

**Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)**

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Олисова Ольга Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор

Никитин Евгений Александрович
доктор медицинских наук, профессор

Москва 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз.....	11
1.1.2. Этиология и патогенез В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза	12
1.1.3. Стадии В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза	13
1.1.4. Клинические проявления хронического лимфоцитарного лейкоза.....	15
1.1.5. Диагностика В-клеточного хронического лейкоцитарного лейкоза	16
1.1.6. Лечение хронического лейкоцитарного лейкоза	17
1.2. Гемодермии.....	18
1.2.1. Поражение кожи при хроническом лейкоцитарном лейкозе	22
1.2.2. Диагностика поражений кожи при В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе	38
1.2.3. Лечение поражений кожи при В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе	41
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование	43
2.2. Методы исследования больных	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	50
3.1. Специфические поражения кожи при В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе.	58
3.2. Неспецифические поражения кожи у больных с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом	65
3.2.1. Паранеопластические дерматозы у больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом	65
3.2.2. Вторичные опухоли кожи у больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом	78
3.2.3. Атипичные реакции на укусы насекомых и высыпания, подобные укусам насекомых (редкие дерматозы).....	86

3.3. Токсико-аллергические кожные реакции на препараты, используемые для лечения В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза	92
3.4. Сопутствующие болезни кожи у больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом	100
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ.....	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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, влияют 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 клинικο-морфологической дифференциальной диагностике между различными поражениями кожи при В-ХЛЛ, не предложен алгоритм введения пациентов с кожными поражениями при хроническом лимфолейкозе.

Цель исследования

Разработать современную классификацию особенностей поражений кожи при В-ХЛЛ на основании клинικο-морфологических 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 новых стратегий терапии и персонифицированного 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 персонифицировать тактику ведения пациентов на амбулаторном этапе.

3. Выявленные и систематизированные поражения кожи у больных В-ХЛЛ дополняют «портрет» основного заболевания и расширяют понимание его патогенеза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Специфические поражения при В-ХЛЛ встречаются редко, их возникновение свидетельствует о прогрессировании заболевания. Неспецифические поражения кожи при В-ХЛЛ разнообразны, чаще всего встречаются паранеопластические дерматозы, вторичные опухоли кожи, атипичные реакции на укусы насекомых.
2. Токсико-аллергические реакции, возникающие при использовании специфической терапии, встречаются в 30% случаев, клиническая картина их крайне разнообразна.
3. Сопутствующие заболевания кожи у больных В-ХЛЛ характеризуют частые рецидивы, упорное течение и торпидность к проводимой терапии.
4. Распознавание и систематизирование поражений кожи при В-ХЛЛ возможно лишь при учете их клинических особенностей и всестороннем, тщательном обследовании больного с использованием морфологических методов исследования и иммунофенотипирования.

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 печатных работ, из них 4 — 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 ГKB им С.П.Боткина Департамента Здравоохранения города Москвы.

Личное участие автора в получении научных результатов

Отбор пациентов с В-ХЛЛ, лечившихся и наблюдавшихся в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова (сбор анамнеза, проверка медицинской документации, катamnестическое наблюдение), выполнен лично автором. Е.А.Морозовой принимала непосредственное участие в физикальном и инструментальном обследовании пациентов, полностью сформировала базу данных, анализировала результаты клинического обследования пациентов, наблюдала после выписки из стационара (катamnез). Иллюстрации (фотографии изменений на кожных покровах) также произведены лично автором с разрешения пациентов.

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 135 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гемобластозы — неопластические заболевания кроветворной и лимфатической тканей, для которых характерна неконтролируемая клональная пролиферация мутировавших стволовых (миелопролиферативные процессы) или лимфоидных клеток-предшественников (лимфопролиферативные процессы) [56].

Опухоли системы крови, согласно Международной гистологической и цитологической классификации опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей, в основу которой положен клеточный состав новообразований и характер распространения, делят на две группы: лейкозы — системные опухолевые заболевания кроветворной ткани и лимфомы — регионарные опухолевые заболевания кроветворной и/или лимфоидной ткани. Деление является в значительной степени условным, поскольку ограниченный опухолевый рост и диффузная опухолевая инфильтрация могут развиваться одновременно или последовательно у одного больного.

Исторический путь учения об опухолях лимфатической системы сложен. Первым предложил термин «лимфома» Р.Вирхов в 60-х гг. XIX в; понятие «злокачественные лимфомы» ввел в 1871 г. Т. Бильрот, который тогда же сформулировал их клинико-анатомическое определение [5, 31]. С 30-х до 60-х гг. XX века применяли термин «ретикулезы». После публикации классификации Н. Каррарой в 1966 г. возродилось и стало общепринятым определение «злокачественные лимфомы» [28, 61].

Злокачественные лимфопролиферативные заболевания представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани. Учение о лимфопролиферативных заболеваниях одна из самых обширных областей гематологии и внутренних болезней. Поскольку клетки, составляющие иммунную систему, широко распространены, и обладают значительной функциональной гетерогенностью, лимфопролиферативные заболевания могут возникать фактически в любом органе и иметь различные гистологические черты, клинические проявления и прогноз [14].

Проблема злокачественных лимфопролиферативных заболеваний в настоящее время приобретает все большее значение вследствие неуклонного роста заболеваемости [15].

Лейкозы и лимфомы, включая лимфому Ходжкина [Hodgkin T.], составляют приблизительно 8 % от всех злокачественных новообразований и входят в число пяти самых распространенных опухолей человека [137].

Среди острых лейкозов, доля которых равна 50—60 %, миелоцитарный вариант встречается несколько чаще, чем лимфоцитарный, а среди хронических (40—50 %) — преобладает лимфоцитарный лейкоз.

Во всем мире наблюдается рост частоты заболеваемости лейкозами. Несмотря на активную химиотерапию, смертность от лейкозов удваивается в течение каждых 20—25 лет. Частично это обусловлено совершенствованием методов диагностики и статистики. В ряде цивилизованных стран рост заболеваемости со значительным повышением средней продолжительности жизни; например, в Содружестве независимых государств этот показатель вырос с 35 до 70 лет. Согласно данным зарубежной статистики в последнее время повышение смертности от системных заболеваний крови происходит более интенсивно, чем от других причин, исключая рак и инфаркт миокарда.

1.1. В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз

Наиболее распространен среди взрослого населения В-ХЛЛ — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, при котором происходит накопление незрелых моноклональных В-лимфоцитов в крови, костном мозге и лимфатических узлах [8, 1837, 209, 214].

За последние десятилетия заболеваемость ХЛЛ значительно возросла [66, 157]. Для заболевания характерны чрезвычайно выраженная эпидемиологическая и биологическая гетерогенность, а также вариабельность клинического течения и прогноза [9]. При благоприятном течении заболевания продолжительность жизни пациентов равна общепопуляционной. В других случаях болезнь носит крайне агрессивный характер с быстрым переходом в терминальную стадию, плохим ответом на терапию и низкой выживаемостью [35, 38].

В-ХЛЛ составляет 90 % от всех хронических лимфоидных опухолей [5, 25, 36, 111, 113, 115]. Ежегодная заболеваемость в США составляет около 3,9 на 100 тыс. взрослого населения [76]. В отличие от американцев европейского происхождения, выходцы из регионов Восточной Азии болеют В-ХЛЛ примерно в пять раз реже [97]. В-ХЛЛ — наиболее часто встречающийся вариант болезни среди представителей европеоидной расы; ежегодная заболеваемость в Великобритании достигает 6,5 на 100 тыс. взрослого населения [74, 109].

В Российской Федерации заболеваемость В-ХЛЛ колеблется от 2,0 до 6,0, а среди лиц старше 65 лет — составляет 20 на 100 тыс. взрослого населения [7]. Самый низкий уровень этого показателя регистрируют в юго-восточных регионах страны, самый высокий — в западных [39].

В-ХЛЛ является преимущественно болезнью пожилых людей, средний возраст заболевших составляет около 65 лет, и только 10% заболевших моложе 55 лет [121, 131]. Мужчины болеют в два раза чаще, чем женщины [181].

Предрасположенность к заболеванию передаётся по наследству. Риск развития В-ХЛЛ у родственников первой степени родства в 7 раз превышает популяционный. Описаны семейные случаи с относительно высокой пенетрантностью [71].

1.1.2. Этиология и патогенез В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза

Исторически сложилось, что В-ХЛЛ рассматривают как опухоль, характеризующуюся накоплением долгоживущих, но в основном покоящихся лимфоцитов с очень низким индексом пролиферации [88]. За последние годы это положение претерпело ряд изменений. Экспериментальным путем доказано, что при ХЛЛ ежедневно происходит активная пролиферация небольшой доли (примерно 2%) клеток [128].

Хотя лимфоциты в периферической крови находятся преимущественно в состоянии покоя, специфические структуры, известные как пролиферативные центры, локализованные в лимфатических узлах и в костном мозге, пополняют популяции клеток В-ХЛЛ [52, 62, 164].

Большинству, если не всем, случаям В-ХЛЛ предшествует моноклональный В-клеточный лимфоцитоз [93, 135, 152, 174]. Этот вариант лимфоцитоза, обнаруживаемый примерно у 5% здоровых людей в возрасте старше 40 лет, представляет собой состояние предрасположенности к развитию В-ХЛЛ и прогрессирует ежегодно только в 1% случаев до диагностических критериев, соответствующих заболеванию [153, 203, 207].

Хотя этиология В-ХЛЛ до конца не выяснена, существуют доказательства значительного влияния на развитие заболевания наследственных дефектов лимфатической ткани [5, 6, 37]. Известно также, что В-ХЛЛ сопровождает целый спектр цитогенетических нарушений [41]. В настоящее время накоплено значительное количество доказательств ведущей роли генетических аномалий в патогенезе В-ХЛЛ [199].

Самые частые аберрации при В-ХЛЛ — трисомия 12-й и делеция 11-й, 13-й, 14-й и 17-й хромосом.

Вместе с тем хромосомные нарушения редко наблюдают на ранних стадиях заболевания, так что маловероятно, что они являются первичной причиной В-ХЛЛ [203].

В-ХЛЛ характеризуют интерстициальный тип поражения костного мозга опухолевыми В-лимфоцитами, коэкспрессирующими антигены CD5, CD19, CD20 CD23 и низкий уровень мембранных иммуноглобулинов [43].

Большое значение в патогенезе В-ХЛЛ играют мутации генов *NOTCH1*, *BIRC3*, *CFA3*, *B53*.

1.1.3. Стадии В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза

При формулировке диагноза В-ХЛЛ чаще всего используют системы делений заболевания на стадии, предложенные К. Rai и соавт. в 1975 г. (модифицированную (табл. 1.1.)), и J. Vinet — созданную в 1981 (табл. 1.2.). [42, 82]. Обе системы, опирающиеся на данные физического осмотра и стандартные лабораторные анализы, легки в применении. В них отражено естественное течение заболевания — постепенное накопление опухолевой массы. В модифицированном M. Hallek et al. (2008) варианте первой из них было снижено

число групп пациентов, в которых повышен риск развития заболевания, с 5-ти до 3-х [111].

Таблица 1.1. — Стадии хронического лимфоцитарного лейкоза с учетом групп риска [82, 111]

Группы риска (стадии)	Клиническая характеристика
Низкий (0)	Только лимфоцитоз
Средний (I, II)	Лимфоцитоз + увеличение лимфатических узлов и/или увеличение печени и/или селезенки
Высокий (III, IV)	Лимфоцитоз + увеличение лимфатических узлов и/или увеличение печени и/или селезенки + анемия (уровень гемоглобина менее 110 г/л) и/или тромбоцитопения (уровень тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$)

Таблица 1.2. — Стадии хронического лимфоцитарного лейкоза [42]

Стадии	Клиническая характеристика	Медиана выживаемости, мес
A	Уровень гемоглобина более 110 г/л, тромбоцитов — более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ + поражение менее 3-х лимфатических областей	более 120
B	Уровень гемоглобина более 110 г/л, тромбоцитов — более $100 \times 10^9/\text{л}$ + поражение более 3-х лимфатических областей	61
C	Уровень гемоглобина менее 110 г/л, тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$	32

Предложенные К. Rai и J. Binet варианты деления В-ХЛЛ на стадии не могли быть использованы в крупномасштабных исследованиях рецидивов заболевания. Прогноз для этих групп больных, вероятно, зависит от молекулярных признаков опухоли, а также от продолжительности предыдущей ремиссии [43].

В настоящее время чаще используют классификацию J. Binet.

Кроме стадий заболевания, существуют также множество клинических, биохимических и молекулярных факторов стратификации В-ХЛЛ: тип

инфильтрации костного мозга, время удвоения числа лимфоцитов, уровни $\beta 2$ -микроглобулина и лактатдегидрогеназы, хромосомные аномалии, мутационный статус вариабельных участков генов иммуноглобулинов и его суррогатные аналоги [25, 26, 29].

1.1.4. Клинические проявления хронического лимфоцитарного лейкоза

Клинические проявления В-ХЛЛ крайне вариабельны.

Течение заболевания приблизительно в 40 % случаев — медленно прогрессирующее; продолжительность жизни пациентов этой группы близка к общепопуляционной и погибают они в конечном итоге вследствие других причин [25—27]. У 3—5 % пациентов заболевание прогрессирует и приводит к быстрому летальному исходу [179].

Со временем в 3—5 % случаев происходит трансформация В-ХЛЛ в крайне агрессивную форму, известную как синдром Рихтера [Richter M.N.] — на фоне В-клеточной пролиферации развивается крупноклеточная злокачественная лимфома [25, 28, 166].

Наиболее распространенным (87% случаев) симптомом при В-ХЛЛ является увеличение лимфатических узлов, которые могут достигать значительных размеров и образовывать мягкие или плотноватые конгломераты. Сдавление ими внутренних органов нехарактерно.

Некоторые больные жалуются на так называемых «конституциональные симптомы» — лихорадку, потерю веса, ночную потливость; у 25 % больных В-ХЛЛ протекает бессимптомно [478].

Другим частым проявлением В-ХЛЛ является спленомегалия (54% случаев), проявляющаяся ощущением тяжести или дискомфорта в левом подреберье и феноменом раннего насыщения.

Гепатомегалия встречается у 14 % пациентов [189].

В 10 % случаев ХЛЛ диагностируют Кумбс-положительную аутоиммунную гемолитическую анемию.

Для заболевания характерна выраженная иммуносупрессия, затрагивающая преимущественно гуморальный иммунитет: в 10 % случаев имеет место

гипогаммаглобулинемия с предрасположенностью к инфекциям; в 15 % — гипергаммаглобулинемия или даже моноклональная гаммапатия.

У большинства пациентов с бессимптомным течением В-ХЛЛ был установлен при рутинном исследовании периферической крови (абсолютный лимфоцитоз) [43].

Одним из необычных клинических проявлений заболевания считают извращенную кожную реакцию на укусы насекомых.

1.1.5. Диагностика В-клеточного хронического лейкоцитарного лейкоза

Для диагностики В-ХЛЛ необходимо провести общий анализ периферической крови и иммунофенотипическое исследование. Диагноз устанавливают при выявлении более 5000 В-лимфоцитов в мкл и характерного аберрантного иммунофенотипа клеток — одновременной экспрессии (коэкспрессия) Т-клеточного маркера CD5 и В-клеточных маркеров CD19, CD20 и CD23 [109].

Количество В-клеточных маркеров CD20, CD79b и мембраносвязанных иммуноглобулинов классов М и D снижено по сравнению с неизмененными В-клетками [73]. Также выявляют клональность.

Диагноз В-ХЛЛ также может быть установлен на основании результатов иммуногистохимического исследования биоптата лимфатического узла или селезенки.

Цитогенетическое исследование, имеющее прогностическую значимость — стандартное кариотипирование, дополненное методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH — Fluorescence *in situ* hybridization). Из-за возможности клональной эволюции исследование повторяют перед каждым курсом химиотерапии и в случае развития рефрактерности к лечению.

Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на выбор терапии, является делеция короткого плеча 17 хромосомы (17p). Рекомендуются проводить скрининг на делецию 17p у всех больных, имеющих показания к проведению химиотерапии. Кроме того, желательно исследовать

наличие делеций длинного плеча 11(11q) и 13(13q) хромосом, транслокаций — t(11;14), t(11q;v) и дополнительной 12 хромосомы [25, 26, 36, 38].

