

На правах рукописи

МОРОЗОВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ
КОЖИ ПРИ В-КЛЕТОЧНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЦИТАРНОМ
ЛЕЙКОЗЕ**

14.01.10 — Кожные и венерические болезни

14.01.21 — Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Олисова Ольга Юрьевна
Никитин Евгений Александрович

Официальные оппоненты: Мордовцева Вероника Владимировна - доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Стуклова Николая Игоревича - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » 2019 года в «.....» часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.10 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан « » 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является проблема лейкозов. К ней привлечено внимание исследователей различного рода специальностей: гематологов, онкологов, дерматологов и др.

Злокачественные лимфопролиферативные заболевания представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани.

В – клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (В-ХЛЛ) является самым частым видом лейкозов у взрослых. На его долю приходится 20% от общего числа лимфопролиферативных заболеваний. В-ХЛЛ возникает преимущественно у пожилых лиц: медиана возраста в развитых странах превышает 70 лет. В России медиана возраста больных составляет 62,5 года, соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян. Таким образом, у половины пациентов В-ХЛЛ выявляется в молодом возрасте и является важной социально-значимой проблемой. Продолжительность жизни больных колеблется в широких пределах, от 2 до 20 лет. В последние годы, благодаря появлению иммунохимиотерапии и таргетных препаратов, она увеличилась до 10 лет. Тем не менее, у трети пациентов заболевание протекает агрессивно продолжительность жизни у этих пациентов не превышает 6 лет [28].

В настоящее время не вызывает сомнений мысль, что наряду с выяснением этиологии и патогенеза заболевания следует детально исследовать частные вопросы, связанные с клинико-морфологическими изменениями отдельных органов и систем. В сравнении с другими онкогематологическими заболеваниями, В-ХЛЛ чаще всего ассоциируется с различными кожными процессами. Кожные высыпания у больных В-ХЛЛ встречаются, по данным Е. Robak (2005) — до 25% [181]. Спектр этих кожных проявлений различен, от специфической инфильтрации до инфекционных осложнений и токсикодермических реакций. Различные кожные процессы ухудшает переносимость как химиотерапии, так и таргетной терапии, способствуют развитию тяжелых инфекций и, таким образом,

вливают на исход лечения и прогноз. Кожные проявления приводят к значительному снижению качества жизни больных. С другой стороны, В-ХЛЛ также влияет на течение болезней кожи. Характерные для В-ХЛЛ нарушения иммунной системы выражаются как в иммунодефиците, предрасполагающем к тяжелым инфекциям, так и в атипичных гиперергических реакциях на лекарственные препараты, укусы насекомых.

В настоящее время в специальной литературе существует немного подробных описаний поражений кожи, возникающих при В-ХЛЛ [45].

В этой пограничной области отсутствует должный контакт между дерматологами и гематологами, как при лечении больных, так и при проведении исследований.

Отсутствует классификация изменений кожи при В-ХЛЛ. В клинической практике возникают проблемы, связанных с диагностикой и лечением этих поражений кожи у пациентов этой группы. Возникают трудности при клинкоморфологической дифференциальной диагностике между различными поражениями кожи при В-ХЛЛ, не предложен алгоритм введения пациентов с кожными поражениями при хроническом лимфолейкозе.

Цель исследования

Изучить особенности поражений кожи при В-ХЛЛ и разработать современную классификацию данных поражений на основании клинкоморфологических результатов исследования.

В соответствии с целью исследования, были определены следующие **задачи**:

1. Изучить специфические поражения кожи при В-ХЛЛ на различных стадиях болезни и подробно описать данные поражения.
2. Изучить неспецифические поражения кожи при В-ХЛЛ на различных стадиях болезни и подробно описать данные поражения.
3. Детально охарактеризовать кожные реакции на лекарственные препараты, применяемые при лечении В-ХЛЛ.
4. Изучить клинические особенности влияние В-ХЛЛ на течение сопутствующих кожных болезней.

