Udagawa S., Kawashima Y., Kawamura Y. Subcutaneous abscesses caused by Ochroconisgallopavum // *J Med Vet Mycol.* – 1986. - 24: 175–182.
28. Girmenia C., Nucci M., Martino P. Clinical significance of Aspergillus fungaemia in patients with haematological malignancies and invasive aspergillosis // *Br J Hematol.* – 2001. - 114(1):93–8.

29. Hallek M. [et al.] Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Work shop on chronic lymphocytic leukemia updating the National Cancer Institute _working group 1996 guidelines // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – № 12. – P. 5446-5456.
30. Hensael M., Kornaker M., Yammeni S., Egerer G., Ho A.D. Disease activity and pre-treatment rather than ipogammaglobulinemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia // *Br J Haematol*. – 2003. - 122: 600-606. - URL: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04497.x>.
31. Itola M., Helenius H., Nikoskelainen J. and Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia // *Eur J Haematol*. – 1992. - 48 : 266-270.
32. Itala M., Vainio O., Remes K. Functional abnormalities in granulocytes predict susceptibility to bacterial infections in chronic lymphocytic leukemia // *Eur J Haematol*. – 1996. - 57: 46-53. - URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.1996.tb00489.x>.
33. Karageorgopoulos D.E., Vouloumanou E.K., Ntziora F. et al. β -dGlucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis // *Clin Infect Dis*. – 2011. – 52 (6):750–77.
34. Karmiris T., Rohatiner A.Z., Love S., Carter M., Ganjoo R.K., Amess J., Norton A.J., Lister T.A. The management of chronic lymphocytic leukemia at a single centre over a 24 year period: prognostic factors for survival // *HaematolOncol*. – 1994. - 12 (1): 29-39. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/hon.2900120105>.
35. Kermani I.A., Dehdilani M., Dolatkah R. // Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences - *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2007. - Jul-Sep; 8 (3):367-71. PMID: 18159969.
36. Krebs T., Zimmerli S., Bodmer T., Lammle B. Mycobacterium genavense infection in a patient with long-standing chronic lymphocytic leukemia // *J Intern Med*. - 2000; 248: 343-348. - URL: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00730.x>.
37. Lee J.S., Dixon D., Kantarjian H., Keating M.J., Talpaz P. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients // *Blood*. – 1987. - 69: 929-936.