Хромосомные мутации обнаруживают более чем у 80% больных В-ХЛЛ. Уже накопленные данные позволяют предсказать прогноз для пациентов с наиболее часто встречающимися мутациями:

- делецию 13q выявляют в ~60 % случаев — прогноз благоприятный;
- трисомию по хромосоме 12 обнаруживают в ~15 % случаев — прогноз относительно благоприятный;
- делецию 11q фиксируют в ~10 % случаев; возможна ассоциация этой мутации с резистентностью к алкилирующим химиопрепаратам;
- делецию 17p выявляют в ~7 % случаев — прогноз неблагоприятный — клоны часто бывают устойчивы к стандартным схемам химиотерапии (алкилирующие препараты и/или аналоги пурина);
- для делеции 16q (~6 % случаев) характерен неблагоприятный прогноз [20, 73, 110, 111].

1.1.6. Лечение хронического лейкоцитарного лейкоза

При медленно прогрессирующем «тлеющем» течении В-ХЛЛ — у двух третей больных, имеющих стадию А в дебюте — необходимость проведения лечения не возникает никогда, что делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения.

Рабочей группой Национального института рака (The National Cancer Institute Working Group — NCI WG, США) были разработаны и рекомендованы показания для проведения химиотерапии при В-ХЛЛ:

- один или более симптомов интоксикации;
- потеря массы тела, превышающая 10%, в течение 6 мес;
- лихорадка в течение 2 нед без признаков инфекции;
- ночная потливость, или выраженная усталость без признаков инфекции;
- прогрессирование анемии и/или тромбоцитопении;
- прогрессирование аутоиммунной цитопении;

- прогрессирование спленомегалии и/или лимфаденопатии;
- время удвоения числа лимфоцитов, равное 6 месяцам [156].

Выбор терапии у больных ХЛЛ базируется на трех группах факторов:

- характер болезни (тяжесть клинических проявлений, наличие факторов неблагоприятного прогноза);
- состояние больного (возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни, не связанная с В-ХЛЛ);
- ятрогенные факторы (наличие противопоказаний к применению препарата, степень токсичности, а также качество и продолжительность «ответа» на ранее проводившееся лечение).

В-ХЛЛ в настоящее время неизлечим, а большинство заболевших — пожилые люди. В связи с этим количество и тяжесть сопутствующих заболеваний в большей мере определяют цели лечения, нежели биологическая характеристика опухолевых клеток. Вследствие изложенного, распределение пациентов на терапевтические группы основано на их соматическом статусе.

1.2. Гемодермии

Гемодермии (греч. — *haima* — кровь + *derma* — кожа; *син.*: гематодермия, гематодерматозы) — группа дерматозов, обусловленных злокачественной пролиферацией клеток кроветворных органов и ретикулярной ткани.

Учение о гематодерматозах возникло в конце XIX века, тем не менее, интерес к нему сохраняется до сих пор.

Первое описание гемодерматоза с поражением кожи принадлежит Бесядецкому [A. Biesiadecki] (1876).

Обобщающие работы, посвящённые изменениям кожи при заболеваниях кроветворной системы, появились несколько позже — F. Pinkus (1901), F. Paltauf (1909). Подробное изложение клинической картины, гистологических изменений, патогенеза и лечения, а также попытки систематизации гематодерматозов встречаются в монографиях Артца и Фуса [Arzt L., Fuhs H.] (1929), Шенхофа [Schoenhof S.] (1929), М. Ф. Синани (1941), Нанта [Nanta F.] (1936) [137].

Среди советских ученых, занимавшихся изучением гематодерматозов, следует упомянуть работы П.С. Григорьева (1917), С.К.Розенталя (1935), И.И. Потоцкого (1943, 1962, 1972), Г.А. Даштаянца (1953), В.Я. Арутюнова (1956), Г.И. Уманского (1956), А.А. Каламкаряна (1969), Ю.Я. Ашмарина (1972), И.А. Ламоткина (2000) .

Как уже было упомянуто ранее, лимфопролиферативные заболевания могут возникать в любом органе и иметь различные гистологические черты, клинические проявления и прогноз.

Несмотря на существенный прогресс в изучении лимфопролиферативных заболеваний, диагностика и особенно дифференциальная диагностика изменений кожи при лейкозах представляет значительные трудности. Последние связаны не только с разнообразием клинической симптоматики, но и с внешним сходством очагов поражения с таковыми при дерматозах воспалительной природы, а также с отсутствием в ряде случаев отчетливого атипизма клеток, особенно в дебюте заболевания [11].

У подавляющего большинства больных поражение кожи возникает одновременно с появлением объективных симптомов основного заболевания или при его развернутой клинической картине.

В отличие от первичных злокачественных лимфом кожи, при лейкозах, независимо от срока появления, кожные симптомы рассматривают как вторичные по отношению к основному заболеванию, то есть обусловленные системными поражениями кроветворной или лимфоидной ткани.

Кожные поражения при лейкозах обычно принято разделять на специфические и неспецифические вследствие их существенных различий по патогенетическим, клиническим и морфологическим признакам. В тоже время это деление, удобное в клинической практике, является до некоторой степени условным, поскольку учитывает гистологическую структуру, а не морфологические характеристики [157].

До настоящего времени сохраняются противоречивые взгляды на этиологию и патогенез неспецифических кожных высыпаний при гемобластозах.

Неспецифические высыпания у больных лейкозом, как правило, лишены морфологических черт специфического процесса.

Тем не менее, иногда на коже появляются неспецифические папулезные элементы с последующим формированием на их месте, по мере прогрессирования заболевания, узлов, клеточный состав которых по данным гистологического исследования идентичен имеющемуся в пораженных органах и крови [16, 17].

В генезе неспецифических высыпаний при лейкозах предполагают локальные микротромбозы, сопровождаемые лейкоэмическими периваскулярными инфильтратами, клиническим выражением которых являются папулы и/или очаги некроза. Неспецифические поражения кожи часто обусловлены токсико-аллергическими реакциями, протекающими на фоне распада незрелых клеток крови: характер высыпаний варьируется (эритематозные, эритематозно-сквамозные, папулезные, уртикарные, реже — везикулезные или буллезные). При гистологическом исследовании выявляют банальный хронический воспалительный процесс.

Некоторые авторы расширяют рамки неспецифических гемодермий, относя в эту группу и инфекционные заболевания кожи (гнойничковые, грибковые, вирусные), возникающие у больных лейкозами на фоне снижения иммунной реактивности организма, а также изменения кожи, обусловленные действием лекарственных препаратов (токсикодермии), применяемых для лечения злокачественных заболеваний крови.

«Пестрая» картина неспецифических высыпаний при лейкозах заставляет задуматься о том, можно ли свести патогенетическую сущность этих поражений к системному заболеванию кроветворного аппарата. Не исключена возможность, что лейкоз, протекая с нарушением иммунобиологической сопротивляемости организма, способствует значительному снижению реактивности кожи, на которой легко развиваются банальные заболевания.

Неспецифические кожные проявления при лейкозах могут быть важным диагностическим признаком [56].

Необходимо продолжительное наблюдение за больными и кропотливый учет дерматологических изменений, происходящих до, во время и после цитостатической терапии. Только так можно исключить случайное совпадение гематологического и кожного заболевания.

Изучение кожных поражений при лейкозах позволяет расширить и уточнить наши представления о природе последних.

Лейкемическую инфильтрацию кожи у пациентов с лейкозами называют специфическими кожными проявлениями лейкоза или лейкозом кожи [57, 170].

Специфические поражения кожи (СПК) встречаются (в зависимости от типа лейкоза) в 1—50 % случаев [58, 83, 148, 194]. S. Paydas, S.Zorludemir (2000) у 85 больных различными формами лейкозов, имевших те или иные варианты поражения кожи, обнаружили СПК в 34-х случаях [157].

Сущность лимфопролиферативных заболеваний определяет частую и почти неизбежную экспансию злокачественной массы в различные ткани и органы, включая кожу, что приводит к развитию специфических дерматологических проявлений [56].

В 1978 г. G. Streilein впервые сформулировал понятие «лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей» (SALT — skin associated lymphoid tissue) как самостоятельную структурную ткань, объединяющую антигенпрезентирующие клетки эпидермиса, Т-клетки, тропные к эпидермису, кератиноциты и регионарные дренирующие лимфатические узлы [194]. Позднее представления об иммунной системе кожи были расширены за счет включения иммунологически значимых клеток, локализующихся главным образом в дерме (тканевые базофилы, макрофаги, эндотелий лимфатических и кровеносных сосудов) [40]. Таким образом, «лимфоидную ткань, ассоциированную с кожей», в настоящее время рассматривают как лимфоэпителиальный орган, обеспечивающий лимфоцитам оптимальное микроокружение и условия для реализации иммунного ответа.

Ранее существовало мнение, что СПК обусловлены аутохтонно возникающими очагами экстрамедуллярного кроветворения в коже, источником

которого являются малодифференцированные клетки ретикулярной ткани (стромы), располагающиеся под эндотелием капилляров, вокруг артериол и венул. Эти клетки, так же, как клетки кроветворных органов, обладают потенциальной способностью к дифференцировке и пролиферации [12].

Поскольку кожа имеет свой морфологический субстрат, СПК у больных злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями наблюдают чаще, чем при моноцитарных, миеломоноцитарных лейкозах [16, 17].

В дальнейшем было установлено, что пролиферирующей клеткой в очагах СПК является лимфоцит; таким образом, эти очаги можно считать опухолями собственно иммунной системы [16, 17].

Р. Celerier (1997) объяснял возникновение СПК «пробуждением» кроветворной активности на различных участках дермы — клетки Лангерганса [Langerhans P.] в дерме имеют костномозговое происхождение, а B.R. Smoller и соавт. (1998) — лейкоэмической инфильтрацией кровеносных сосудов [67, 192].

Вопрос о происхождении СПК при лейкозах до сих пор окончательно не решен.

1.2.1. Поражение кожи при хроническом лейкоцитарном лейкозе

При В-ХЛЛ поражения кожи встречаются примерно у 25 % больных, они крайне разнообразны и могут имитировать различные дерматозы [68, 69, 76]. Имеется ограниченное количество литературных источников, посвященных поражениям кожи при этом заболевании; масштабных исследований проблемы ранее не проводили [45].

В настоящее время не вызывает сомнений, что, наряду с выяснением этиологии и патогенеза В-ХЛЛ, следует детально исследовать и частные вопросы, особенно клинко-морфологические изменения отдельных органов и систем, формирующихся на различных стадиях развития этого заболевания. Подобные исследования не только смогут расширить и уточнить наши представления о В-ХЛЛ, но и выяснить сущность болезни.

Одним из таких частных вопросов является вопрос об изменениях кожи при В-ХЛЛ, часто неправильно оцениваемые дерматологами, онкологами и гематологами вследствие недостаточных познаний в этой области [15].

Кожа как орган, доступный для клинического наблюдения и динамических гистологических исследований, создает возможность изучения тонких механизмов взаимодействия иммунокомпетентных клеток в процессе лимфопролиферативных заболеваний [19].

Морфологические изменения, локализация или комбинации кожных проявлений при В-ХЛЛ варьибельны до такой степени, что каждый отдельный клинический случай может быть уникальным, даже казуистическим. Подобная ситуация крайне затрудняет попытки создания точной классификации этих проявлений. Существует несколько классификаций поражений кожи при лейкозах и лимфомах, бóльшая часть которых посвящена лимфомам [1, 2, 34].

Поражения кожи при В-ХЛЛ крайне разнообразны и представлены как правило специфическими (лейкемиды, синдром Рихтера) и неспецифическими высыпаниями [175].

К последним можно отнести вторые опухоли, инфекционные поражения, кожные реакции на лекарственные препараты, используемые при лечении ХЛЛ и др. [45, 79, 196].

Специфические поражения кожи у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом

При ХЛЛ специфические поражения кожи фиксируют в 4—20 % случаев [77, 85, 90, 96; 192].

В-клеточный инфильтрат в коже при В-ХЛЛ может развиваться даже при нормальном уровне лимфоцитов в периферической крови и отсутствии лимфоаденопатии. Тем не менее, при исследовании костного мозга обязательно обнаруживают изменения, характерные для В-ХЛЛ [195]. G. Gibbs et al. (2007) сообщают о двух пациентах с изолированными СПК, без лимфоцитоза и поражения лимфатических узлов. В обоих случаях при исследовании костного

мозга были обнаружены идентичные клональные В-клетки, экспрессирующие CD5, CD19, CD20, и CD23 [216].

Появление специфических кожных изменений чаще всего завершает генерализацию опухолевого процесса. При исследовании 42 пациентов с ХЛЛ и СПК L. Cerroni et al. (1996) выявили, что от момента манифестации ХЛЛ до появления СПК проходит в среднем 39 мес (диапазон — 0—142 мес) [69]. У семи пациентов в этом исследовании СПК являлись первыми признаками заболевания.

СПК представлены чаще одиночными или сгруппированными папулами, бляшками и/или узлами [79]. Реже наблюдают такие проявления как эритродермия, хронический паронихий, пузырьные высыпания и подногтевые поражения [50, 85, 89, 119, 185, 192, 196].

Факт появления СПК при В-ХЛЛ, в частности, на коже молочных желез (соски), на мочке уха и в области мошонки был хорошо известен в течение нескольких десятилетий. В медицинской литературе эти локализации описаны как типичные для СПК при В-ХЛЛ, хотя и редко встречающиеся [48]. В редких случаях СПК могут спонтанно регрессировать в течение нескольких дней или даже часов, не оставив следов на неизменной коже [132].

Вопрос о прогнозе у больных В-ХЛЛ со СПК является спорным. Многие авторы считают СПК признаком плохого прогноза [70, 193, 209]. В частности, плохой прогноз наблюдают при трансформации В-ХЛЛ с СПК в синдром Рихтера, а также появлении специфических поражений до развернутой клинической картины заболевания [170]. Другие авторы утверждают, что СПК в виде небольшой лимфоцитарной инфильтрации существенно не влияют на выживаемость пациентов [69, 79]. Дальнейшие исследования СПК помогут внести ясность в этот вопрос [81].

Для доказательства специфичности поражения кожи при В-ХЛЛ необходимо проведение биопсии. [112].

L. Cerroni и соавт. (1996) охарактеризовали три основных гистологических варианта поражения кожи при В-ХЛЛ: очаговый, диффузно-узловой и лентовидный инфильтраты [69].

Очаговый вариант представляет собой небольшие группы скопления клеток, преимущественно лимфоидных, расположенных вокруг сосудов и придаточных структур не выходящий за пределы дермы и гиподермы.

При диффузно-узловом типе определяют один или несколько опухолевых узелков, расположенных в дерме и гиподерме; иногда узелки окружены диффузным инфильтратом, состоящим из неопластических клеток.

Самый редкий, лентовидный тип — компактный инфильтрат из лимфоидных клеток, расположенных в поверхностных и средних отделах дермы. Малые лимфоциты расположены вокруг кровеносных сосудов в глубоких слоях дермы и подкожной клетчатки.

При цитологическом исследовании, выявляют мелкие лейкозные клетки — преимущественно лимфоциты со скудной цитоплазмой и скоплениями хроматина. В пролимфоцитах с рассеянными глыбками хроматина эозинофильное ядрышко располагается по центру, цитоплазма базофильная.

Иногда эозинофилы располагаются вокруг сосудов и придаточных структур кожи, смешиваются с лимфоцитами или рассеиваются между пучками коллагеновых волокон. В инфильтрате могут присутствовать нейтрофилы и плазменные клетки [60].

Иммунофенотип опухолевых клеток в коже аналогичен таковому в костном мозге. Наиболее распространены при В-ХЛЛ фенотипы CD20, CD79, CD43, CD5 и CD23.

Гистологическое исследование СПК может быть полезным при оценке прогноза заболевания [130].

Было выявлено несколько гистологических критериев специфических инфильтратов, коррелирующих с возможным характером прогноза:

- узловой инфильтрат умеренной плотности с вовлечением только нижних слоев дермы и преобладанием (более 95%) малых В-лимфоцитов, а также с участками конденсированного хроматина — 2-летняя выживаемость составляет 97%;

- диффузный инфильтрат высокой интенсивности, сопровождающийся эпидермальными изменениями (особенно акантоз), состоящий из средних и крупных В-лимфоцитов (более 5%) и реактивных клеток (нейтрофилы, эозинофилы и плазматические клетки) — 2-летняя выживаемость равна 49%.

Эти данные сопоставимы с прогностической оценкой, полученной в результате гистологического изучения специфических поражений других органов у больных В-ХЛЛ [54, 94, 95, 114].

Специфический инфильтрат в коже может присутствовать как в виде отдельного, не с чем не связанного поражения кожи, так и в виде случайной находки во время исследования биоптата при других поражениях кожи. Часто специфические инфильтраты обнаруживают при базальном и плоскоклеточном раке кожи, а также при доброкачественных воспалительных дерматозах [84].