Научная новизна

Впервые представлена клиническая характеристика специфических, неспецифических (паранеопластические процессы; вторичные опухоли кожи; атипичные реакции на укусы насекомых; высыпания, подобные укусы насекомых), а также сопутствующих дерматозов при В-ХЛЛ и выявлены особенности их течения.

Впервые систематизированы поражения кожи при В-ХЛЛ на основании морфологических методов исследования (цитологическое, гистологическое и электронно-микроскопическое).

Разработана классификация изменений кожи при В-ХЛЛ и определена взаимосвязь этих поражений со стадиями болезни.

Выделены наиболее часто встречающиеся типы специфического и неспецифического поражений кожи при В-ХЛЛ.

Изучены особенности поражений кожи у больных с В-ХЛЛ в зависимости от вида проводимой терапии.

Изучено влияние В-ХЛЛ на течение сопутствующих кожных болезней.

Практическая значимость

1. Проведенная оценка характера поражений кожи при В-ХЛЛ может послужить основой для разработки новой тактики терапии и персонализированного подхода к лечению больных.
2. Систематизация специфических и неспецифических поражений кожи при В-ХЛЛ, уточнение их характера и сопоставление со стадиями заболевания позволяют в некоторых случаях персонализировать тактику ведения пациентов на амбулаторном этапе.
3. Выявленные и систематизированные поражения кожи у больных В-ХЛЛ дополняют «портрет» основного заболевания и расширяют понимание его патогенетического лечения.

Апробация диссертации состоялась на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; протокол №15 от 26.09.2017 г.

Основные материалы диссертационной работы были доложены на IV Лимфоруме по вопросам диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний, (Москва, 2014); на XXXI Научно-практической конференции «Рахмановские чтения: иммунозависимые дерматозы» (Москва 2014), а также на III Московском Форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (Москва, 2013).

По теме диссертации опубликованы 6 печатные работы, 4 из них — в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Внедрение в практику

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, внедрены в научную и лечебную деятельность кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, а также в лечебную деятельность Городского гематологического центра ГКБ им С.П.Боткина Департамента Здравоохранения города Москвы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют форме специальности 14.01.10 — кожные и венерические болезни и 14.01.21 — гематология и переливание крови. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам 1, 2, 3, 5 паспорта кожных и венерических болезней и пунктам 2, 4, 7 паспорта гематологии и переливания крови.

Структура и объем работы

Работа изложена на 137 страницах машинописного текста, включает 22 рисунка, 21 таблицу; состоит из введения, обзора литературы, 2-х глав

собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка иллюстративного материала. Список литературы включает 219 источников, из них 40 отечественных и 179 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обсервационное когортное комбинированное (про- и ретроспективное) исследование типа «случай—контроль» проведено на базах клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова (директор клиники, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней — д.м.н., проф. О.Ю. Олисова) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и Городского гематологического центра ГКБ им. С.П.Боткина Департамента Здравоохранения города Москвы (заведующий дневным стационаром— д.м.н., проф. Е.А.Никитин).

В основную группу («случай») включено 91 больной В-ХЛЛ с поражениями кожи различного генеза, наблюдавшихся в клинике с 2012 по 2015 гг. Контрольную группу составили 140 пациентов с В-ХЛЛ, наблюдавшихся в ГГЦ ГКБ им. С.П.Боткина с 2009 по 2015 гг.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании; протокол которого был одобрен комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Всем пациентам диагноз В-ХЛЛ был установлен на основании совокупности клинической картины и результатов инструментальных (гистологическое исследование лимфатических узлов, определение опухолевого фенотипа, цитологическое исследование трепанобиоптата спинного мозга) и лабораторных (общеклинические, биохимические, иммунологические) исследований, а также рекомендаций 2007 г. по обследованию и лечению больных В-ХЛЛ [111].

При определении стадии В-ХЛЛ использована клиническая классификация J. Vinet, основанная на данных физического осмотра и стандартных лабораторных исследованиях.

Обе группы были практически сопоставимы по основным характеристикам. Тем не менее, в основной группе чаще встречались как пациенты в возрасте от 51 года до 60 лет — 27 (30,4%) против 70 (50%), так и пациенты старше 70 лет — 21 (21,9%) против 0 в контрольной группе.

