



УДК 616.155.392.2

CLINIC-EPIDEMIOLOGICAL PARTICULARITIES OF B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKOSIS IN THE KYIV REGION**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В-КЛЕТОЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В КИЕВСКОМ РЕГИОНЕ****Melnyk U.I./Мельник У.И.***PhD student/аспирантка***Vydyborets S.V. / Видиборець С.В.***M.D., prof./д.м.н., проф.*

ORCID: 0000-0003-0546-4325

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine,**department of hematology and transfusiology**Dorogozitskaja Str., 9, 04112, Kyiv, Ukraine**Национальный университет охраны здоровья Украины имени П. Л. Шупика, кафедра гематологии и трансфузиологии, ул. Дорогожицкая 9, 04112, Киев, Украина*

Аннотация. Целью исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей В-клеточного хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) в Киевском регионе. Обследовано 218 больных ХЛЛ находившихся на учете в гематологическом кабинете ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины» в 2012-2022 гг. ХЛЛ занимает второе место в структуре гемобластозов среди всего населения г.Киева (20,82%) и первое место среди взрослого населения Украины (22%). По заболеваемости среди гемобластозов ХЛЛ находится на втором месте, среднегодовой показатель заболеваемости составляет 3,4 на 100000 населения. Наиболее часто встречаются прогрессирующая, опухолевая, доброкачественная, селезеночная формы ХЛЛ; остальные формы встречаются редко. Среди непосредственных причин смерти больных ХЛЛ преобладают заболевания дыхательной системы (пневмонии, плевриты) – 56,4% и сердечно-сосудистой системы – 24,5%.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, патогенез, периферическая кровь, клиника, Киевский регион.

Введение.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) представляет собой доброкачественную опухоль, ее субстрат составляют преимущественно зрелые лимфоциты [2]. В подавляющем большинстве случаев эти лимфоциты имеют В-фенотип [1,2,9]. Спецификой патогенеза гемобластоза, наряду с ростом числа лимфоцитов в периферической крови и увеличением размеров лимфоузлов, селезенки, печени является выраженная, не свойственная в такой степени другим опухолям, инфекциозность больных, наличие гемолитических анемий, тромбоцитопений, глубоких гранулоцитопений [9].

ХЛЛ наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки, где на его долю приходится 30% среди всех гемобластозов [3]. Ежегодная заболеваемость ХЛЛ в этих странах составляет 3-3,5 на 100000 населения, а среди лиц старше 65 лет до 20 на 100000 [6]. Около 70% пациентов заболевают между 50 и 70 годами, средний возраст к началу заболевания составляет 55 лет [1]. Имеются расовые и национальные отличия в частоте заболеваемости ХЛЛ. В странах Африки и Азии ХЛЛ является редким заболеванием, так в Японии, на всю страну регистрируется не более одного



нового случая в год [5]. Среди белого населения Америки на долю ХЛЛ приходится 9% от всех злокачественных заболеваний, в то же время среди черного населения только 0,7% [4,9]. 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 различных формах заболевания различная, от нескольких месяцев до 2-3 десятилетий [1,2].

По данным МЗ Украины (2020) заболеваемость ХЛЛ в Украине составляет 3,4 на 100 000 населения, а распространенность – 33,10 на 100 000 населения, по г. Киеву, соответственно, 7,55 и 38,03 на 100 000 населения [8].

Целью нашего исследования было изучение клинико-эпидемиологических особенностей В-клеточного ХЛЛ в г. Киеве.

Материалы и методы.

Обследовано 218 больных В-клеточным ХЛЛ, находившихся на учете в гематологическом кабинете консультативной поликлиники ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины» в 2012-2022 гг. При диагностике В-клеточного ХЛЛ использовали данные клинического осмотра, гемограммы, миелограммы, трепанобиоптата подвздошной кости, стандартный иммунофенотип.

Результаты исследования и обсуждение.

По распространенности В-клеточный ХЛЛ в г. Киеве находится на втором месте среди гемобластозов (20,82%), уступая только острым лейкозам. Заболеваемость ХЛЛ на протяжении 10 лет остается стабильной, нет тенденции к ее уменьшению или увеличению. Среднегодовая заболеваемость этим лейкозом в Киеве составляет 7,55 на 100000 населения. Но если рассматривать структуру гемобластозов только среди взрослого населения области, то ХЛЛ занимает лидирующие позиции среди всех гемобластозов, превышая распространенность всех других острых и хронических лейкозов. В структуре лимфопролиферативных опухолей ХЛЛ находится на первом месте. Заболеваемость ХЛЛ выявляется преимущественно в возрастной группе 50-70 лет. Средний возраст больных на момент выявления заболевания составил $58,5 \pm 5,2$ года (табл. 1).