Нередко СПК развиваются на местах предшествовавшей герпетической инфекции (ветряная оспа, простой или опоясывающий лишай) [44, 63, 65, 185, 218]. Вопрос о механизмах развития СПК при В-ХЛЛ на местах предшествующей герпетической инфекции до конца не изучен. Предполагают, что эти поражения возникают как результат изоморфной реакции [77, 208]. В их возникновении также могут играть роль иммунологические, сосудистые и нервные факторы [129]. А. Sarpal и соавт (2010) считают, что подобный изоморфный «ответ» может свидетельствовать о прогрессировании ХЛЛ [187].

L. Cerroni и соавт. (1996) предполагают, что возникновение СПК на местах бывших высыпаний простого герпеса и/или опоясывающего лишая, является результатом соединения нормальных и опухолевых лимфоцитов из периферической крови в поврежденной коже в рамках физиологического ответа на антигенную стимуляцию. Гипотезу подтверждает благоприятный прогноз у пациентов этой группы [69].

Также отмечают возникновение СПК на местах бывших высыпаний при болезни Лайма [Lyme disease], но связь между кожными изменениями при В-ХЛЛ и *Borrelia Burgdorferi* никогда не была исследована. Тем не менее, *B. Burgdorferi* может вызвать развитие характерных кожных поражений, таких как боррелиозная

лимфоцитома — типичный пример В-клеточной псевдолимфомы кожи [30—33, 70].

Необходимо также помнить, что независимые исследования, проведенные в разных странах, обнаружили специфические для *B. Burgdorferi* последовательности ДНК (в различных пропорциях) при первичных В-клеточных лимфомах кожи [70, 101, 167]. Эти факты свидетельствуют о том, что с *B. Burgdorferi* может быть связано развитие как злокачественных, так и доброкачественных В-клеточных инфильтратов кожи. Ряд исследований показывают, что, *B. Burgdorferi* также может вызвать возникновение СПК у пациентов с В-ХЛЛ [75, 208].

В некоторых случаях СПК представляют собой результат прогрессии основного заболевания (синдром Рихтера); прогноз для пациентов этой группы крайне неблагоприятен [178, 208].

Синдром Рихтера. В 1928 г. М.Н. Рихтер впервые сообщил о больном В-ХЛЛ с быстро прогрессирующей генерализованной лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. Позднее было также описано несколько больных В-ХЛЛ с подобной клинической симптоматикой; состояние было названо «гистиоцитарная лимфома, развивающаяся при ХЛЛ» [205]. В 1964 г. P.Lortholary, наблюдавший 4-х пациентов с аналогичными симптомами, предложил заменить термин «гистиоцитарная лимфома» на «синдром Рихтера» (СР) [141]. У пациентов с В-ХЛЛ этот синдром встречается в 3—10 % случаев [106, 206].

Этиология синдрома неизвестна; у больных часто обнаруживают следующие нарушения кариотипа: трисомия по 12 хромосоме, делеция 11q и транслокация (11; 14) [98, 177, 203].

Учитывая тесную связь СР с лимфомой Беркитта [Burkitt D.], раком носоглотки и болезнью Ходжкина [Hodgkin T.], возникновение которых связывают с вирусом Эпштейна—Барр [Epstein M.A., Barr Y.], некоторые авторы считают, что развитие синдрома также может быть ассоциировано с носительством этого вируса [197].

Также существует предположение, что применяемый в терапии В-ХЛЛ флударабин (антиметаболит из группы антагонистов пуринов) может способствовать развитию вируса Эпштейна—Барр, что в свою очередь может вызвать трансформацию В-ХЛЛ в СР [86, 178].

К факторам риска для развития СР относят: размер лимфатических узлов, экспрессию CD38 и перестройку гена *IGHV4-39* [200].

Клиническую картину развития СР характеризуют: внезапное ухудшение состояния больного, увеличение лимфатических узлов, усиление ночной потливости, лихорадки и повышение уровня лактатдегидрогеназы. При гистологическом исследовании лимфатических узлов, печени и селезенки выявляют крупные лимфатические клетки с обильной базофильной цитоплазмой и большим ядром.

Иногда фиксируют экстранодальное расположение очагов поражения — кожа, костный мозг, желудочно-кишечный тракт, глаза, носоглотка, яички, легкие и почки [206]. Преобразование В-ХЛЛ в кожную форму СР встречаются редко; в специальной литературе содержится крайне мало сведений об этом варианте синдрома.

Y. Limin и соавт. (2011) в течение 6-ти лет наблюдали 3-х пациентов, у которых развилась кожная форма СР [87].

Кожная форма синдрома представлена быстрорастущим узлом, либо несколькими узелками различной локализации (часто — область лица, передняя поверхность грудной клетки, конечности). Как правило, предшествующая инфильтрация кожи клетками, характерными для В-ХЛЛ, отсутствует. [213].

Средний возраст пациентов с кожной формой СР составляет 70 лет; медиана выживаемости равна 8 мес [54, 173, 175, 203, 215, 217].

Неспецифические поражения кожи у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом

Неспецифические кожные изменения при В-ХЛЛ чрезвычайно многообразны и встречаются в 30—50% случаев [34] Нередко у одного и того же

пациента наблюдают как специфические инфильтраты, так и неспецифические высыпания [10].

Наиболее распространенные вторичные изменения кожи при В-ХЛЛ имеют инфекционный или геморрагический характер [159]. Также встречаются гиперергические и извращенные реакции на укусы насекомых, васкулит, пурпура, генерализованный зуд, эксфолиативная эритродермия, узловатая эритема, паранеопластический *penphigus*, буллезный пемфигоид, вторичные опухоли кожи, токсикодермия [78].

Извращенные реакции на укусы насекомых были впервые описаны у больных В-ХЛЛ [51, 99, 133, 160, 212]. В 1965 г. R.I. Weed описал плотные отежные гиперемизированные папулы диаметром более 20 мм, возникшие на месте укуса комара, и сопровождавшиеся интенсивным зудом [212]. Подобное поражение кожи соответствует гиперэргической реакции гиперчувствительности замедленного типа на укусы насекомых (комары). Комар — классический пример насекомого, укус которого способен вызывать реакции гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типа [146].

Извращенные, нетипичные реакции замедленного типа на укусы комара описаны у детей после предшествующей сенсibilизации, но, как правило, эти реакции исчезают с возрастом. Спонтанное развитие подобных реакций чрезвычайно редко встречаются у людей среднего и старшего возраста [183].

У больных ХЛЛ нетипичные реакции на укусы насекомых, как правило, развиваются в течение 1—4 лет после начала заболевания ХЛЛ. Поражения возникают на открытых участках (лицо, конечности), чаще в весенне-летний период.

Извращенные реакции на укусы комаров, как правило, развиваются относительно быстро, достигая своего пика в течение 12—24 час; для них характерны уплотнение, отек, эритема и интенсивный зуд. Возможно развитие и более тяжелых вариантов поражения — вплоть до образования пузырей до 10 см в диаметре, наполненных геморрагическим содержимым. Разрешение высыпаний происходит спонтанно, в течение 2—14 дней (часто — в течение 4—5 дней).

При гистологическом исследовании обнаруживают: сохраненный эпидермис, субэпидермальный отек с нарушением ориентации коллагеновых пучков и плотную инфильтрацию дермы лимфоцитами и эозинофилами.

Несмотря лимфоцитарную инфильтрацию, подобные изменения не могут быть отнесены к СПК, так как для последних не характерно наличие отека и эозинофилии, а также спонтанное разрешение.

Реакции, подобные укусам насекомых. Термин «реакции, подобные укусам насекомых» был впервые предложен в 1999 г. A. Barzilai и соавт. Исследователи обнаружили, что большинство пациентов с гемобластозами, имевшие необычные папуловезикулярные высыпания, напоминающие укусы членистоногих, не связывали изменения кожи и контакт с насекомым. Эти часто рецидивирующие высыпания были расположены не только на открытых участках тела, их появление не коррелировало с определенными временами года. Высыпания были представлены зудящими, нередко — болезненными папулами или бляшками, иногда достигающими 10 см в диаметре; встречались также везикулы и пузыри. После разрешения элементов, как правило, сохранялась поствоспалительная гиперпигментация [51].

В отличие от других кожных заболеваний, таких как синдром Свита [Sweet R.D.] или герпесвирусных инфекций, реакций, подобных укусам насекомых, не встречаются у здоровых людей [149].

При гистологическом исследовании биоптатов кожи выявляют полиморфно-клеточный инфильтрат состоящий из Т- и В-лимфоцитов и эозинофилов, а также отчетливые отложения протеинов в гранулах последних.

Было выдвинуто предположение, что везикулы и пузыри могут являться вариантом буллезного пемфигоида; отрицательный результат иммунофлюоресцентной реакции, проводимой для диагностики буллезного пемфигоида, опроверг эту гипотезу [89, 185].

Подобные реакции наблюдают при других лимфопролиферативных (лимфома из клеток мантийной зоны, острый лимфобластный лейкоз) и при миелолипролиферативных заболеваниях [51, 99 160]. Кроме того, похожие кожные

изменения фиксируют при врожденных агаммаглобулинемиях и ВИЧ-инфекции [155, 191].

Патогенез реакций, подобных укусам насекомых, не известен.

Некоторые авторы полагают, что избыточное накопление ИЛ-4 и -5 стимулирует пролиферацию злокачественных В-клеток и эозинофильную инфильтрацию [94]. Вместе с тем и сами В-клетки могут быть ответственны за поражение кожи.

Назначение глюкокортикоидов per os (40 мг/сут) является эффективным лечением как извращенных реакций на укусы насекомых, так и кожных изменений, подобных укусам насекомых [51, 99, 160]. Улучшение наблюдали также после проведения химиотерапии [99].

Вторичные опухоли кожи на фоне хронического лимфолейкоза. Разнообразные опухоли кожи часто встречаются у больных В-ХЛЛ [179].

Установлено, что риск развития различных онкологических заболеваний у больных с В-ХЛЛ в 3 раза, а рака кожи — в 8 раз выше, чем у здорового населения [144, 150, 180].

У больных В-ХЛЛ чаще выявляют базально-клеточный и плоскоклеточный рак, меланому и опухоль Меркеля [Merkel F.S.] [42, 108, 127, 203, 214].

K.L. Agnew в своем исследовании (2004) проанализировал истории болезней 750 больных В-ХЛЛ; он установил, что у 18 пациентов были диагностированы 56 случаев возникновения базально-клеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи. Причем атипичная клиническая картина встречалась чаще при плоскоклеточном раке. Также в данном исследовании были выявлены 2 случая Т-клеточных лимфом кожи, 2 — злокачественной меланомы, и 2 — опухоли Меркеля [45].

F. Levi в 1996 г., исследовав 351 больного В-ХЛЛ, выявил, что риск развития плоскоклеточного рака у этой группы пациентов в 5 раз выше по сравнению с контрольной группой [156].

Несколько исследований связывают параллельный подъем заболеваемости лимфопролиферативными процессами и раком кожи с общим этиологическим

фактором — повышением уровня воздействия ультрафиолетового излучения [102, 144].

Предполагают также, что повышенный риск развития кожных онкологических заболеваний у больных В-ХЛЛ может быть связан со специфическим лечением последнего (алкилирующие препараты и/или аналоги пурина) [59, 88, 149, 180].

В то же время ряд исследований показали, что уровень риска развития рака не зависит от проводимого лечения В-ХЛЛ, и является постоянным на всем протяжении времени после установления диагноза [202, 219].

Нельзя также исключить взаимосвязь между В-ХЛЛ и развитием новообразований кожи у больных вследствие иммунологических нарушений или индивидуальной генетической предрасположенности [45].

Клинические проявления злокачественных образований кожи при В-ХЛЛ в большинстве случаев не типичны [45]. Опухоли часто обладают высокой степенью злокачественности, особенно после лечения иммуносупрессивными препаратами [113, 135].

В своей работе В.Е. Hartley и соавт. (1996) сообщают об агрессивном течении плоскоклеточного рака у больных В-ХЛЛ; в 5-ти случаях были обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах [115].

Токсикодермия как осложнение химиотерапии при В-ХЛЛ. Токсикодермия, или токсико-аллергический дерматит, — острое воспаление кожных покровов, а иногда и слизистых оболочек, развивающееся под действием аллергизирующего, токсического или токсико-аллергического фактора, который действует не непосредственно на кожу, а проникает в нее гематогенным путем.

Наиболее часто вызывают токсикодермию следующие препараты: противосудорожные средства, миноциклин, аллопуринол, дапсон, талидомид, блокаторы кальциевых каналов и соли золота. В развитии этой реакции не исключают и роль вируса герпеса 6 типа [119, 120].

К возможным факторам риска развития токсикодермий относят и замедление ацетилирования, сопровождающее поражения печени (гепатит).

Дифференциальную диагностику следует проводить между вирусной сыпью и васкулитом [65, 100].

Одним из наиболее опасных вариантов токсикодермий является Dress[Drug Reaction (or Rash) with Eosinofilia and Systemic Symptoms]-синдром — кожная реакция (сыпь) с эозинофилией и системными симптомами — тяжелая токсическая реакция на введение лекарств, характеризующаяся поражением кожи и вовлечением в патологический процесс внутренних органов; смертность при этом синдроме достигает 10% и наиболее часто наступает от печеночной недостаточности [122]. Dress-синдром может развиваться также и при лечении В-ХЛЛ. Алкилирующие препараты (хлорамбуцил) до недавнего времени были основой лечения В-ХЛЛ. В последние два десятилетия произошло резкое увеличение арсенала средств борьбы с этим заболеванием: от аналогов пурина (флударабин и кладрибин) до моноклональных антител (ритуксимаб, и алемтузумаб). При их совместном использовании были достигнуты впечатляющие результаты, вплоть до полных ремиссий у пациентов с недавно диагностированным В-ХЛЛ [80].

Хлорамбуцил был введен в медицинскую практику в 1953 г.; это наиболее стабильное производное ароматического азотистого иприта [1024]. Препарат является стандартным для первой линии терапии нескольких хронических лимфопролиферативных заболеваний. Пациенты обычно хорошо переносят хлорамбуцил; выраженная токсичная реакция на его применение развивается крайне редко. Среди побочных реакций преобладает выраженное угнетение функции костного мозга, особенно у пожилых пациентов [100].

Для синдрома характерна триада симптомов: лихорадка, поражение кожи и внутренних органов (гепатит, миокардит, нефрит, пневмония). Поражение кожи обычно развивается первым. Возможно также формирование лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, артритов и синовитов [187]. Число эозинофилов в крови, превышающее 1500 кл/мкл или обнаружение атипичных лимфоцитов в настоящее время включены в диагностические критерии этого синдрома [55].

Патогенез Dress-синдром не выяснен, однако предполагают его аутоиммунную природу. Лекарство с реактивными метаболитами может изменить клеточные белки и запустить аутоиммунную реакцию против клеток кожи и печени [163].

Для этого крайне редкого синдрома характерен продолжительный латентный период: кожная сыпь появляется через 2—6 нед после начала приема лекарства (в среднем — 4 нед) [100, 166].

Вопрос о системном применении стероидов в лечении Dress-синдрома остается спорным [199]. Их рекомендовано использовать только у пациентов с угрожающими жизни висцеральными проявлениями (пневмония, нефрит). В более легких случаях (для лечения поражений кожи) применяют топические стероиды.

Таким образом, Dress-синдром необходимо исключать у всех пациентов с поражением кожи, принимающих хлорамбуцил. В случае подтверждения диагноза применение хлорамбуцила должно быть прекращено [100].

У всех пациентов с В-ХЛЛ и поражением кожи необходимо проведение биопсии кожи для исключения СПК, синдрома Рихтера, или присоединения инфекций [99].

Инфекционные поражения кожи у больных В-клеточным хроническим лейкоцитарным лейкозом. Для всех лимфопролиферативных опухолей характерно развитие выраженного вторичного иммунодефицита [21]. Современная цитостатическая терапия позволяет в значительной степени контролировать опухолевый рост при В-ХЛЛ. В то же время успех в лечении этой группы больных часто определяют возможности профилактики и лечения инфекционных осложнений [211]. Вследствие вторичного иммунодефицита присоединение общих (экзогенных), а также оппортунистических инфекций у больных В-ХЛЛ очень распространено — их переносят в течение болезни около 80% пациентов. Инфекционные осложнения в 50—60% случаев являются непосредственной причиной смерти [3, 4, 124, 151, 174].

Патогенез инфекционных поражений при В-ХЛЛ является мультифакторным и связан как с самой болезнью, так и с ее лечением.

За последние десять лет, после введения в терапевтическую практику аналогов пуриновых нуклеозидов и моноклональных антител, достигнут значительный прогресс в лечении В-ХЛЛ [180—183]. Вместе с тем, основными побочными эффектами этих препаратов являются иммуносупрессия и повышенный риск развития инфекций.