Таблица 1. — Некоторые характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Группы пациентов	
	основная (n = 91)	контрольная (n = 140)
Пол, в том числе: мужской; женский	52 (57,8%); 39 (42,8%)	100 (71,4%); 40 (28,6%)
Стадия заболевания, в том числе: — А; — В; — С	9(9,9%) 66(72,9%) 16(17,8%)	14(10%) 102(73%) 24(17%)

Продолжение таблицы 2.3

Специфическое лечение основного заболевания до включения в исследование: — да; — нет	72(79,1%); 19(21,1%)	0; 140*(100%)
Аллергологический анамнез: — отягощен; — не отягощен	29(32,2%); 62(68,1%)	данных нет

Отсутствие специфического лечения у пациентов в группе контроля было одним из критериев включения в исследование.

Все пациенты, вошедшие в основную группу, были разделены в зависимости от выявленного у них заболевания кожи.

Группу 1 составили четверо (3,5%) больных с СПК: у 2-х пациенток был диагностирован синдром Рихтера (СР), у 2-х мужчин — лейкемиды кожи, как проявление специфического поражения.

Группа 2 включала 47(52,2%) больных с неспецифическими поражениями кожи, из них подгруппу 2А составили 26 пациентов с паранеопластическими дерматозами (бактериальная, герпетическая инфекция кожи, буллезный пемфигоид, паранеопластическая пузырчатка, пруриго). В подгруппе 2Б (вторичные опухоли кожи) было 9 пациентов, 2В (атипичные реакции на укусы насекомых и высыпания, подобные укусам насекомых) — 12.

В группу 3 вошли 28(31,1%) пациентов с токсико-аллергическими реакциями на лекарственные препараты, используемые при лечении В-ХЛЛ; в группу 4 — 12(13,4%) больных с сопутствующими кожными заболеваниями (дерматозы).

За время исследования умерло 7 пациентов: 6 — от прогрессирования В-ХЛЛ, 1 — от интеркуррентных заболеваний.

Методы исследования. Особое значение мы придавали катамнезу: практически всех больных активно вызывали и консультировали в клинике с интервалом от нескольких месяцев до 1—3 лет после установления диагноза. Дерматологический диагноз, основанный на результатах физикального обследования подтверждали патоморфологическим и иммуноморфологическим исследованием биопсийного материала. Кроме стандартного клинического анализа периферической крови, у всех пациентов определяли в сыворотке крови содержание иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G, а также β 2-микроглобулина определяли методами турбидиметрии и иммунопреципитации. При необходимости проводили микробиологическое исследование соскобов с кожи или ногтевых пластинок общепризнанными методиками. В диагностических целях проводили биопсию кожи (под местной анестезией 0,5% раствором новокаина) из 2-х очагов поражения. Для гистологического исследования срезы биоптатов, фиксированные в 10% растворе формалина и залитые в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимические исследования биоптатов выполняли на

серийных парафиновых срезах кожи биотин-авидиновым методом с использованием в качестве хромогена диаминобензида. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводили методом проточной цитофлуометрии, используя первичную диагностическую панель. Образцы «окрашивали» мечеными моноклональными антителами согласно инструкции производителя. Цитогенетическое исследование (стандартное кариотипирование) проводили методом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Фотографии изменений на кожных покровах произведены лично автором с разрешения пациентов; использована Olympus Digital Camera C – Zoom.

Учитывая неравномерные размеры групп (выборок), а также ненормальное распределение полученных данных, мы применяли методики описательной статистики, используя программу Biostat.2009. В таблицах представлены медиана (Me), а также минимальные и максимальные значения (Min., Max.) исследуемых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные клинические характеристики пациентов с В-ХЛЛ и кожными поражениями представлены в **таблицах 2—4**.