Таблица 1 - Распределение больных ХЛЛ в зависимости от возраста, в котором диагностировано заболевание

Возраст	Количество больных	%
До 40 лет	5	2,3
40-49 лет	37	16,9
50-59 лет	71	32,6
60-69 лет	59	27,0
70-79 лет	41	18,9
80 и более	5	2,3
Всего	218	100



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

В клинической практике преимущественно пользуются классификацией опухолей лимфатической системы предложенной А.И. Воробьевым и соавт. в (2000) [2]. В классификации ХЛЛ подразделяется на 7 форм, что позволяет проводить дифференцированную терапию гемобластоза. В г. Киеве наиболее часто встречается прогрессирующая (классическая) форма ХЛЛ, распространены так же доброкачественная, опухолевая, селезеночная формы. Остальные формы этого гемобластоза встречаются редко (табл. 2).

Таблица 2 - Распределение больных ХЛЛ по формам заболевания (2012-2022 гг.)

Формы ХЛЛ	Количество больных в абсол. числах	Количество больных в %
Прогрессирующая	88	40,1
Опухолевая	52	23,9
Доброкачественная	46	21,1
Селезеночная	21	9,7
Абдоминальная	7	3,2
Костномозговая	3	1,5
Пролимфоцитарная	1	0,5

Доброкачественную форму ХЛЛ констатировали при наличии невысокого лейкоцитоза, не имевшего тенденции к увеличению, как минимум, в течение 3 лет от первого анализа крови с лейкоцитозом, отсутствии анемии, тромбоцитопении. Допускалось наличие лимфоузлов мягкоэластической консистенции не более 2 см в диаметре, не увеличивающихся в размерах в течение 3 лет. Курсовая цитостатическая терапия этим больным, на момент постановки диагноза, не назначалась. За ними велось динамическое наблюдение, иногда назначалась первично-сдерживающая терапия хлорбутином (лейкераном). Продолжительность жизни больных с доброкачественной формой ХЛЛ составляла 1,5-2 десятилетия и более. У этих больных длительно удавалось воздерживаться от назначения курсовой цитостатической терапии. Однако у 70% пациентов к 10 году наблюдения отмечалась прогрессия заболевания и со временем назначалась специфическая терапия.

Прогрессирующая (классическая) форма диагностирована у 40,1% больных. У них отмечался прогрессирующий рост лейкоцитоза менее чем за год. Прогрессирующий рост количества лейкоцитов у этих больных являлся основным проявлением заболевания. Лимфоузлы были увеличены незначительно, мягкоэластической, тестоватой консистенции. Селезенка, в большинстве случаев, в начале заболевания пальпаторно не определялась, в дальнейшем ее размеры увеличивались. При прогрессирующей форме ХЛЛ назначалась курсовая терапия хлорбутином (лейкераном) в дозе от 4 до 10 мг в



сутки. При снижении лейкоцитоза до $50 \times 10^9/\text{л}$ переходили на поддерживающую терапию хлорбутином (лейкераном). Продолжительность жизни больных прогрессирующей формой ХЛЛ составляла от 5 до 15 лет.

Опухолевая форма отмечена у 23,9% больных. Характерны очень большие, образующие плотные конгломераты лимфоузлы. Лимфаденопатия генерализованная, увеличены как периферические, так и медиастинальные, внутрибрюшные, забрюшинные группы лимфоузлов. Часто были значительно увеличены печень и селезенка. При этом отмечалось несоответствие между увеличением лимфоузлов и лейкоцитозом. У больных опухолевой формой ХЛЛ редко имел место высокий лейкоцитоз. Лечение таких больных начиналось с монотерапии циклофосфаном. В дальнейшем, если отмечался положительный эффект, переходили на поддерживающую терапию этим препаратом. Если эффекта не было, переходили на программы полихимиотерапии – СР, СОР, СНОР, САР. Проведение этих программ (обычно 6-8 курсов) позволяло в большинстве случаев добиться значительного сокращения размеров увеличенных лимфоузлов. При стабилизации процесса переходили на поддерживающую терапию циклофосфаном. В качестве альтернативы вышеперечисленным протоколам, больным с опухолевой формой ХЛЛ проводилась терапия флударабином (как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками). Лечение с использованием флударабина оказывалось более эффективным. У большинства больных удалось добиться ремиссии заболевания. Однако, достоверных различий по продолжительности жизни между больными, лечеными флударабином и по другим протоколам в нашем исследовании не отмечено. Медиана выживаемости пациентов с опухолевой формой ХЛЛ составила 60 месяцев. Часто отмечалась трансформация в лимфосаркому.

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

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

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

На продолжительность жизни в первую очередь влияла стадия заболевания, в которой диагностирован гемобластоз. Больные, у которых ХЛЛ был диагностирован в 0-1 стадиях по Rai [7] имели значительно большую продолжительность жизни, чем больные со II-IV стадиями на момент выявления заболевания.