Повреждение гуморального звена иммунитета уже давно считают ключевым фактором в развитии инфекционных осложнений при В-ХЛЛ; в настоящее время широко распространено мнение, что нарушение функций Т-клеток, естественных киллеров и также нейтрофилов, а также дефекты в системе комплемента вносят значительный вклад в состояние иммунодефицита [169].

Связь между гипогаммаглобулинемией и возникновением инфекционных осложнений у больных В-ХЛЛ была выяснена и подтверждена исследованиями, проводимыми уже с 60-х гг. XX века [118]. Пациенты с гипогаммаглобулинемией особенно уязвимы к повторяющимся бактериальным инфекциям. Частота и выраженность гипогаммаглобулинемии возрастают с увеличением длительности В-ХЛЛ, а также на поздних его стадиях [125, 151].

Нет единого мнения о взаимосвязях инфекционных осложнений с дефицитом того или иного подкласса иммуноглобулинов [185].

Патогенез инфекционных осложнений, связанных с терапией флударабином, является многофакторным; в основе его лежат качественные и количественные нарушения функций Т-клеток, индуцированные лечением. Флударабин в результате внутриклеточного фосфорилирования превращается в активный метаболит, способный ингибировать синтез ДНК и РНК. Кроме того, флударабин также опосредует устойчивое торможение цитокин-индуцированной активации STAT(Signal Transducer and Activator of Transcription — активатора транскрипции, участвующего в передаче сигнала)¹ и STAT1-зависимой транскрипции генов в нормальных или активированных лимфоцитах, что может привести к состоянию длительной иммуносупрессии [107]. Спектр инфекционных

поражений при В-ХЛЛ у пациентов, получавших флударабин, включает не только основные бактериальные инфекции, но оппортунистические (*Listeria*, *Nocardia*, микобактерии) [116, 127]. Как только пациенты становятся рефрактерными к терапии флударабином, риск присоединения инфекций значительно возрастает [154].

С 1990-х накоплен значительный опыт использования алемтузумаба в терапии лимфоидных злокачественных новообразований, в частности, В-ХЛЛ [143]. Повышенный риск развития инфекционных осложнений при лечении алемтузумабом возникает вследствие длительно существующей выраженной лимфоцитопении.

Присоединение инфекционных осложнений, как правило, происходит, начиная с 3—4 недели после начала применения алемтузумаба, что соответствует максимальному снижению уровней CD4 и CD8, и продолжается в течение 12—16 нед после завершения терапии. Спектр инфекций включает: бактериальные септицемии и пневмонии, цитомегаловирус, *Aspergillus*; нередко также развитие пневмоцистной пневмонии [161].

При лечении пациентов на поздних стадиях заболевания повышение уровня креатинина, по всей видимости, является фактором риска для возникновения инфекционных осложнений.

Повышенный риск развития инфекционных осложнений у больных В-ХЛЛ сохраняется в течение 1 года после завершения лечения; риск у пациентов, достигших стадии ремиссии, значительно снижен.

У больных В-ХЛЛ **герпесвирусные инфекции кожи** зачастую протекают атипично — в язвенно-некротической и/или генерализованной формах, что в некоторых случаях представляет угрозу для жизни пациентов [15].

Кроме того, герпесвирусные инфекции, как правило, протекают тяжелее и основном развиваются во время проведения иммуносупрессивной терапии. Существует доказательства того, что пациенты, получавшие флударабин, больше подвержены риску развития этих инфекций, чем те, которых лечили хлорамбуцилом [154].

Многие авторы отмечают частые рецидивы герпесвирусных инфекций и их резистентность к терапии ацикловиром [45, 71].

Кроме того, как уже было упомянуто ранее, терапия В-ХЛЛ является иммуносупрессивной, что, в свою очередь, повышает риск возникновения герпесвирусной инфекции [148].

У больных В-ХЛЛ часто встречаются осложнения, вызванные вирусом ветряной оспы (VZV — Varicella-Zoster virus); высока также частота развития постгерпетических невралгий [116].

Клинические проявления инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы (VZV-инфекции) включают ветряную оспу и Herpes zoster (опоясывающий лишай). Ветряная оспа — результат первичного инфицирования VZV, а опоясывающий лишай — реактивации латентно существующего VZV. Первичная VZV-инфекция протекает, как правило, крайне тяжело.

Этот вариант герпесвирусной инфекции развивается у 10—15% больных В-ХЛЛ, получающих флударабин или алемтузумаб; наиболее велик риск ее развития в течение первых 12 мес после специфического лечения [91, 141]. В большинстве случаев VZV-инфекции у больных В-ХЛЛ являются реактивацией латентно существующего вируса [8, 10]. Обнаружена связь между снижением числа CD4-лимфоцитов, возникающим после применения флударабина и реактивацией опоясывающего герпеса [1336].

Опоясывающий лишай также имеет тяжелое течение с частым вовлечением в процесс тройничного нерва, возникновением некроза сетчатки, развитием энцефалита и синдрома Рамсея Ханта [Hant J.R.], частым присоединением вторичных бактериальных и грибковых инфекций и формированием постгерпетической невралгии [140]. Лечение VZV-инфекции — раннее назначение противовирусных препаратов (валацикловир, ацикловир или фамцикловир) [46].

Кожные поражения, индуцированные вирусом простого герпеса [HSV — Herpes simplex virus], также распространены у пациентов с В-ХЛЛ; их число значительно выросло после широкого применения аналогов нуклеозидов и

моноклональных антител в терапии заболевания [45, 46, 49, 77, 139]. Инфекционные осложнения, вызванные вирусом простого герпеса (HSV-инфекция), встречающиеся у 15% больных В-ХЛЛ, возникают в ранние сроки после курса специфической терапии, и часто повторяются во время дальнейшего лечения. Часто HSV-инфекция протекает с нетипичной клинической картиной, и/или имитирует другие дерматозы.

HSV-инфекция у пациентов с ослабленным иммунитетом протекает более агрессивно, медленно регрессирует и может иметь распространенный характер [103, 126].

Из других вирусных инфекций при В-ХЛЛ фиксируют адено- и цитомегаловирус; нередко происходит реактивация вируса гепатита В.

Бактериальные поражения составляют большинство инфекционных осложнений у пациентов, получавших алкилирующие агенты в сочетании с кортикостероидами или без них [154]. Несмотря на множество бактериальных возбудителей, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* доминируют у пациентов с В-ХЛЛ [190]. Эти бактериальные инфекции имеют тропность к слизистым оболочкам, особенно — дыхательных путей. Другие локализации — кожа и мягкие ткани, мочевыводящие пути, а также кровь; в последнем случае преобладают пациенты с выраженной нейтропенией.

Грибковые поражения кожи при В-ХЛЛ, носящие диссеминированный характер встречаются реже и, как правило, бывают вызваны грибами родов *Candida* и *Aspergillus* [123]. Массивное обсеменение этими грибами связано с нейтропенией; оно также может быть результатом длительного применения кортикостероидов и/или антибиотиков широкого спектра действия [153].

1.2.2. Диагностика поражений кожи при В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе

Кожу могут поражать более 25 видов злокачественных опухолей лимфоидной системы, которые развиваются в ней первично или в результате прогрессирования нодальных или экстранодальных лимфом других локализаций и лейкозов.

Современная дерматоонкология обладает обширным арсеналом средств для диагностики поражений кожи при различных лимфопролиферативных заболеваниях; наибольшее значение имеют гистологические, иммуногистохимические, цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования.

В большинстве случаев только комплексное применение всех упомянутых методов в сочетании с анализом клинических данных позволяет установить правильный диагноз [132].

Для доказательства специфичности кожных поражений необходимо проведение биопсии [112].

Были предложены три возможные теории, объясняющие нахождение В-клеток в специфических кожных инфильтратах при В-ХЛЛ:

- опухолевые В-лимфоциты — специфический «ответ» на опухолевые антигены, выделяемые кератиноцитами;
- опухолевые В-лимфоциты — неспецифический иммунологический ответ на цитокины;
- инфильтрация опухолевыми В-лимфоцитами может быть не иммунологической реакцией, связанной с ангиогенезом опухоли [193].

Целями гистологического исследования являются: описание цитологических характеристик опухолевых клеток и модели опухолевого роста; оценка реактивных изменений; определение как показаний к проведению, так и необходимого объема дальнейших иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования. Рекомендуется выполнение эксцизионной биопсии с окрашиванием гистологических препаратов гематоксилином и эозином и по методу Романовского—Гимзы; проводят также ШИК(шифф-йодная кислота)-реакцию.

В задачи иммуногистохимического исследования входят: выявление фенотипа опухолевых клеток (Т-, В-, «нулевой») и определение степени их зрелости (опухоли из клеток-предшественников или опухоли с периферическим, «зрелым» фенотипом); функциональных особенностей опухоли (пролиферативная

активность, возможная устойчивость к цитостатикам). При этом исследовании также определяют присоединение антител к опухолевым клеткам под микроскопом, что позволяет визуально оценить распределение окраски на различных антителах [3, 8, 13].

При иммунофенотипировании определяют, как правило, В- и Т-клеточные антигены, антигены Sig и Cig, EMA [6, 18]. Исчезновение опухолевого фенотипа у больных В-ХЛЛ под влиянием лечения можно расценивать как критерий эффективности терапии, а появление его вновь — как признак раннего рецидива [6, 163].

Иммунофенотипирование позволяет выявить присутствие молекул-маркеров на поверхности лимфоцитов, составляющих инфильтрат, не только в парафиновых, но и в замороженных срезах.

Это исследование также помогает определить моноклональный, и с высокой степенью вероятности — злокачественный характер В-инфильтрата по экспрессии единственного типа легкой цепи иммуноглобулина на поверхности лимфоцитов [103].

Молекулярно-генетические методы применяют для определения клональности опухолевого процесса, а цитогенетические — для выявления специфических хромосомных аномалий [64, 122].

Ознакомление с исследованиями, посвященными поражениям кожи при болезнях системы крови, свидетельствует о крайней сложности этой проблемы и противоречивых взглядах на целый ряд основных ее вопросов.

В клинической практике с поражениями кожи при лейкозах сталкиваются в первую очередь врачи-дерматологи, гематологи и терапевты.

Изучение литературных данных показало отсутствие должного контакта между гематологами и дерматологами при проведении исследований в этой пограничной области. Отсутствует современная клиническая классификация изменений кожи при заболеваниях системы крови. Не разработана дифференциальная диагностика этого вида поражений кожи.

Распознавание поражений кожи при болезнях системы крови часто бывает сложным, его осуществление возможно лишь при всестороннем, тщательном обследовании больного и использовании большого числа клинических и лабораторных исследовательских методик [2].

В этих кожных элементах морфологическим субстратом служит патологическое разрастание в коже тех клеток кроветворной ткани, которые при данной форме лейкоза подверглись прогрессирующей пролиферации с нарушением созревания. Характер клеточных лейкозных инфильтратов в коже не отличается от таковых в других органах. Некоторые авторы предполагают, что их развитие зависит от гиперплазии присутствующей в коже лимфоидной ткани; другие — считают, что специфические высыпания, как по гистоморфологической структуре, так и по своей природе являются очагами экстрамедуллярного кроветворения [16, 34].

Хотя точное происхождение клетки В-ХЛЛ по-прежнему не известно, иммуногенетические исследования и анализ профилей экспрессии генов дали важную информацию о предполагаемых предшественниках этой клетки [73].

1.2.3. Лечение поражений кожи при В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе

При лечении пациентов с ослабленным иммунитетом и развитием изоморфного «ответа» необходимо помнить, что возможно формирование опухолевых поражений. В этих случаях показана биопсия патологического очага [87, 104, 205, 206].

Несмотря на недоказанную связь между развитием опухолей кожи и проводимой терапией, разработаны рекомендации по лечению больных В-ХЛЛ: до назначения аналогов пуриновых нуклеозидов все пациенты должны быть тщательно обследованы на предмет новообразований (рак) кожи. Необходимо проводить биопсию и гистологическое исследование любых подозрительных поражений кожи.

Также рекомендуется особая осторожность при назначении флударабина пациентам, имеющим рак кожи в анамнезе [136].

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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).

2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

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. Binet, основанная на данных физического осмотра и стандартных лабораторных исследованиях (таблица 2.1).

Таблица 2.1. — Стадии В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза по Binet [42]

Стадия	Зоны поражения	Уровень гемоглобина, г/л	Число тромбоцитов, тыс. $\times 10^9/\text{л}$
А	поражение отсутствует; поражены 1 или 2 лимфатические области;	>100	>100
В	поражены 3 лимфатические области	>100	>100
С	число пораженных областей не играет роли	<100	<100

Под зоной поражения (лимфатическая область) понимали:

- увеличенные шейные лимфатические узлы и гипертрофию (одно- или двухстороннюю) лимфоидных образований вальдейерова [Waldeyer W.] кольца;
- увеличение (одно- или двухстороннее) подмышечных лимфатических узлов;
- увеличение (одно- или двухстороннее) паховых лимфатических узлов;
- увеличение размеров печени при пальпации;
- увеличение размеров селезенки (селезенка выступает из-под реберной дуги при пальпации).

Из 91 больного основной группы 62(67,4%) были направлены на консультацию в нашу клинику без какого-либо диагноза, практически для его установления.

Лишь в 13(14,1%) случаях диагноза при поступлении были подтверждены впоследствии в нашей клинике: 8 пациентов страдали сопутствующими дерматозами (у 2-х из них имел место онихомикоз стоп; у 1-го —

распространенный экссудативный псориаз; у 1-го — атопический дерматит; у 1 — ограниченный нейродермит; у 3-х — распространенная истинная экзема).

С ошибочными диагнозами были направлены 17(18,5%) пациентов: васкулит был установлен в 3-х случаях, эритематоз — в 4-х, базалиома — также в 4-х. 2-х пациентов лечили от красного плоского лишая, еще 2-х — от псориаза, 1-го — от микоза гладкой кожи, 1-го — от буллезного пемфигоида.

Основные характеристики пациентов представлены в таблицах 2.2 и 2.3.

Возраст пациентов основной группы — Me (min.—max.) — составил 60(34—75), контрольной — 56(27—69).

Таблица 2.2. — Распределение больных, включенных в исследование по полу и возрасту

Возрастные интервалы, лет	Группы больных			
	основная (n = 91)			контрольная (n =140)
	пол, в том числе:		Итого	
	мужской (n =52)	женский (n = 39)		
30—40	2 (3,8%)	2 (5,1%)	4 (3,5%)	6 (4,2%)
41—51	6(11,5%)	5 (12,8%)	11(27,5%)	32 (22,9%)
51—60	17(32,6%)	10 (25,6%)	27 (30,4%)	70 (50%)
61—70	16(30,7%)	12 (30,7%)	28 (31,5%)	32 (22,9%)
71—80	11(21,1%)	10 (25,6%)	21 (21,9%)	0

Таблица. 2.3. — 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

Примечание: * — отсутствие специфического лечения было критерием включения в исследование.

Как видно из таблиц, 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.

2.2. Характеристика пациентов основной группы ($n = 91$)

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

Группу 1 составили больные со специфическим поражением кожи (СПК), в количестве четверых (3,5%) больных: 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 пузырьчатка, 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(7,8%) пациентов: 6 — от прогрессирования В-ХЛЛ, 1 — от интеркуррентных заболеваний.

Некоторые клинические характеристики пациентов основной группы представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4. — Некоторые клинические характеристики пациентов основной группы ($n = 91$)

Характеристика	Группы пациентов				Итого
	1-я ($n = 4$)	2-я ($n = 47$)	3-я ($n = 28$)	4-я ($n = 12$)	
Пол, в том числе: мужской; женский	2; 2	25; 22	19; 9	6; 6	52(57,8); 39(42,8%)
Стадия заболевания, в том числе: — А; — В; — С	- 2; 2	4; 36; 7	2; 23; 3	3; 5; 4	10(10,9%); 66(72,2%); 16(17,8%)
Специфическое лечение основного заболевания до включения в исследование, в том числе: — да; — нет	3; -	35; 12	28; -	5; 7	72(79,1%); 19(21,1%)
Аллергологический анамнез: — отягощен; — не отягощен	1; 2	18; 29	8; 20	2; 10	29(32,2%); 62(68,1%)

Как видно из таблицы, в основной группе преобладали пациенты с В-ХЛЛ стадии В; большинство из них получало специфическое лечение до включения в исследование.

2.2. Методы исследования больных

Для решения поставленных задач, помимо общепринятых клинико-лабораторных и гистологических исследований, были применены иммуногистохимические и молекулярно-биологические методы.

У всех больных прослежена динамика жалоб от начала заболевания до момента включения в исследование; определены длительность и характер течения патологических процессов по данным анамнеза, историй болезней.

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. Кроме того, были изучены архивные истории болезни пациентов клиники, некоторые из которых были вызваны на консультацию и обследование.