Таблица 2. — Основные клинические характеристики пациентов с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом и кожными поражениями
(*n* = 91)

Характеристика	Группы пациентов						
	1-я (<i>n</i> =4)	2-я (<i>n</i> =47)				3-я (<i>n</i> =28)	4-я (<i>n</i> = 12)
		2А (<i>n</i> = 26)	2Б (<i>n</i> =9)	2В (<i>n</i> = 12)	итого		
Пол, в том числе: мужской; женский	2; 2	16; 10	4; 5	5; 7	25; 22	19; 9	6; 6

Стадия заболевания, в том числе: — А; — В; — С	0 2; 2	1; 21; 4	- 7 2	3; 8; 1	4; 36; 7	2; 23; 3	3; 5; 4
Лечение основного заболевания до включения в исследование, в том числе: — да; — нет	4; -	21; 5	7; 2	7; 5	35; 12	28; -	5; 7
Аллергологический анамнез: — отягощен; — не отягощен	1; 3	9; 17	1; 8	8; 4	18; 29	8; 20	2; 10

Как видно из таблицы 2, у большинства пациентов с кожными проявлениями преобладала стадия В — в 66(72,9%) случаях. Специфическое лечение до включения в исследование получали 71(78,9%) человек. Аллергологический анамнез у большинства больных основной группы отягощен не был.

Таблица 3. — Уровни β 2-микроглобулина (Me; Min.; Max.) у больных, включенных в исследование

Показатель	Группы пациентов					ИТОГО	контрольная (n = 126)
	основная (n = 91)						
	1-я (n = 4)	2-я (n = 47)	3-я (n = 28)	4-я (n = 12)			
β 2-микроглобулин, г/л	6,64(5,0—8,30)	5(1,73—18)	5,535(2,98—23,8)	5,15(3—14)	6,3(1,73—23,8)		5,09(1,98—20,02)
число больных	референсные значения — 5—8,2 г/л						
менее 3 г/л	0	7	1	0	8(8,9%)		25 (19,8%)
3—3,9 г/л	0	7	7	1	15(16,7%)		29 (23,1%)
4—5,9 г/л	2	13	9	6	30(32,9%)		71(56,3%)
более 6 г/л	2	20	11	5	38(42,2%)		1(0,8%)

Таблица 4. — Результаты стандартного кариотипирования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* в периферической крови у пациентов с В-клеточным хроническим лейкозом

Хромосомные aberrации (число больных)	1-я (n =4)	2-я (n =47)				3-я (n =28)	4-я (n = 12)	Итого (n = 91)	Группа контроля (n = 140)
		2А (n =26)	2Б (n =9)	2В (n =12)	Итого по группе				
Проведено исследований	3	21	9	12	41	27	12	83 (100%)	138 (100%)
Делеция 13q14	3	11	6	5	22	10	2	37 (40,6%)	45 (32,6%)
Делеция 11q23	2	1	2	7	10	6	1	19 (22,9%)	24 (28,9%)
Делеция 17p	0	1	0	0	1	1	0	2 (2,4%)	12 (8,7%)
Трисомия 12	0	0	0	0	0	5	0	5 (6%)	23 (16,7%)
Нет хромосомных aberrаций	1	9	3	4	16	7	10	34 (40,9%)	29 (21%)
Сочетания хромосомных aberrаций, в том числе: del.13q14 + del.11q23;	2	1	1	4	6	1	1	10 (12%)	3 (2,1%)
del.13q14 + trysom. 12	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2,1%)
del.13q14 + del.17p	0	1	0	0	1	1	0	2 (2,4%)	0

Специфические поражения кожи при В-ХЛЛ во всех 4-х случаях были

вторичными, то есть появлялись при прогрессировании основного заболевания.

Поскольку сам синдром Рихтера и, в частности, его кожная форма крайне редки, приводим собственное клиническое наблюдение и дополнительно — фото больной Б., 83 лет, наблюдавшейся в Городском гематологическом центре ГКБ

им. С.П.Боткина Департамента Здравоохранения города Москвы с 1998 по 2019 гг. (рис.1, А).