Инфекционные осложнения наблюдались у 85% больных ХЛЛ. Наиболее часто отмечались заболевания дыхательных путей (пневмонии, трахеиты, бронхиты, плевриты и т.д.) – 67,4%; реже отмечались Herpes zoster – 16,3%; абсцессы, флегмоны, септикопиемия – 5,3%; рожистое воспаление – 5,3%; микозы – 5,7%. Особенностью ХЛЛ в г.Киеве является значительно меньшее количество больных, у которых заболевание осложнилось аутоиммунной гемолитической анемией (12 человек – 5,5% от общего количества больных ХЛЛ). В среднем по данным литературы этот показатель составляет 10-25% [9].

Терминальная стадия ХЛЛ чаще проявлялась какексией, трансформацией в лимфосаркому, «пролимфоцитарный криз» отмечен только у двух пациентов, «бластный криз» ХЛЛ в нашем исследовании зарегистрирован не был. В подавляющем большинстве случаев непосредственной причиной смерти этих больных являются бронхолегочные осложнения гемобластоза – пневмонии, плевриты (44 пациента - 56,4%). У 19 пациентов (24,5%) летальный исход наступил вследствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь). Другие непосредственные причины смерти больных ХЛЛ встречались редко.

Выводы.

1. В-клеточный хронический лимфолейкоз является одним из самых распространенных гемобластозов в г.Киеве. Он занимает второе место в структуре гемобластозов среди всего населения области и первое место среди взрослого населения.

2. По заболеваемости среди гемобластозов В – клеточный ХЛЛ находится на втором месте. Среднегодовой показатель заболеваемости этим лейкозом составляет 7,55 на 100000 населения.

3. Наиболее часто встречаются прогрессирующая, опухолевая, доброкачественная, селезеночная формы ХЛЛ. Остальные формы гемобластоза встречаются редко.

4. Продолжительность жизни больных ХЛЛ, зависит в первую очередь от стадии на момент выявления заболевания. Пациенты у которых ХЛЛ выявлен в 0-I стадиях (по классификации Rai) имели значительно большую продолжительность жизни, чем больные диагнозом которым был установлен во II-IV стадиях.

5. Среди непосредственных причин смерти больных ХЛЛ преобладают заболевания дыхательной системы (пневмонии, плевриты) – 56,4% и сердечно-сосудистой системы – 24,5%.

Литература

1. Alekseeva Yu. A. (2012) *Sovremennaya terapiya nehodzhkinskih limfom* [Modern therapy Non-Hodgkin Lymphoma]. Farmateka, no.8, pp. 23-29.

2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Издание третье в 3-х т.- Т.2. - М.: Ньюдиамед, 2003.- 277 с.

3. Bloomfield C.D., Foon K.A., Lemine J. In.: *Basic Principles and Clinical Management of Cancer*.-N.Y., 1993.-P.459-468.

4. Cheson B.D., In.: *Clinical Oncology*.- N.Y., 1996.- P. 1999-2022.



5. Finch S.G., Hoshino T., Itoda T. et al. // Blood.–1969.-Vol.33.– P.79-86.
6. Linet M.S., Blattner W.A. Chronic Lymphocyte Leukemia.–Switz., 1988.- P.11-15.
7. Rai K.R., Sawitsky A., Crenkite E.P. et al. // Blood.-1975.–Vol.46.-P.219-234.
8. Novak V. L., Masljak Z. V., Buzerak N. F., Berg L. E., Primak S. V., Adzigitova L. V. et al. (2015) Pokaznyky dijal'nosti gematologichnoji sluzby Ukrainy v 2014 rozi. Lviv, 44 p. (in Ukrainian).
9. Volkova M. A. (2007) Clinical oncohematology. A manual for the physician. Ed. by M. A. Volkova. 2nd edition, updated. Moskow: Meditsina Publichers. 1120 p.

Abstract. *The aim of this research was study of clinico-epidemiological peculiarities of the B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) in the Kyiv Region. 218 patients with CLL in the Clinical Hospital in the Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine were examined in the period of 2012-2022. CLL takes a II place in the structure of hemoblastosys in the population of the Kyiv Region (20,82%) and the 1-st place in Ukraine in the adult (22%). The level of morbidity of CLL is 3,4 in 100000 per year. The progressive, splenetic, neoplastic forms were identified more often then other forms. In the patients with CLL the main causes of mortality were respiratory diseases (pneumonia, pleuritis) – 56,4% and cardiovascular diseases – 24,5%.*

Key words: *B-cell chronic lymphocytic leukemia, pathogenesis, peripheral blood, clinic, Kyiv region.*

The authors declare no conflict of interest.

Стаття відправлена: 27.11.2022 г.

© Мельник У.И., Выдыборец С.В.