Дерматологический диагноз, основанный на результатах физикального обследования (осмотр кожных покровов, слизистых оболочек, пальпация всех групп периферических лимфатических узлов) подтверждали патоморфологическим и иммуноморфологическим исследованием биопсийного материала. В *status localis* указывали характер расположения первичных и вторичных элементов кожи, их консистенцию, границы, форму, размеры, наличие истинного или ложного полиморфизма, распространенность, выраженность воспалительных явлений в очаге поражения, болезненность при пальпации.

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 (радиальной диффузии) в агаре по Манчини [Mancini G.].

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** материал биоптата фиксировали в 10% растворе формалина, забуференного фиксатором Лилли [Lilli R.D.], и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимические исследования биоптатов выполняли на серийных парафиновых срезах кожи биотин-авидиновым методом с использованием в качестве хромогена диаминобензидина. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови (выявление специфических субпопуляций) проводили методом проточной цитофлуометрии, используя первичную диагностическую панель. Образцы «окрашивали» мечеными моноклональными антителами согласно инструкции производителя.

Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование проводили в Научном гематологическом центре РАМН под руководством заведующей патологоанатомическим отделением, д.м.н., профессора Ковригиной Аллы Михайловны.

Цитогенетическое исследование (стандартное кариотипирование) проводили методом флуоресцентной гибридизации in situ (fluorescence in situ hybridization — FISH).

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные подробные характеристики пациентов всех групп представлены в таблицах 3.1. — 3. 7.

Таблица 3.1. — Основные клинические характеристики пациентов с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом и кожными поражениями
($n = 91$)

Характеристика	Группы пациентов						
	1-я ($n = 4$)	2-я ($n = 47$)				3-я ($n = 28$)	4-я ($n = 12$)
		2А ($n = 26$)	2Б ($n = 9$)	2В ($n = 12$)	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

Таблица 3.2. — Некоторые показатели периферической крови (Me; Min.; Max.) у больных, включенных в исследование

Показатель	Группы пациентов					
	основная (n = 91)				Итого	контроль ная (n = 140)
	1-я (n = 4)	2-я (n = 47)	3-я (n = 28)	4-я (n = 12)		
Лейкоциты, 10 ⁹ /л;	18(9,3—22)	50(7,8—249)	43,5(7,4—250)	33(0—127)	42,5(0—250)	59(11—444)
число больных	референсные значения — 3,2—11,3, 10⁹/л					
в пределах рефе-ренсных значений;	0	1	2	1	4	данных нет
ниже референсных значений;	0	0	0	1	1	
выше референсных значений	4	46	26	10	86	
гемоглобин, г/л;	140(128—163)	129(89—145)	123,5(65—149)	135(103—144)	129,5(65—234)	133(52—170)
число больных	референсные значения — 65—234 г/л					
в пределах рефе-ренсных значений;	3	17	13	9	42	данных нет
ниже референсных значений;	1	24	15	3	43	
выше референсных значений	0	6	0	0	6	
тромбоциты, 10 ⁹ /л	192(176—214)	176(54—356)	161(18,5—327)	147(92—270)	156(18,5—356)	179(38—380)
число больных	референсные значения — 180—320, 10⁹/л					
в пределах рефе-ренсных значений;	4	19	16	2	41	данных нет
ниже референсных значений;	0	25	11	10	46	
выше референсных значений	4	46	27	12	89	данных нет
лимфоциты, %	70(69—87)	86(45—98)	84(19—98)	88,5(65—95)	85(19—98)	данных нет
число больных	референсные значения — 19—37%					

Продолжение таблицы 3.2

Показатель	Группы пациентов					Итого	контрольная (n = 140)
	основная (n = 91)						
	1-я (n =4)	2-я (n =47)	3-я (n =28)	4-я (n = 12)			
в пределах рефе-ренсных значений;	0	1	1	1	2	данных нет	
ниже референсных значений;	0	0	0	0	0		
выше референсных значений	4	46	27	12	89		

Таблица 3. 3. — Распределение пациентов с неспецифическими кожными поражениями (группа 2, n = 47) в зависимости от основных характеристик клинического анализа крови

Показатель	2А (n = 26)	2Б (n = 9)	2В (n = 12)	итого (n = 47)
Лейкоциты , $10^9/\text{л}$, в том числе:				
в пределах референсных значений;	1	0	0	1
ниже референсных значений	0	0	0	0
выше референсных значений	25	9	12	46
Гемоглобин , г/л, в том числе:				
в пределах референсных значений	12	5	0	17
ниже референсных значений;	12	4	8	24
выше референсных значений	2	0	4	6
Тромбоциты , $10^9/\text{л}$, в том числе:				
в пределах референсных значений;	8	4	7	19
ниже референсных значений;	16	4	5	25
выше референсных значений	2	1	0	3
Лимфоциты , %, в том числе:				
в пределах референсных значений;	0	0	0	1
ниже референсных значений;	0	0	0	0
выше референсных значений;	26	9	12	46

Таблица 3.4. — Уровни иммуноглобулинов классов А, G и М (Me; Min.; Max.) у больных, включенных в исследование

Показатель	Группы пациентов					
	основная (n = 91)				Итого	контрольная (n = 138)
	1-я (n = 4)	2-я (n = 47)	3-я (n = 28)	4-я (n = 12)		
Иммуноглобулины, мг/мл, в том числе: класса А;	243(231—270)	69(20—330)	93,5(30—263)	83,5(39—311)	102(20—330)	120(14—542)
число больных	референсные значения — 55—250 мг/мл					
в пределах референсных значений;	0	30	21	6	57(63,3%)	данных нет
ниже референсных значений;	0	16	6	1)	23(25,6%)	3(2,8%)
выше референсных значений	4	1	1	5	11(12,0%)	данных нет
класса G;	132(120—155)	106(34—197)	102(37—254)	135,5(85—169)	113(34—254)	127(32—328)
число больных	референсные значения — 95—235 мг/мл					
в пределах референсных значений;	4	34	20	11	69(75,8%)	64(46,3%)
ниже референсных значений;	0	13	7	1	21(23,3%)	3(2,8%)
выше референсных значений	0	0	1	0	1(1,1%)	данных нет

Продолжение таблицы 3.4.

Показатель	Группы пациентов					
	основная (n = 91)				Итого	контрольн ая (n = 138)
	1-я (n = 4)	2-я (n = 47)	3-я (n = 28)	4-я (n = 12)		
класса М	60(55—90)	69(12—443)	75,5(14—488)	78(26—166)	85(12—488)	78(5—489)
число больных	референсные значения — 60—404 мг/мл					
в пределах рефе- ренсных значений;	3	27	17	9	56(61,5%)	данных нет
ниже референсных значений;	1	19	10	3	33(36,7%)	30 (21,7%)
выше референсных значений	0	1	1	0	2(2,2%)	данных нет
число больных	сочетание дефицита иммуноглобулинов различных классов, в том числе:					
Ig М и G;	0	13	7	1	21(23,3%)	6(4,3%)
Ig G и А;	0	13	7	1	21(23,3%)	7(5,1%)
Ig М и А;	0	16	6	3	25(27,8%)	10(7,2%)
дефицит Ig всех классов	0	13	2	3	18(20%)	17(12,3%)

Таблица 3.5. — Уровни $\beta 2$ -микроглобулина (Ме; Min.; Max.) у больных, включенных в исследование

Показатель	Группы пациентов					
	основная (n = 91)				итого	контрольная (n = 126)
	1-я (n = 4)	2-я (n = 47)	3-я (n = 28)	4-я (n = 12)		
$\beta 2$ -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 3.6. — Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов крови (Ме; Min.; Max.) у больных с неспецифическими поражениями кожи при В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе (n = 91)

Монокло- нальные антитела, %, в том числе:	Группы пациентов						
	1-я (n = 4)	2-я (n = 47)			ИТОГО	3-я (n = 27)	4-я (n = 3)
		2А (n = 26)	2Б (n = 9)	2В (n = 12)			
CD3;	31 (23— 44)	30,5 (2,6— 89);	15(2— 45)	7(1,8— 34)	16(1,8— 89)	19(3,8 —73)	23(18—32)
CD4;	6(3— 9)	6(2— 95)	5(2—9)	6(1—9)	6(1—95)	5(1— 78)	5(3—6)
CD5;	58 (34— 60)	67(4— 98)	45(4— 95)	58(14— 96)	62,5(4— 98)	48 (5,9— 94,6)	15(12—84)
CD8;	6(4— 9)	4(2—9)	5(1—8)	5(4—7)	4,5(1—9)	4(1— 45)	5(5—8)
CD19;	75 (60— 78)	81,5 (2,8— 98)	89(58— 99)	87(78— 96)	87,5 (2,8—99)	67(1— 97)	65(65—98)
CD20;	35 (18—	50,5 (1,6—	76(2— 93)	18,8(4— 78)	44,5(1,6 —93)	31(1— 79,7)	42(34—45)

	42)	91)					
CD23;	43 (26—56)	18,5 (0—92)	23(1—65);	75(56—89)	45(0—92)	43(2—78)	43(2—78)
CD45	98 (97—99)	99 (97—99,9)	99(97—99)	99 (95—100)	99,5 (95—100)	99 (0,7—100)	97(89—98)

Как видно из таблицы изменения в лабораторных показателях свидетельствуют об активности лимфопролиферативного процесса. Иммунологический статус всех пациентов соответствовал изменениям, характерным для В-ХЛЛ.

Таблица 3.7. — Результаты стандартного кариотипирования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* в периферической крови у пациентов с В-клеточным хроническим лейкозом

Хромосомные аберрации (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 аберраций	1	9	3	4	16	7	10	34 (40,9%)	29 (21%)
Сочетания хромосомных аберраций, в том числе:	2	1	1	4	6	1	1	10	3 (2,1%)

del.13q14 + del.11q23;								(12%)	
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

3.1. Специфические поражения кожи при В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе

(n = 4)

В группу 1 вошли 4(4,3%) пациента с СПК, которые во всех 4-х случаях были вторичными, то есть появлялись при прогрессировании основного заболевания.

Двое больных были направлены на консультацию в клинику для установления диагноза. Предварительными диагнозами у них были различные доброкачественные заболевания: экзема у 2-х пациентов, пруриго — у 1-го.

В нашей клинике диагнозы были установлены только после гистологического и иммуногистохимического подтверждения.

История болезни двух пациенток была изучена ретроспективно.

У двух пациенток произошла трансформация В-ХЛЛ в диффузную крупноклеточную лимфому с вовлечением кожи голеней и орбиты справа — у первой больной и кожи голеней и передней стенки живота — у второй, у обеих пациенток развился синдром Рихтера; у 2-х мужчин СПК были представлены распространенными папулезными и узловатыми высыпаниями.

Возраст в дебюте основного заболевания у мужчин был равен 54-м и 83-м годам; стадия В-ХЛЛ в обоих случаях — С. Женщины заболели в 73 и 83 года.

Время с момента установления основного диагноза до появления поражений кожи составило соответственно 23, 14 и 58 мес (для женщин); среднее значение этого показателя ($31,6 \pm 23,2$ мес) не противоречит литературным данным [184].

Все четверо пациентов получали специфическую терапию: больная Б. с синдромом Рихтера — 6 циклов в режиме ритуксимаб + циклофосфамид + гидроксидаунорубицин + онковин + преднизолон, больная Б-кая (см. ниже клиническое наблюдение); больной Э., 83 лет — хлорамбуцил на фоне приема которого имели место полный регресс кожных высыпаний и частичная ремиссия В-ХЛЛ.

Больной А., 54 лет, сентября 2001 г. по июль 2004 г. получил курс циклофосфида (суммарная доза 8 г); 2 курса по схеме «флударабин + циклофосфамид + митоксантрон», и 3 курса по схеме «циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизолон». Тем не менее, добиться частичной ремиссии и регресса кожных высыпаний удавалось лишь во время лечения. После его прекращения неуклонно нарастала масса опухоли, и прогрессировали кожные высыпания; 03.10.2004 пациент скончался.

Клиническая картина у обоих мужчин была представлена множественными узелками красновато-синюшного цвета, диаметром от 0,3 до 0,7 см, округлых очертаний, плоской или полушаровидной формы, плотноватой консистенции, с четкими границами и гладкой поверхностью. Локализация высыпаний — в основном на коже туловища, верхних и нижних конечностей (рис.3.1).

Оба пациента субъективно отмечали периодический зуд, возникавший, независимо от времени суток. Степень выраженности зуда варьировала от умеренного до интенсивного.



Рисунок 3.1. — Фото передней поверхности правого бедра больного А., 54 лет.
Объяснения в тексте.

В периферической крови у умершего пациента А. уровни лейкоцитов, тромбоцитов и иммуноглобулинов всех классов были наиболее высокими, а β_2 -микроглобулина — ниже, чем у других больных; хотя последний показатель был повышен у всех.

При гистологическом исследовании биоптатов кожи у обоих пациентов в поверхностных и глубоких слоях дермы, мышечной ткани выявлена массивная лимфоидная инфильтрация (лимфоциты, пролимфоциты).

При иммунофенотипировании биоптатов кожи всегда выявляли опухолевые клетки пула CD23+; из других антигенов, как правило, встречались CD19+, CD20+, CD45+, CD4+.

У больной Б. 83 лет на 17 году болезни В – ХЛЛ трансформировался в Синдром Рихтера с поражением кожи правой голени и передней стенки живота. проведена биопсия кожи. Диагноз был подтвержден гистологическим исследованием кожи N37166 от 09.10.2015: в дерме определяется очагово-диффузная инфильтрация лимфоидными клетками разного размера, среди которых встречаются участки крупных лимфоидных клеток неправильной формы. При иммуногистохимическом исследовании клетки крупного размера экспрессируют CD20, CD45, CD4, BCL2, BCL6. При реакции с Ki-67 позитивно окрашивается 70% опухолевых клеток. Морфологическая картина соответствует крупноклеточной лимфоме. Высыпания локализовались на коже правой голени и передней брюшной стенки и были представлены узлами до 6 см в диаметре, красноватобурой окраски, плотно-эластической консистенции (рис.3.2).

Пациентке проведено 6 циклов в режиме ритуксимаб + циклофосфамид + гидроксидаунорубицин + онковин + преднизолон с достижением ремиссии.



Рисунок 3.2. — Фото внутренней поверхности правой голени больной Б., 83 лет.

Поскольку сам синдром Рихтера и, в частности, его кожная форма крайне редки, приводим второе собственное клиническое наблюдение.

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 лимфоаденопатии, 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 узловые элементы. Кроме того, появилось образование в верхненаружном отделе орбиты левого глаза.

При осмотре — на обеих голених и бедрах (рис. 3.3) 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.3.4).



Рисунок 3.3. — Фото заднебоковой поверхности правой голени и коленного сустава больной Б., 77 лет. *Объяснения в тексте.*



Рисунок 3.4. — Фото узлового образования орбиты левого глаза больной Б., 77 лет. *Объяснения в тексте.*

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 мономорфно 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.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- специфическое поражение кожи у больных с В-ХЛЛ крайне редко, в нашем исследовании — в 4(4,3%) случаях [23];
- из 4-х наших пациентов двое мужчин страдали В-ХЛЛ в стадии С, две женщины — в стадии В;
- возраст заболевших — 54(73—83) лет;
- время, прошедшее от дебюта В-ХЛЛ до возникновения специфических поражений кожи — 23(14—58) мес;
- один пациент за время наблюдения умер от прогрессирования основного заболевания;
- при биопсии кожи в поверхностных и глубоких слоях дермы и мышечной ткани выявлена массивная лимфоидная инфильтрация (лимфоциты, пролимфоциты);
- при иммунофенотипировании биоптатов кожи всегда выявляли опухолевые клетки CD 23+, обнаруживали также CD19+, CD20+, CD45+, CD 4+;
- специфические высыпания служат маркером прогрессирования В-ХЛЛ, так как у всех наших больных были выявлены изменения лабораторных показателей, свидетельствующие о прогрессировании лимфопролиферативного заболевания;
- специфическая терапия В-ХЛЛ в 2-х случаях привела к частичной ремиссии В-ХЛЛ и полному регрессу кожных высыпаний.

3.2. Неспецифические поражения кожи у больных с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом (группа 2 — $n = 47$)

3.2.1. Паранеопластические дерматозы у больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом (подгруппа 2А — $n = 26$)

Группу 2А составили 26 больных в возрасте от 35 до 79 лет с различными паранеопластическими дерматозами. В этой группе несколько чаще (16 случаев против 10) болели мужчины, 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. Клинические формы паранеопластических дерматозов в зависимости от пола пациентов представлены в **таблице 3.8**.