Рисунок 1 А. — Фото внутренней поверхности правой голени больной Б., 83 лет

Больная Б., 77 лет, обратилась в клинику в сентябре 2012 г. с *жалобами* на высыпания, локализующиеся на коже обеих голеней и бедер и в области орбиты левого глаза, а также на интенсивный зуд и болезненность в местах высыпаний.

Anamnesis morbi: считает себя больной с 2006 г., когда впервые обратила внимание на увеличение лимфатических узлов в шейной области, появилась слабость. Постепенно слабость нарастала, появились ночные проливные поты, увеличились над- и подключичные лимфатические узлы. В сентябре 2011 г. в ГНЦ РАМН на основании комплексного обследования был установлен диагноз В-ХЛЛ. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости: увеличены шейные, подмышечные, паховые и забрюшинные лимфатические узлы (до 4-х см). Клинический анализ крови: гемоглобин (Hb) — 128 г/л, тромбоциты — $174 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $12,7 \times 10^9/л$; в формуле крови — лимфоциты 73%, моноциты 6%, нейтрофилы 20%. Иммунофенотипическая картина крови соответствует В-ХЛЛ. Результаты трепанобиопсии N13342/11 от 05.12.2011: в костном мозге выявлена интерстициально-диффузная пролиферация лимфоидных клеток. Элементы нормального гемопоэза значительно снижены. В миелограмме: бласты 0,4%; миелоциты 14,8%; метамиелоциты 8%; палочкоядерные нейтрофилы 8,8%; сегментоядерные нейтрофилы 0,4%; лимфобласты 0,8%; пролимфоциты 14%; лимфоциты 35%; моноциты 0.5%;

эритробласты 0,4%. Плазматические клетки 0,8%. С 22.12.2011 пациентка получила 6 курсов терапии в дозоредуцированном режиме «флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб», по завершению которой была достигнута частичная ремиссия: полный регресс лимфаденопатии, нормализация картины крови, остаточная инфильтрация костного мозга. В июне 2012 г. отметила появление на коже обеих голеней пятен ярко красного цвета диаметром до 5 см. Дерматолог месту жительства интерпретировал высыпания как васкулит, и назначил местно стероиды — без выраженного эффекта. К августу 2012 г. число высыпаний возросло, началась их трансформация в узловыe элементы. Кроме того, появилось образование в верхненаружном отделе орбиты левого глаза.

При осмотре — на обеих голених и бедрах (рис. 2А) очаги представлены инфильтрированными пятнами, бляшками и узлами, красновато-бурой, с синюшным оттенком пятна. Диаметр бляшек до 4 см, узлов до 3 см. Узловатые элементы имеют плотно-эластическую консистенцию, болезненны при пальпации. В пределах высыпаний утолщена, кожный рисунок утрирован. В верхненаружном отделе орбиты левого глаза — узловатое образование до 4 см в диаметре, шаровидной формы, кожа над ним застойной красновато-бурой окраски, отечна (рис. 2Б).



Рисунок 2А. — Фото заднебоковой поверхности правой голени и коленного сустава больной Б., 77 лет.



Рисунок 2Б. — Фото узлового образования орбиты левого глаза больной Б., 77 лет.

В анализах крови (см. табл. 3.2): лейкоцитоз, лимфоцитоз, тромбоцитопения, снижение уровня Hb (до 93 г/л); уровень β 2-микроглобулина значительно повышен, незначительно снижен уровень Ig M.

Изменения в анализах крови трактовались нами как повышение активности лимфопролиферативного процесса. После согласования с лечащими гематологами была проведена биопсия элементов кожи правой голени. При гистологическом исследовании картина соответствует крупноклеточной лимфоме; клетки опухолевого субстрата мноморфно экспрессируют CD20, bcl-2 (B-Cell Lymphoma 2 — внутриклеточный регулятор апоптоза), MUM1 (Multiple Myeloma 1 — фактор транскрипции). Индекс пролиферативной активности составляет 50%. На основании результатов обследования был установлен синдром Рихтера.

С сентября 2012 г. по январь 2013 г. пациентке было проведено 6 циклов терапии по схеме «циклофосфамид + доксорубицин + винкристин + преднизолон». Достигнута полная ремиссия — регресс всех кожных очагов.