Таблица 3.8. — Распределение клинических форм паранеопластических дерматозов ($n = 26$) в зависимости от пола больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом

Клинические формы	Пол больных		Итого
	мужской	женский	
Герпетическая инфекция, в том числе:	6	8	14
— простой герпес;	2	4	6
— опоясывающий герпес	4	4	8
Бактериальная инфекция, в том числе:	6	1	7
— глубокая гангренозная пиодермия;	2	-	2
— фурункулез;	1	-	1
— глубокая эктима;	2	-	2
— импетиго;	1	-	1
— рожистое воспаление	-	1	1
Пузырные дерматозы, в том числе:	1	1	2
— буллезный пемфигоид;	-	1	1
— паранеопластическая акантолитическая пузырчатка	1	-	1
Пруриго	3	-	3
Всего	16	10	26

Как видно из таблицы, наиболее часто мы наблюдали герпетическую инфекцию — в 14(53,8%) случаях; у всех пациентов зафиксированы только тяжелые и атипичные формы.

В течение длительного периода наблюдения 23(82,1%) пациента жаловались только на кожный зуд, который в 16 случаях развился в дебюте В-ХЛЛ, а у 7-ми — на стадиях В и С. 8 из этих 23(34,7%) больных предъявляли жалобы на зуд кожи нижних конечностей (преимущественно в области голеней), 7(30,4%) — верхних конечностей и туловища. Еще в 8-ми случаях зуд первоначально имел распространенный характер.

В дальнейшем, по мере прогрессирования опухолевого процесса, зуд становился универсальным. Его интенсивность была различной (от умеренного до интенсивного). Ослабление или прекращение зуда больные отмечали в период ремиссий, иногда он существовал постоянно.

Промежуток времени с момента дебюта В-ХЛЛ до развития кожных поражений был довольно равномерным (таблица 3.9).

У всех наблюдаемых нами пациентов развитие того или иного дерматоза свидетельствовало о прогрессировании основного заболевания.

Характерной особенностью также было то, что 20(76,9%) пациентов до развития поражения кожи получали специфическое лечения В-ХЛЛ; у 18(69,2%) из них это были курсы терапии, содержавшие флударабин. Лишь 8(30,86%) пациентов не получали специфической терапии.

Герпетическая инфекция. Клиническая картина *простого герпеса* независимо от пола была представлена сгруппированными множественными пузырьками на резко отечном, гиперемизованном фоне. У всех пациентов заболевание имело острое, молниеносное начало, а площадь поражения — значительная.

Таблица 3.9. — Время, прошедшее от дебюта В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза до развития различных форм паранеопластических дерматозов ($n = 26$)

Клинические формы	Время развития кожного поражения					Итого
	одновременно с дебютом основного заболевания	в течение года после дебюта	через 1—3 года	через 4—6 лет	более, чем через 10 лет	
Герпетическая инфекция, в том числе:	3	4	2	4	1	14
— простой герпес;	1	2	1	1	1	5
— опоясывающий герпес	2	2	1	3	-	9
Бактериальная инфекция, в том числе:	1	1	2	2	1	7
— глубокая гангренозная пиодермия;	-	-	2	-	-	2
— фурункулез;	-	-	-	1	-	1
— глубокая эктима;	1	1	-	-	-	2
— импетиго;	-	-	-	-	1	1
— рожистое воспаление	-	-	-	1	-	1
Пузырные дерматозы, в том числе:	1	-	-	1	-	2
— буллезный пемфигоид;	1	-	-	-	-	1
— паранеопластическая акантолитическая Пузырчатка	-	-	-	1	-	1
Пруриго	-	-	3	-	-	3
Всего	5	5	7	7	2	26

Высыпания во всех случаях локализовались на коже лица: у 3-х больных была поражена красная кайма обеих губ с переходом на носогубный треугольник и слизистую оболочку обеих щек и языка, у 2-х — с переходом на кожу

подбородочной области. У 1-й женщины была поражена кожа в области носа, с переходом на кожу щеки и лба.

У 4-х пациентов мы наблюдали геморрагически-некротическую форму простого герпеса. Высыпания были представлены множественными пузырьками с кровянистым содержимым на резко отечно-гиперемизованном фоне; после разрешения герпетических элементов формировались участки некроза.

У 2-х пациентов зафиксирована рупиоидная форма простого герпеса. Высыпания были покрыты массивной, слоистой, плотно сидящей коркой серовато-коричневого цвета.

Все 5(19,2%) пациентов жаловались на выраженные общие проявления (головная боль, повышение температуры тела, слабость). Также заболевание имело более длительное (от 8 до 19 сут) течение; во всех случаях отмечено присоединение вторичной инфекции.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больная С., 54 лет обратилась в клинику 28.07.2014 с **жалобами** на множественные высыпания на коже лица, сопровождающиеся болезненностью.

Anamnesis morbi: Считает себя больной с июня 2014 г., когда впервые появились высыпания на коже лица, сопровождающиеся незначительной болезненностью. Появление высыпаний связывает с полихимиотерапией, проведенной в июне 2014 г. по поводу В-ХЛЛ. Диагноз В-ХЛЛ был установлен с 2009 г, когда впервые появились жалобы на выраженную слабость, быструю утомляемость, в связи с чем обратилась к участковому терапевту. В общем анализе крови был выявлен лейкоцитоз ($13 \times 10^9/\text{л}$), без периферической лимфоаденопатии. В дальнейшем наблюдалась у гематолога по месту жительства с ежемесячным контролем общего анализа крови. В 2010 г. отметила увеличение периферических лимфатических узлов; в это же время на КТ была выявлена лимфоаденопатия брюшной полости. Специфическую терапию не получала. В июне 2011 г. в общем анализе крови был выявлен лейкоцитоз ($37,8 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($97 \times 10^9/\text{л}$) и лимфоцитоз (86%). При ультразвуковом

исследовании (УЗИ) органов брюшной полости: выявлены конгломерат забрюшинных лимфатических узлов, спленомегалия. В миелограмме: лимфоидная инфильтрация костного мозга 87%. Иммунофенотипическое исследование костного мозга: лимфоцитарный «полигон» составляет 84%, преобладают В-лимфоциты, экспрессирующие CD5/CD23/CD45. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата: массивная диффузная пролиферация лимфоидных клеток. Общий анализ крови: лейкоцитоз ($56,8 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз (84%). По результатам обследования был установлен диагноз: В-ХЛЛ, стадия В, и была назначена специфическая терапия по схеме «флударабин + циклофосфан». С 12.10.2011 по 09.11.2011 проведено 2 курса лечения, достигнута частичная ремиссия. После каждого курса имела место длительная лейкопения. В январе 2013 г. после очередного обследования констатировано прогрессирование заболевания. С января по июнь 2013 г. получила 4 курса терапии по схеме «ритуксимаб + бендамустин» и был достигнут частичный клинико-гематологический эффект, но зафиксирована длительная панцитопения. В январе 2014 г. заболевание вновь прогрессировало. Учитывая длительный перерыв между курсами лечения и реактивную нейтропению, назначен 5-й курс рибомустина с увеличением дозы на 20% на фоне стимуляции гранулоцитарного ростка. Достигнута частичная ремиссия. С 13.01.14. по 12.05.14. больная получила еще 3 курса рибомустина. В июне 2014 г. на основании данных мультиспиральной КТ констатирована резистентность к проводимой терапии, и принято решение о переходе на программу «кладрибин + циклофосфамид + митоксантрон». После первого курса отмечено значительное сокращение размеров опухолевой массы в брюшной полости; пациентка выписана под наблюдение врача-гематолога.

В конце июня отметила появление болезненных пузырьковых элементов на коже кончика носа. Самостоятельно применяла раствор бриллиантового зеленого без выраженного эффекта. В течение суток процесс распространился на кожу лба и левой щеки. За 7—10 дней до поступления отметила увеличение очагов в диаметре, а также образование плотных корок на поверхности элементов.

При осмотре: поражение кожи лица острого воспалительного характера (рис. 3.5). Высыпания представлены множественными эрозиями на местах многокамерных пузырьков, на инфильтрированном, слегка отечном основании. Эрозии окружены венчиком гиперемии, покрыты массивными, плотно сидящими серозно-гнойными корками. Диагноз: простой герпес, рупиоидная форма.



Рисунок 3.5. — Фото больной С., 54 лет. *Объяснения в тексте.*

Диагноз: простой герпес, рупиоидная форма. После согласования с лечащим гематологом был назначен 10-дневный курс комплексного лечения: валацикловир (1000 мг 3 раза в сут), левофлоксацин (500 мг 2 раза в сут), флуконазол (50 мг в сут). Местно применяли примочки с раствором антисептика + крем сульфатиазол серебра 1 раз в день, крем бетаметазон + гентамицин + клотримазол 1 раз в день. В результате лечения отмечена выраженная положительная динамика: полностью исчезли островоспалительные явления, практически полностью очистились эрозивные дефекты, и началась их эпителизация. Рекомендовано продолжить применение крема с сульфотиазолом серебра 1 раз в день и мази солкосерил в течение 2-х нед.

Таким образом, приведенное наблюдение демонстрирует развитие рупиоидной формы простого герпеса на фоне выраженного иммунодефицита, обусловленного обострением В-ХЛЛ; тем не менее, полностью нельзя исключить и ятрогенный генез кожного заболевания.

Опоясывающим герпесом страдали 10(38,5%) человек: 6 женщин и 4 мужчины.

Высыпания были локализованы в 3-х случаях на коже поясничной области, в 2-х — в лопаточной области с переходом на верхнюю конечность, еще в 2-х — на передней поверхности брюшной стенки. У 1-й больной высыпания локализовались на внутренних поверхностях обеих бедер, еще у 1-й — на коже лба с переходом на волосистую часть головы (лобная, теменная области), и у 1-го — на коже левой верхней конечности.

Большинство — 9 из 10 пациентов — за сутки до появления высыпаний отмечали возникновение интенсивной боли; у 1-го больного болевой синдром появился за несколько часов до формирования кожных изменений.

У всех пациентов опоясывающий герпес протекал тяжело, с нарушением общего самочувствия (слабость, недомогание, головная боль, повышение температуры тела до 38,3°C). Клиническая картина в 7-ми случаях была представлена множественными сгруппированными пузырьками, заполненными мутноватой жидкостью, расположенными на резко отечном гиперемизированном фоне. Процесс быстро (от нескольких часов до суток) распространялся на большую площадь.

В дальнейшем, после вскрытия пузырьков формировались болезненные, длительное время не заживающие эрозии. У 1-й пациентки с высыпаниями в области лба и волосистой части головы в течение суток развился выраженный отек, переходящий на периорбитальную область.

У 2-х пациентов развилась гангренозная форма опоясывающего лишая. У мужчины с поражением кожи левой верхней конечности пузыри и пузырьки были наполнены кровянистым содержимым; разрешение патологических элементов привело к формированию некротических изменений кожи (рис 3.6).



Рисунок 3.6. — Фото кожных высыпаний больного Г., 52 года, сгруппированные пузырьки с геморрагическим содержимым в области левой верхней конечности.

Тяжелая форма **бактериальной инфекции** зарегистрирована у 6-ти мужчин и 1-й женщины.

У этой единственной пациентки мы наблюдали присоединение *рожистой инфекции*. На коже наружной поверхности правого плеча, на границе средней и верхней его третей зафиксирована яркая эритема с выраженным отеком и инфильтрацией кожи и подкожно-жировой клетчатки с четкими неровными границами; на фоне эритемы — пузырьки с геморрагическим содержимым. Пораженная кожа была напряжена, горячая на ощупь. Пациентку беспокоила выраженная болезненность в области эритемы, повышение температуры тела до 38,3°C, головная боль, недомогание. У 2-х мужчин была диагностирована глубокая гангренозная пиодермия — форма стрептостафилодермии; у 1-го из них высыпания локализовались на коже лица, туловища, верхних конечностей.

Приводим выдержки из истории болезни больного.

Больной Т. 56 лет (№41902/13) обратился в клинику в декабре 2013 г. с *жалобами* на высыпания на коже нижний трети живота и левой голени, сопровождающиеся выраженными болевыми ощущениями.

Anamnesis morbi: считает себя больным с ноября 2013 г, когда впервые отметил появление болезненных высыпаний на коже нижней трети живота. На следующий день высыпания распространились на кожу внутренней поверхности правой голени на фоне выраженной гиперемии и отечности конечности. Появление болезненных высыпаний сопровождал подъем температуры тела до 40°C. Заболевание пациент связывал с нарушением общего состояния на фоне В-ХЛЛ, а также с проводимой специфической терапией. Из анамнеза стало известно, что диагноз «В-ХЛЛ, стадия В» был установлен в октябре 2007 г., когда впервые после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции появилась выраженная слабость. В анализе крови был выявлен лимфоцитоз, лейкоцитоз. Терапевтом по месту жительства была рекомендована консультация гематолога. 25.10.2007 г. пациент обратился в Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова для обследования, в результате которого было выявлено: в общем анализе крови — лейкоцитоз ($110 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз (96%). В миелограмме — расширение лимфоидного ростка до 92,6% за счет малых лимфоцитов. При КТ органов грудной клетки и брюшной полости — лимфоаденопатия средостения, спленомегалия. При иммунофенотипировании клеток периферической крови – иммунофенотип опухолевых клеток соответствует В-ХЛЛ. При цитогенетическом (FISH) исследовании клеток крови — в 87% ядрах выявлена делеция 11q23/ATM(ataxia telangiectasia mutated). С 22.01.2008 было проведено 3 курса химиотерапии по программе «ритуксимаб + флударабин + циклофосфамид» и достигнута полная клиническая ремиссия. При контрольном обследовании летом 2010 г. был выявлен лейкоцитоз до $20 \times 10^9/\text{л}$. В течение последующего года не обследовался. В мае 2011 г. при очередном обследовании было выявлено увеличение шейных и поднижнечелюстных лимфатических узлов, увеличение числа лейкоцитов до $130 \times 10^9/\text{л}$, диагностирован рецидив заболевания. С июля 2011 г. начат курс химиотерапии по схеме «кладрибин + ритуксимаб». Проведено 4 курса, достигнута клиническая ремиссия. В июне 2013 г. вновь стал нарастать лейкоцитоз (до $80 \times 10^9/\text{л}$), увеличились лимфатические узлы: диагностирован рецидив заболевания. В июле

проведен первый курс терапии кладрибином. Через неделю после окончания приема препарата отметил появление фебрильной лихорадки. После тщательного обследования очагов инфекции и возбудителя выявлено не было; эмпирически назначены меронем, ванкомицин. С сентября 2013 г. зафиксировано снижение уровня Hb (до 70 г/л) и тромбоцитов (до $20\text{—}30 \times 10^9/\text{л}$), нарастание лейкоцитоза. 19.11.2013 пациент госпитализирован в гематологическое отделение по месту жительства, в котором получил 3 дозы эритроцитарной массы. На 4-й день после гемотрансфузии пациент отметил появление высыпаний на коже живота, которые в течение суток распространились на кожу внутренней поверхности правой голени. Появление высыпаний сопровождали гиперемия и отечность нижней конечности, подъем температуры тела до 40°C . 30.11.2013 пациента консультировал дерматолог, предположивший пиодермию. Было назначено: 1,0 г цефтриаксона в/м 1—2 раза в день в течение 5—7 дней; линекс 2 капсулы 3 раза в день. Местно: обработка очагов раствором фукорцина, мазь бацитрацин + неомицин. Лечение выраженного облегчения не принесло.

При осмотре: поражение кожи хронического воспалительного характера. На коже нижней трети передней брюшной стенки узел полушаровидной формы, до 5 см в диаметре, плотноватой консистенции, окруженный зоной застойной эритемы и гнойничковыми элементами (рис. 3.6, А). На коже внутренней поверхности правой голени высыпания располагаются на фоне застойной эритемы и представлены глубокими язвенными дефектами с мягкими подрытыми краями, покрытыми вялыми грануляциями и плотными гнойно-геморрагическими корочками (рис 3. 6, Б).



А

Б

Рисунок 3.7. — А—Б. Фото больного Г., 52-х лет. *Объяснения в тексте.*

Диагноз: глубокая язвенно-некротическая пиодермия. По согласованию с лечащим гематологом было начато системное введение глюкокортикостероидов (метилпреднизолон по 100 мг в сут внутривенно с постепенным снижением дозы), левофлоксацин (по 500 мг в 2 раза в сут) в течение 10 дней; флуконазол (по 50 мг в сут) в течение 10 дней. На время приема метилпреднизолона — рабепразол (по 20 мг в сут), калия и магния аспарагинат (по 1 таблетке 3 раза в день), витамин D3 + кальция карбонат (по 1 таблетке в сут). Местно: обработка растворами антисептиков, крем, содержащий 2% сульфотиазола серебра, крем бетаметазон + клотримазол + гентамицин, мазь с клобетазолом. В результате проведенной терапии исчезли болевые ощущения и островоспалительные явления, язвенные дефекты эпителизировались. В данном случае тяжелая форма пиодермии развивалась на фоне прогрессирования основного заболевания и массивной специфической иммуносупрессивной терапии.

У 1-го больного мы наблюдали тяжелую форму пиодермии — *глубокую эктиму*. В поясничной области на инфильтрированном основании располагался глубокий язвенный дефект с круто возвышающимися краями, мягким дном и валиком воспалительного болезненного инфильтрата вокруг, покрытый толстой коркой черно-коричневого цвета (рис.3.8). На месте разрешившегося элемента сформировался атрофический рубец.



Рисунок 3.8. — Фото поясничной области больного А., 65 лет. *Объяснения в тексте.*

В 1-м случае мы наблюдали развитие множественных *фурункулов* на коже туловища и конечностей, которые были представлены болезненными отечно-инфильтрированными узлами багрово-красного цвета с гнойно-некротическим стержнем в центре. Процесс сопровождали повышение температуры тела до 38,5°C, выраженные слабость и головная боль. Еще у 1-го пациента было диагностировано распространенное *импетиго*. Высыпания локализовались на коже лица, верхних конечностях и в зоне «декольте» и были представлены поверхностными пузырями с желтовато-зеленоватым содержимым, которое, ссыхаясь, образовывало массивные рыхлые корки. По периферии элементы были окружены венчиком гиперемии. Субъективно больного беспокоили чувство жжения и болезненность в местах высыпаний, общее самочувствие не страдало.

Развитие **пузырных дерматозов** мы наблюдали в 2-х случаях. У 1-й больной развился *буллезный пемфигOID* Левера [Lever W.F.]. Высыпания были обширными, локализовались практически по всему кожному покрову и были представлены пузырями до 3 см в диаметре на эритематозно-отечном основании,

а также ярко-красными эрозиями. Пузыри, имеющие плотную гладкую напряженную покрывку, были заполнены серозным содержимым. Некоторые из эрозий покрывали желтовато-коричневые корочки. Субъективно беспокоил выраженный зуд, чувство жжения и болезненности в местах высыпаний. У другого пациента после гистологического исследования была диагностирована *паранеопластическая акантолитическая пузырчатка*.

Пузырные элементы располагались на слизистой оболочке ротовой полости и красной кайме губ (рис.3.9, А), а в области левого надплечья — на месте повреждения кожного покрова (рис.3.9, Б) — феномен Кебнера [Н. Köbner].



А



Б

Рисунок 3.9. — А—Б. Фото эрозий на красной кайме губ и слизистой оболочке полости рта (А) и области левого плеча (Б) больного 3., 52-х лет. *Объяснения в тексте.*

Еще одним проявлением неспецифических поражений кожи при В-ХЛЛ оказалось **пруриго**, которое было выявлено нами у 3-х мужчин. У всех пациентов высыпания, сопровождавшиеся интенсивным зудом, локализовались на коже туловища (рис.3.10) и конечностей и были представлены не имеющими тенденции к слиянию папулами до 0,5 см в диаметре. Папулы имели красновато-

бурый цвет, полушаровидную форму и плотную консистенцию, и были покрыты геморрагической корочкой. Во всех 3-х случаях течение дерматоза осложнялось присоединением вторичной инфекции.



Рисунок 3.10. — Фото спины больного С., 54 лет. *Объяснения в тексте.*

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- неспецифические поражения кожи значительно чаще встречались у больных с В-ХЛЛ в стадии В, независимо от пола пациентов;
- практически все варианты дерматозов имели острое начало, обширную площадь поражения и сопровождались выраженным зудом;
- преобладавшая герпетическая инфекция — 14(53,8%) случая — также протекала в тяжелой и/или атипичной форме;
- у всех 26-ти пациентов развитие того или иного дерматоза свидетельствовало о прогрессировании основного заболевания.

3.2.2. Вторичные опухоли кожи у больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом

Подгруппу 2Б составили 9 больных (4 мужчины, 5 женщин) в возрасте от 55 до 77 лет, у которых развились различные варианты вторичных опухолей кожи;

все пациенты были направлены в нашу клинику на консультацию для установления диагноза.

Средний возраст при появлении первых клинических признаков заболевания составил $67,5 \pm 10,0$ лет. В 7(77,8%) случаях — мы наблюдали больных со стадией В; со стадией А не было.

В этой подгруппе (таблица 3.10) преобладал **базальноклеточный рак кожи**, причем у женщин мы наблюдали только этот вариант вторичных опухолей.

Чаше всего (4 пациента) эта опухоль располагалась на коже лица и волосистой части головы; другие локализации — копчик, затылочная область, голень, височная область, левое плечо. У одного из 2-х мужчин базалиома локализовалась на коже левой височной области, у второго пациента мы наблюдали развитие множественных базалиом на коже туловища и конечностей.

Таблица 3.10. — Распределение клинических форм вторичных опухолей кожи ($n = 9$) в зависимости от пола больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом

Клинические формы	Пол больных		Итого
	мужской	женский	
Базальноклеточный рак кожи, в том числе:	2	5	7
— узелково-язвенная форма	1	3	4
— узловатая форма	-	1	1
— поверхностная форма	-	1	1
— множественные базалиомы	1	-	1
Меланома, в том числе:	2	-	2
— меланома поверхностная	1	-	1
— беспигментная меланома	1	-	1
Всего	4	5	9

В 4-х случаях базально-клеточная карцинома была отнесена к узелково-язвенной форме; у всех 4-х пациентов опухоль располагалась на коже лица и волосистой части головы, что не противоречит данным литературы.

Первичный элемент опухоли был представлен узелком полушаровидной формы розовато-буровой окраски с гладкой поверхностью, со множественными

телеангиоэктазиями на последней. В дальнейшем отмечалось агрессивное течение опухоли с быстрой эволюцией в язвенную разновидность узелковой формы, которая представляла собой очаг до 1.5 см в диаметре с центральным западением, покрываемым геморрагической корочкой, при отделении которой возникало кровотечение из язвенного дефекта (рис.3.11).



Рисунок 3.11. — Фото крыла носа больной В., 65 лет. *Объяснения в тексте.*

У 1-й больной мы наблюдали узловатую форму базально-клеточной карциномы. Она была представлена узлом на коже левой голени до 2 см в диаметре, куполообразной формы с множественными телеангиоэктазиями и многослойными корками на поверхности (рис.3.12).



Рисунок 3.12. — Фото передней поверхности левой голени больной А., 58-ми лет. *Объяснения в тексте.*

Еще у 1-й пациентки поверхностная форма базально-клеточного рака была представлена розовым пятном в области левого плеча, округлых очертаний с

нитевидным краем, состоящих из мелких блестящих узелков и со множественными телеангиоэктазиями в центре (рис.3.13).



Рисунок 3.13. —Фото наружной поверхности левого плеча больной Г., 53-х лет.
Объяснения в тексте.

Меланоцитарный рак кожи (**меланома**) был диагностирован только у 2-х мужчин; у одного из них поверхностная меланома была локализована в правой подключичной области, у второго (беспигментная меланома) — на коже живота.

В первом случае поверхностно-распространяющаяся меланома была представлена участком пигментации до 3 мм в диаметре, коричневого цвета с черными вкраплениями, слегка возвышающимся над уровнем здоровой кожи; опухоль имела неправильную форму и была окружена венчиком гиперемии по периферии.

Субъективные ощущения у всех больных отсутствовали.

Время, прошедшее с момента дебюта В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза до развития вторичных опухолей кожи представлено в **таблице 3.11**. Средний диагностический промежуток с момента дебюта В-ХЛЛ до появления вторичных опухолей кожи составил $66,5 \pm 56,1$ мес.

Таблица 3.11. — Время, прошедшее от дебюта В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза до развития различных форм вторичных опухолей кожи

($n = 9$)

Клинические формы	Время развития вторичной опухоли кожи					Итог о
	одновременно с	в течение	через 1—3	через 4—6	более чем через	

	дебютом основного заболева- ния	года после дебюта	года	лет	10 лет	
Базальноклеточный рак кожи, в том числе:						
— узелково-язвенная форма;	1	-	3	-	3	7
— узловатая форма;	-	-	2	-	2	4
— поверхностная форма;	-	-	1	-	-	1
— множественные базалиомы	-	-	-	-	1	1
	1	-	-	-	-	1
Меланома, в том числе:						
— меланома поверхностная	-	1	1	-	-	2
— беспигментная меланома	-	-	-	-	-	-
Всего	1	1	4	-	3	9

Приводим клиническое наблюдение (выдержки из истории болезни) больного с множественными базалиомами.

Больной Ш., 58 лет, обратился в клинику 18.09.2012 с жалобами на множественные высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей без субъективных ощущений.

Anamnesis morbi: считает себя больным с осени 2010 г., когда впервые обнаружил высыпания на передней поверхности левого плеча, не сопровождавшиеся субъективными ощущениями. Появление высыпаний ни с чем не связывает. К врачам не обращался, самостоятельно лечился раствором бриллиантового зеленого без выраженного положительного эффекта.

В это же время в анализах крови был выявлен лимфоцитоз (83%), в связи с чем терапевтом по месту жительства была рекомендована консультация гематолога. При обследовании в ГНЦ РАМН на основании изменений в общем анализе крови: гемоглобин (139 г/л), тромбоциты ($119 \times 10^{12}/л$), лейкоциты ($60,5 \times 10^9/л$), лимфоциты (89%) был установлен диагноз В-ХЛЛ, стадия В.

Диагноз был верифицирован при иммунофенотипировании.

В дальнейшем пациент находился под наблюдением гематолога без лечения. Кожный процесс на протяжении года прогрессировал: уже имевшиеся элементы увеличились в размерах (периферический рост), появились новые высыпания на коже нижних конечностей. К врачам с данными жалобами не обращался, самостоятельно не лечился. В июле 2012 г. при очередном осмотре гематолога были обнаружены увеличенные до 2-х см шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы, спленомегалия. В анализе крови: Hb (132 г/л), тромбоциты ($85 \times 10^{12}/л$), лейкоциты ($150 \times 10^9/л$); в лейкоцитарной формуле: палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные — 1%, пролимфоциты — 7%, лимфоциты — 83%, моноциты — 1%. Результаты трепанобиопсии №13405: значительная интерстициальная диффузная инфильтрация лимфоидными клетками. В миелограмме: миелоциты — 0,8%, метамиелоциты — 0,4%, палочкоядерные нейтрофилы — 1,6%, сегментоядерные — 0,8%, пролимфоциты — 4,8%, лимфоциты — 85,5%, моноциты — 0,8%, нормобласты — 0,8%.

На основании полученных данных пациенту был запланирован курс терапии по программе «флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб» после консультации дерматолога.

При осмотре: поражение кожи хронического воспалительного характера. Высыпания локализованы на коже передней поверхности левого плеча, поясничной области, обеих голеней. На коже передней поверхности левого плеча имеется бляшка овальных очертаний, окруженная венчиком гиперемии, несколько возвышающаяся над уровнем здоровой кожи, около 2 см в диаметре, поверхность которой покрыта геморрагической корочкой, при отделении которой образуется эрозивная поверхность. На коже поясницы (рис.3.14) и обеих голеней имеются узелковые элементы резко отграниченные от здоровой кожи и возвышающиеся над ее уровнем, диаметром до 1 см, куполообразной формы, красновато-сиреневатого цвета, с шероховатой поверхностью.



Рисунок 3.14. — Фото поясничной области больного Ш., 58-х лет. *Объяснения в тексте.*

Диагностическая биопсия кожных образований с передней поверхности левого плеча и правой голени была проведена 12.10.2012: в дерме имеются мелкие солидные очаги различных размеров из недифференцированных эпителиальных клеток, окруженные клетками, втянутыми в виде частокола. Ядра клеток крупные, цитоплазма узкая. В строме множество фибробластов, воспалительные инфильтраты, эпидермис частично атрофичен. Морфологическая картина базалиомы солидного строения с участками изъязвления.

После криодеструкции всех патологических очагов 03.12.2012 г. пациенту начата терапия по программе «флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб» под наблюдением дерматолога.

Достигнута частичная ремиссия. Со стороны кожного процесса за весь период проведения специфической терапии изменений не наблюдалось.

Таким образом, развитие множественных базалиом кожи произошло одновременно с дебютом основного заболевания и прогрессировало вместе с ним.

Клинические формы вторичных опухолей кожи и применяемые схемы лечения основного заболевания приведены в **таблице 3.12.**

Таблица 3.12. — Специфическое лечение В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза и развитие различных форм вторичных опухолей кожи

($n = 9$)

Клинические формы	Схемы специфического	Итого
-------------------	----------------------	-------

	лечения основного заболевания			
	флударабин циклофосфамид ритуксимаб	дозоредуцированный режим флударабин циклофосфамид ритуксимаб	лечение отсутствует	
Базальноклеточный рак кожи, в том числе:	5	-	2	7
— узелково-язвенная форма;	3	-	1	4
— узловатая форма;	1	-	-	1

— поверхностная форма;	1	-	-	1
— множественные базалиомы	-	-	1	1
Меланома, в том числе:	-	2	-	2
— меланома поверхностная	-	1	-	1
— беспигментная меланома	-	1	-	1
Всего	5	2	2	9

У 5(55,6%) больных базально-клеточный рак кожи развивался на фоне терапии в режиме «флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб»: у 2-х больных с узелково-язвенной формой — на 2-м и 6-м месяцах лечения. Еще у 1-й пациентки — на 20-м месяце после терапии. У 2-х женщин с узловатой и поверхностной формами базалиома развилась на 4-м месяце лечения.

Меланомы кожи (обе формы) развились у пациентов на 6-м месяце применения в дозоредуцированного режима «флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб».

Таким образом, можно отметить некоторые характерные особенности течения вторичных опухолей кожи:

— более агрессивное течение с быстрой эволюцией в тяжелые клинические формы;

— редкие формы опухолей кожи (узловатая форма базальноклеточного рака, множественные базалиомы, беспигментная форма меланомы);

— отсутствие зависимости времени манифестации В-ХЛЛ от возникновения вторичных опухолей кожи.

Поскольку результаты нашего 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), пациентам, которым планируется проведение химиотерапии, необходим тщательный осмотр дерматолога не только перед назначением лечения, но и в процессе его проведения.

3.2.3. Атипичные реакции на укусы насекомых и высыпания, подобные укусам насекомых (редкие дерматозы)

В подгруппу 2В мы включили 12 больных В-ХЛЛ (5 мужчин и 7 женщин), у одной половины из которых имели место истинные атипичные реакции на укусы насекомых, а у другой — высыпания, подобные укусам насекомых.

Средний возраст был равен $58,3 \pm 13,3$, что соответствует данным литературы.

В 8-ми случаях мы наблюдали больных со стадией В; преобладали женщины (5 против 3-х).

У всех 6-ти пациентов с **истинными гиперэргическими реакциями** на укусы насекомых клиническая картина была однотипна. Каждый из больных пациентов в анамнезе упоминал укусы насекомых (в 5-ти случаях — комара, еще в 1-м — мошки).

В 3-х случаях высыпания локализовались на коже верхних и нижних конечностей, в 1-м — на туловище, в 1-м — на лице. У 1-го больного высыпания были распространены на коже туловища (рис.3.15) и конечностей.



Рисунок 3.15. — Фото правой боковой поверхности туловища больного Д., 63-х лет *Объяснения в тексте.*

На месте укуса у 5-ти пациентов в течение 12—24 часов образовывалась ярко-красная отечная эритема до 12 см в диаметре, в центре которой имелся небольшой точечный эрозивный дефект.

У 1-й пациентки на месте укуса через 6 часов образовался пузырь до 2 см в диаметре с серозным содержимым, на эритематозном основании.

Всех пациентов беспокоил выраженный интенсивный зуд.

Высыпания существовали в течение 2—14 дней, после чего самостоятельно регрессировали; на месте высыпаний формировалась остаточная гиперпигментация, которая постепенно исчезала в течение 3-х месяцев.

Высыпания, подобные укусам насекомых, у всех 6-ти пациентов появлялись в период с декабря по апрель; связь с укусами насекомых обнаружить не удалось. В 4-х случаях высыпания, подобные укусам насекомых, были локализованы на коже туловища и конечностей, в 2-х — только на нижних конечностях.

В анамнезе истинные реакции на укусы насекомых обнаружены только у 1-го больного из 6-ти. Все пациенты были направлены в клинику для уточнения диагноза.

Высыпания представляли собой отечные папулы ярко-красного цвета, выступающие над уровнем здоровой кожи; все больные жаловались на интенсивный зуд в местах высыпаний.

У всех больных этой подгруппы развитие поражения кожи не было связано с прогрессированием основного заболевания.