2. Неспецифические поражения кожи у больных с В-ХЛЛ ($n = 47$).

В 2А группе — *паранеопластические дерматозы* ($n = 26$) — преобладали мужчины — 16 случаев, преимущественно старше 50 лет (13 из 16). Средний возраст при появлении первых клинических признаков заболевания составил $62,0 \pm 10,5$ лет. Независимо от пола, чаще всего — в 21(80,8%) случаях мы наблюдали стадию В. В этой группе возникновение того или иного дерматоза свидетельствовало о прогрессировании основного заболевания. У 14(53,8%) пациентов развилась *герпетическая инфекция*; у всех больных зафиксированы только тяжелые и атипичные формы. Бактериальной инфекцией ($n = 7$) в 6-ти случаях болели мужчины; у 2-х из них была диагностирована глубокая *гангренозная пиодермия* — форма стрептостафилодермии (рис.3, А—Б). У единственной пациентки мы наблюдали *рожистую инфекцию*.

Двое больных страдали *пузырными дерматозами* (буллезный пемфигоид и паранеопластическая акантолитическая пузырчатка), трое — *пруриго*, осложненного присоединением вторичной инфекции.

Вторичные опухоли кожи (группа 2Б, $n = 9$) зафиксированы 4-х мужчин и 5-ти женщин, средний возраст которых при появлении первых клинических признаков заболевания составил $67,5 \pm 10,0$ лет. У 7-ми пациентов мы наблюдали стадию В, у 2-х — С. Одновременно с дебютом В-ХЛЛ только у 1-го пациента развились множественные базалиомы (рис.4,) и прогрессировали вместе с основным заболеванием; еще у 1-го поверхностная меланома появилась в течение первого года болезни. В период с 1-го по 3-й год основного заболевания вторичные опухоли развились у 4-х пациентов (поверхностная меланома — в 1-м случае, базально-клеточный рак — в 3-х случаях). Еще у 3-х пациентов вторичные опухоли возникли более, чем через 10 лет от начала основного заболевания.

Базально-клеточный рак кожи в нашем исследовании была зафиксирована у 5-ти женщин и 2-х мужчин.



А

Б

Рисунок 3, А—Б. — Фото больного Г., 52-х лет.



Рисунок 4. — Фото крыла носа больной В., 65 лет х лет.

Вторичные опухоли кожи (в основном редкие формы — узловатая форма базальноклеточного рака, множественные базалиомы, беспигментная форма меланомы) имели более агрессивное течение с быстрой эволюцией в тяжелые клинические формы. Кроме того, их возникновение не зависело от времени манифестации В-ХЛЛ.

Атипичные реакции на укусы насекомых, и высыпания, подобные укусам насекомых (группа 2В, $n = 12$), или редкие дерматозы — имели классические

клинические характеристики и возникали через 1—3 года после дебюта В-ХЛЛ. Их развитие не было связано с прогрессированием основного заболевания; отсутствовала также прямая зависимость возникновения кожных высыпаний от проведенной химиотерапии. В этой группе было мужчин и 7 женщин, у одной половины из которых имели место истинные атипичные реакции на укусы насекомых, а у другой — высыпания, подобные укусам насекомых (рис. 4, Б).

Средний возраст был равен $58,3 \pm 13,3$; в 8-ми случаях мы наблюдали больных со стадией В; преобладали женщины (5 против 3-х).



Рисунок 4. —. Фото правой подбородочной области больного Д., 63-х лет

3. Токсико-аллергические реакции на препараты, используемые для лечения В-ХЛЛ ($n = 28$ — 31,1% случаев) возникали чаще у больных, получавших полихимиотерапию по схеме «флударабин + циклофосфан + ритуксимаб», как в обычном, так и в дозоредуцированном режиме (22 — 78,6% случаев). Мужчин было 19, женщин — 9 женщин; средний возраст заболевших был равен $59,1 \pm 9,9$ лет; не зависимо от пола преобладала стадия В основного заболевания. У 20(71,4%) наблюдаемых нами пациентов аллергологический анамнез отягощен не был. Полиморфный дермальный васкулит (сочетание эрозивно-язвенной и некротической форм) мы наблюдали после монотерапии препаратом ритуксимаб (рис.5,) (39,3%) пациентов зафиксирована распространенная папулезная сыпь; зафиксированы также эритема, уртикарии,

папулы, эрозии и язвенные дефекты . Течение токсико-аллергических реакций у основной массы больных В-ХЛЛ имело характерные особенности: быстрота развития (отек Квинке, анафилактический шок); распространенность кожных токсических реакций; преобладание редких клинических форм и тяжести течения процесса.



Рисунок 5. — Фото правой голени больной Н., 53-х лет.

4. Сопутствующие болезни кожи были выявлены у 12-ти больных В-ХЛЛ — 13,4%. В этой группе преобладали микозы (3 случая —25% — онихомикоз стоп), зудящие дерматозы (3 случая —25% — истинная экзема), а также распространенный псориаз (2 случая — 16,7% — экссудативная форма). Мужчины и женщины болели одинаково часто; незначительно преобладали пациенты со стадией В; средний возраст заболевших был равен $58,1 \pm 23,5$ лет. Все сопутствующие дерматозы возникали и были диагностированы до клинической манифестации В-ХЛЛ. Течение их после дебюта лимфолейкоза приобретало более агрессивный и упорный характер, появлялась торпидность к проводимой ранее терапии.

Классификация.

В результате проведенной работы к практическому применению предложена следующая классификация поражений кожи при В-ХЛЛ:

- специфические — лейкемиды (в том числе синдром Рихтера);
- неспецифические, в том числе:
 - паранеопластические (герпетическая инфекция, пиодермии, пузырьные дерматозы, пруриго, кожный зуд);
 - вторичные опухоли кожи (базально-клеточная карцинома, меланома);
 - редкие дерматозы (атипичные реакции на укусы насекомых; высыпания, подобные укусам насекомых);
- токсико-аллергические реакции (токсикодермия, отек Квинке, анафилактический шок, крапивница, васкулит, очаговая алопеция, реакция трансплантат против хозяина);
- сопутствующие заболевания кожи (псориаз, онихомикоз, розацеа, атопический дерматит и др.).

ВЫВОДЫ

1. Специфическое поражение кожи при В-ХЛЛ встречается редко (4 — 4,3% — случаев): при синдроме Рихтера (2 пациентки), при распространенных папулезных высыпаниях (2 пациента). Патологические изменения носят вторичный характер. Среднее время от момента дебюта В-ХЛЛ до возникновения специфического поражения кожи составляет $31,6 \pm 23,2$ мес. Обязательно проведение диагностической биопсии кожного очага с иммуногистохимическим исследованием. Специфические поражения кожи при В-ХЛЛ всегда служат маркером прогрессирования этого заболевания.

2. Неспецифические поражения кожи встречаются с высокой частотой (47 — 52,2% случаев), протекают тяжело и/или имеют нетипичную клиническую картину.

В подгруппе паранеопластических дерматозов ($n = 26$) преобладала герпетическая инфекция (14 случаев — 53,8%); и всегда свидетельствовало о прогрессировании основного заболевания.

В подгруппе вторичных опухолей кожи ($n = 9$) зафиксированы только редкие формы — узловатая базальноклеточная карцинома, множественные базалиомы, беспигментная меланома. Все новообразования имели более агрессивное течение и высокую степень злокачественности (особенно после лечения иммуносупрессивными препаратами), с быстрой эволюцией в тяжелые клинические формы; отсутствовала также связь между временем манифестации В-ХЛЛ и возникновением вторичных опухолей кожи.

Редкие дерматозы ($n = 12$) — атипичные реакции на укусы насекомых, и высыпания, подобные укусам насекомых — имели классические клинические характеристики и возникали через 1—3 года после дебюта В-ХЛЛ. Их развитие не было связано с прогрессированием основного заболевания; отсутствовала также прямая зависимость возникновения кожных высыпаний от проведенной химиотерапии.

3. Токсико-аллергические реакции (28 — 31,1% случаев) возникали чаще у больных, получавших полихимиотерапию по схеме «флударабин + циклофосфан + ритуксимаб», как в обычном, так и в дозоредуцированном режиме (22 — 78,6% случаев), а полиморфный дермальный васкулит (сочетание эрозивно-язвенной и некротической форм) наблюдался на фоне приема ритуксимаба. Течение токсико-аллергических реакций у основной массы больных В-ХЛЛ имело характерные особенности: быстрота развития (отек Квинке, анафилактический шок); распространенность кожных токсических реакций; преобладание редких клинических форм и тяжести течения процесса.

Результаты исследования не позволяют исключить наличия связи между возникновением вторичных опухолей кожи и специфическим лечением В-ХЛЛ (сочетание антагонистов пуринов, алкилирующих агентов и химерных моноклональных антител).

4. Среди различных форм сопутствующих дерматозов (12 — 13,4%) у больных В-ХЛЛ преобладали микозы (3 случая — 25% — онихомикоз стоп), зудящие дерматозы (3 случая — 25% — истинная экзема), а также распространенный псориаз (2 случая — 16,7% — экссудативная форма). Все сопутствующие дерматозы возникали и были диагностированы до клинической манифестации В-ХЛЛ. Течение их после дебюта лимфолейкоза приобретало более агрессивный и упорный характер, появлялась торпидность к проводимой ранее терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведенная оценка характера поражений кожи при В-ХЛЛ может послужить основой для разработки новых стратегий терапии и персонализированного подхода к лечению больных.

2. Пациентам с В-ХЛЛ, которым планируется проведение химиотерапии, необходим тщательный осмотр дерматолога не только перед назначением лечения, но и в процессе его проведения.
3. При выборе метода лечения больного В-ХЛЛ необходимо учитывать возможное наличие у него сопутствующих кожных заболеваний, в связи с чем, с нашей точки зрения, в алгоритм лечения обязательно должна быть включена консультация дерматолога.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Муравьева, Е.А. Поражения кожи при хроническом лимфоцитарном лейкозе / Е.А. Муравьева, О.Ю. Олисова, Е.А. Никитин // Тезисы XXX научно-практической конференции «Рахмановским чтениям 30 лет: достижения и перспективы в дерматовенерологии». – Москва, 24 января 2013. – С. 78–81.
2. Муравьева, Е.А. Поражения кожи при В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе / Е.А. Муравьева, О.Ю. Олисова, Е.А. Никитин // III Московский Форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». Материалы форума. – Москва, 16–18 октября 2013. – С. 43–48.
3. **Муравьева, Е.А. Полиморфный дермальный ангиит, сочетание геморрагической и язвенно-некротической форм на фоне приема препарата Ритуксимаб / Е.А. Муравьева, О.Ю. Олисова, Е.А. Никитин // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 2015. — № 3. — С. 23—26.**
4. **Муравьева, Е.А. Поражения кожи при хроническом лимфолейкозе / Е.А. Муравьева, О.Ю. Олисова, Е.А. Никитин // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 2013. — № 6. — С. 8—13.**
5. **Муравьева, Е.А. Сочетание геморрагической и язвенно-некротической форм полиморфного дермального ангиита на фоне биологической терапии у больной В-клеточной лимфомой / Е.А. Муравьева, О.Ю. Олисова, Е.А. Никитин // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 2013. — № 6. — С. 23—27.**

Б.Муравьева, Е.А. Хроническая крапивница с моноклональной секреции иммуноглобулина М (синдром Шницлер): описание двух клинических случаев. // Фарматека. – 2013. - № 15. – с.90-96

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

В-ХЛЛ — В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз

КТ— компьютерная томография

СПК — специфические поражения кожи

СР — синдром Рихтера

УЗИ — ультразвуковое исследование

CD — cluster of differentiation, cluster designation — кластер

дифференцировки (номенклатура дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека)

FISH — Fluorescence in situ hybridization — методом флуоресцентной гибридизации in situ

Hb — гемоглобин