Во всех случаях дифференциальную диагностику проводили между высыпаниями, подобными укусам насекомых и специфическими поражениями кожи (диагностическая биопсия патологических элементов).

Из 6-ти пациентов с истинными гиперергическими реакциями на укусы насекомых трое не получали специфической терапии; двое — получали флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб; один — те же препараты, но в дозоредуцированном режиме, еще один — только ритуксимаб.

Среди пациентов с высыпаниями, подобными укусам насекомых, трое не получали специфической терапии, один — получал терапию циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизолон; один — получал флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб; еще один — те же препараты, но в дозоредуцированном режиме.

Прямой зависимости возникновения кожных высыпаний от проведенной химиотерапии мы не обнаружили.

Промежуток от момента последнего курса специфического лечения до появления кожных изменений составил 3—4 года.

Время, прошедшее от дебюта В-ХЛЛ до развития кожных поражений у пациентов этой подгруппы представлено в **таблице 3.13.**

Как видно из таблицы, чаще всего — в 50% случаев кожные проявления возникали через 1—3 года после дебюта В-ХЛЛ.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент Д., 63-х лет, обратился в клинику 22.03.2013 с жалобами на высыпания на коже верхних конечностей и туловища, сопровождающиеся умеренным зудом.

Таблица 3.13. — Время, прошедшее от дебюта В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза до развития кожных поражений в группе 2В ($n = 12$)

Клинические формы	Время развития кожного поражения					Итог о
	одновременно с дебютом	в течение года	через 1—3 года	через 4—6 лет	более чем через 10 лет	

	основного заболева- ния	после дебюта				
Истинная гиперэргическая реакция на укусы насекомых	2	-	3	-	1	6
Высыпания, подобные укусам насекомых	-	-	3	2	1	6
Всего	2	-	6	2	2	12

Anamnesis morbi: считает себя больным с 2009 г., когда впервые отметил появление высыпаний на коже туловища, сопровождающиеся умеренным зудом, не связанные с укусами насекомых. С 2008 г. пациент отмечал выраженную реакцию на укусы комаров (летний период).

При обращении к дерматологу по месту жительства был установлен диагноз: аллергический дерматит. Без выраженного положительного эффекта получал антигистаминные препараты, энтеросорбенты, местно — мази со стероидами. В дальнейшем отмечал распространение высыпаний на кожу верхних конечностей. Неоднократно обращался к дерматологам по месту жительства, устанавливаемые диагнозы: аллергический дерматит? чесотка? крапивница? Проводившаяся терапия была практически неэффективна.

Высыпания самостоятельно спонтанно регрессировали, и вновь появлялись, преимущественно в осенне-зимний период.

С лета 2008 г., когда впервые появились увеличенные подмышечные и паховые лимфатические узлы, пациент наблюдается в ГНЦ РАМН по поводу В-ХЛЛ, стадия С. При обследовании больного выявлено увеличение подчелюстных, шейных, шейно-надключичных лимфатических узлов, а также узлов переднего средостения. При биопсии лимфатического узла обнаружена инфильтрация опухолевыми клетками CD20+, CD5+. В анализах крови: повышен уровень лейкоцитов, лимфоцитоз. С июля 2008 г. получил три курса дозоредуцированного режима «флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб» с хорошим эффектом — констатирована частичная ремиссия. В марте 2011 г. — клиническая картина

развернутого рецидива. Проведено 5 циклов терапии по программе флударабин + циклофосфамид, получена частичная ремиссия. В декабре 2012 г. — повторный рецидив. Пациенту запланирована монотерапия (бендамустин) после консультации дерматолога по поводу распространенных высыпаний на коже туловища и конечностей.

При осмотре: поражение кожи хронического воспалительного характера, высыпания локализованы на коже лица, грудной клетки (рис.3.16, А—Б), верхних конечностей и представлены красноватыми папулезными элементами овальных очертаний, возвышающимися над уровнем здоровой кожи; некоторые из них покрыты геморрагическими корочками.



А



Б

Рисунок 3.16. — А—Б. Фото правой подбородочной области (А) и передней поверхности грудной клетки больного Д., 63-х лет. *Объяснения в тексте.*

На местах разрешившихся элементов — участки гиперпигментации. Также на коже верхних и нижних конечностей зафиксированы множественные (более 200) следы от укусов комаров в виде белесоватых рубчиков до 3 мм в диаметре.

В клинике предполагались следующие диагнозы: специфическое поражение кожи или высыпания, подобные укусам насекомых. Для уточнения диагноза 01.04.2013 была проведена диагностическая биопсия. Заключение (2448/15694): эпидермис с акантозом, в дерме — периваскулярно-лимфогистоцитарные инфильтраты, а также скопление эозинофилов. Признаки лейкоза не найдены.

Окончательный диагноз: высыпания, подобные укусам насекомых.

Назначены антигистаминные препараты, местно — мази со стероидами. На фоне терапии видимого значительного положительного эффекта не наблюдалось, но через несколько месяцев пациент отметил спонтанный регресс высыпаний.

В настоящее время больного постоянно наблюдает дерматолог.

Приведенный клинический случай является классическим примером высыпаний, подобных укусам насекомых: отсутствие связи между возникновением кожных проявлений и укусами насекомых, обострения дерматоза в осенне-зимние периоды, и спонтанный регресс кожных изменений. Подобное поражение кожи является крайне редким; его наблюдают также у пациентов с тяжелыми аглобулинемиями и ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

— чаще всего (у 6 из 12 пациентов) атипичные реакции на укусы насекомых и высыпания, подобные укусам насекомых, возникали через 1—3 года после дебюта В-ХЛЛ, что не противоречит данным литературы [52].

— у всех больных этой подгруппы развитие поражения кожи не было связано с прогрессированием основного заболевания. Отсутствовала также прямая зависимость возникновения кожных высыпаний от проведенной химиотерапии: промежуток времени от момента последнего курса специфического лечения до появления кожных изменений в нашем исследовании составил 3—4 года.

— высыпания, подобные укусам насекомых, имели классические клинические характеристики: отсутствие связи между возникновением кожных проявлений и укусами насекомых, обострения дерматоза в осенне-зимние периоды, и спонтанный регресс кожных изменений. Подобные поражения кожи крайне редки; их также наблюдают пациентов с тяжелыми аглобулинемиями и ВИЧ-инфекцией.

3.3. Токсико-аллергические кожные реакции на препараты, используемые для лечения В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза

В группу 3 вошли 28 (19 мужчин и 9 женщин) больных с различными токсико-аллергическими кожными реакциями на специфическую терапию В-ХЛЛ в возрасте от 34 до 74 лет. Средний возраст заболевших был равен $59,1 \pm 9,9$ лет.

И у женщин, и у мужчин преобладала стадия В. У 20(71,4%) наблюдаемых нами пациентов аллергологический анамнез был не отягощен; у 5(17,9%) из них имели место аллергические реакции на лекарственные препараты из разных фармакологических групп; еще у 3(10,7%) больных была зафиксирована пищевая аллергия. В этой группе (таблица 3.14) чаще всего возникала распространенная токсикодермия (эритема, уртикарии, папулы, эрозии, язвенные дефекты); в анамнезе анафилактический шок был зафиксирован у 5(17,9%) пациентов.

Таблица 3.14. — Распределение клинических форм токсико-аллергических реакций на специфическую терапию в зависимости от пола больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом ($n = 28$)

Клинические формы	Пол больных		Итого
	мужской	женский	
Распространенная токсикодермия	9	5	14
Анафилактический шок	4	1	5
Отек Квинке [Quincke H.I.]	1	1	2
Крапивница	2	-	2
Васкулит кожи	1	2	3
Реакция трансплантат против хозяина	1	-	1
Очаговая алопеция	1	-	1

Всего	4	5	28
--------------	----------	----------	-----------

В большинстве случаев — 18(64,3%) — кожные проявления токсических реакций на препараты, используемые для лечения В-ХЛЛ, имели распространенный характер и локализовались одновременно в разных областях туловища. У 2-х пациентов поражена была лишь кожа нижних конечностей, у 1-й больной — только волосистая часть головы.

Течение токсико-аллергических реакций у основной массы больных В-ХЛЛ, на наш взгляд, отличалось от таковых реакций на лекарственные препараты из других фармакологических групп, с которыми мы сталкивались ранее.

Это отличие заключалось в скорости развития анафилактического шока и отека Квинке, в распространенности кожных токсических реакций, преобладании редких клинических форм и тяжести течения процесса.

Клинические формы токсико-аллергических реакций у больных В-клеточным лимфоцитарным лейкозом в зависимости от проводимого специфического лечения представлены в **таблице 3.15.**

Таблица 3.15. — Клинические формы токсико-аллергических реакций у больных В-клеточным лимфоцитарным лейкозом в зависимости от проводимого специфического лечения ($n = 28$)

Клинические формы	Схемы специфического лечения основного заболевания	Итого
-------------------	--	-------

	флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб	дозоредуцированный режим флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб	ритуксимаб	Хлорамбуцил	циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизолон	рибомустин	
Распространенная токсикодермия	11	-	-	1	1	1	14
Анафилактический шок	3	1	1	-	-	-	5
Отек Квинке	2	-	-	-	-	-	2
Крапивница	1	1	-	-	-	-	2
Васкулит кожи	1	-	1	1	-	-	3
Реакция трансплантат против хозяина	1	-	-	-	-	-	1
Очаговая алопеция	1	-	-	-	-	-	1
Всего	20	2	2	2	1	1	28

Как видно из таблицы, в 22(78,6%) случаях мы наблюдали возникновение токсико-аллергических реакций у больных, получавших препараты в режиме «флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб» (как в обычном, так и в дозоредуцированном вариантах).

Чаще всего — у 11(39,3%) пациентов — развивалась распространенная папулезная сыпь.

У одной из 2-х пациентов, получавших ритуксимаб, развился полиморфный дермальный васкулит (сочетание эрозивно-язвенной и некротической форм).

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больная Н., 53 лет, жительница г. Казани, поступила в клинику 24.09.2014. с жалобами на высыпания, локализующиеся на коже голеней, правого бедра и правого плеча, сопровождающиеся болезненностью, чувством распирания и жжения, а также общую слабость и снижение работоспособности.

Anamnesis morbi: 18.06.2014 по результатам обследований, проведенных в ГНЦ РАМН, был установлен диагноз: В-ХЛЛ, стадия В; аутоиммунная гемолитическая анемия. В гематологическом отделении ГKB №16 г. Казани начата монотерапия ритуксимабом; препарат вводили внутривенно 1 раз в нед, из расчета 375 мг/м²; запланировано было 8 инъекций.. После 4-го введения препарата появились головокружение и рвота, которые быстро прекратились без медикаментозно вмешательства. 7.09.2014 после 5-го введения ритуксимаба отметила появление болезненных высыпаний на коже обеих голеней. К врачам не обращалась, самостоятельно не лечилась. Через 3 дня на месте высыпаний образовались пузыри с плотной крышкой и геморрагическим содержимым, появилась выраженная болезненность в местах высыпаний, повысилась температура тела до 39° С. Обратилась к врачу-онкологу по месту жительства, который предположил диагноз «Васкулит?» и направил к гематологу. Гематолог назначил преднизолон 30 мг в сут, и рекомендовал консультацию дерматолога. На фоне приема преднизолона в течение 8-ми дней кожный патологический процесс неуклонно прогрессировал: появились новые очаги на коже голеней, увеличились в диаметре уже имеющиеся пузыри, нарастала болезненность в области высыпаний.

24.09.2014 пациентка была проконсультирована в клинике Кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФGAOY BO Первого MГМУ им. И.М. Сеченова и с диагнозом: «геморрагическая и язвенно-некротическая форма полиморфного дермального ангиита токсического генеза» направлена в стационар для лечения.

При осмотре: распространенные высыпания на коже голеней, бедер, плеч и тыльных поверхностях кистей. Высыпания представлены обширными геморрагическими пятнами неправильных очертаний, синюшно-багровой окраски

на визуально не измененной коже. По периферии высыпаний — петехии и экхимозы. На коже обеих голеней расположены пузыри размером до ладони взрослого человека, с плотной покрывкой и геморрагическим содержимым, а также язвы с неровными подрытыми краями синюшно-розового цвета с нависающими обрывками эпидермиса (рис.3.17). Дно язв неровное, выполнено сочными и легко кровоточащими грануляциями, края их приподняты в виде валика шириной до 1 см, окруженного зоной гиперемии.



Рисунок 3.17. — Фото правой голени больной Н., 53-х лет. *Объяснения в тексте.*

При обследовании больной в общем анализе крови выявлены изменения, соответствующие В-ХЛЛ и сопутствующей анемии: эритроциты $3,08 \times 10^{12}/л$; Hb — 83 г/л, гематокрит — 25,2%; цветовой показатель — 0,79; тромбоциты $190 \times 10^{12}/л$. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 66%; моноциты — 10%, лимфоциты — 21%,; скорость оседания эритроцитов — 54 мм/ч (по Вестергрену — Westergren A.). В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи патологически значимых отклонений не выявлено.

Лечение. Учитывая торпидность к проводимой ранее гормональной терапии, с разрешения лечащего гематолога было решено увеличить суточную дозу преднизолона до 50 мг в сут. Корригирующее лечение: рабепразол 20 мг 1

раз в сут; калия и магния аспарагинат — 1 таблетка 3 раза в сут; колекальциферол + кальция карбонат — 1 табл. 2 раза в сут.

Назначены также антибиотики (амоксциллин + клавулановая кислота — 1000 мг 2 раза в сут) и антимикотик (флуконазол — 50 мг в сут). Продолжительность терапии составила 15 сут.

Местно применяли влажно-высыхающие повязки с растворами антисептиков (хлоргексидин, кладрибин) в комбинации с кремом, содержащим гентамицин + бетаметазон + клотримазол, а также с препаратами, улучшающими трофику и регенерацию тканей (солкосерил — мазь, цинка гиалуронат — гель).

На фоне проводимого лечения отмечена выраженная положительная динамика: уменьшение площади поражения на 40—50%; практически полная эпителизация эрозивно-язвенных дефектов; исчезновение островоспалительных явлений и болезненности; отсутствие новых элементов.

После выписки из стационара пациентке были даны *рекомендации*: продолжить прием преднизолона (50 мг в сут) и корректирующих препаратов в течение 14 дней. Дозу преднизолона снижать медленно под контролем врачей (гематолог, дерматолог) по месту жительства; местно рекомендовано продолжить применение крема, содержащего гентамицин + бетаметазон + клотримазол, а также мази (солкосерил) и геля (цинк гиалуронат). Рекомендовано также регулярно (раз в 2 недели) проводить общий и биохимический анализ крови, исследовать коагулограмму.

Преднизолон был отменен через 3 мес после выписки из стационара; спустя 3,5 месяца от начала лечения была достигнута клиническая ремиссия — эпителизация эрозивно-язвенных дефектов; практически полный регресс высыпаний с исходом в очаг рубцевания на коже правой голени [22, 24].

Применение хлорамбуцила у 1-го пациента привело к появлению распространенных папулезных высыпаний (рис.3.18), еще у 1-го — к развитию геморрагического васкулита (рис. 3.19).

Режим «циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизолон», а также монотерапия рибомустином были причиной появления распространенной токсикодермии — папулезных высыпаний (см. табл. 3.15).

Необходимо отметить, что при проявлении аллергических и кожных токсических реакций у больных гематологи прерывали лечение специфическими препаратами на сроки от нескольких дней до нескольких месяцев.



Рисунок 3.18. — Фото передняя поверхность брюшной стенки больного А., 65-ти лет. *Объяснения в тексте.*



Рисунок 3.19. — Фото обеих голеней больной П., 72-х лет. *Объяснения в тексте.*

В большинстве случаев в первую очередь при аллергических реакциях больным назначали глюкокортикостероиды и антигистаминные средства. При кожных токсических реакциях применяли комплексную терапию (глюкокортикостероиды системно; гипосенсибилизирующие и антигистаминные препараты; энтеросорбенты; местные формы глюкокортикостероидов).

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

— в группе токсико-аллергических реакций на специфическую терапию В-ХЛЛ, независимо от пола, преобладали пациенты со стадией В; средний возраст заболевших составил $59,1 \pm 9,9$ лет.

— в большинстве случаев (20 из 28) аллергологический анамнез не был отягощен. Аллергические реакции на лекарственные препараты из разных фармакологических групп имели место у 5-ти пациентов; еще у 3-х была зафиксирована пищевая аллергия.

— в этой группе чаще всего возникала распространенная токсикодермия (эритема, уртикарии, папулы, эрозии, язвенные дефекты).

Течение токсико-аллергических реакций у основной массы больных В-ХЛЛ имело характерные особенности:

- быстрота развития отека Квинке и анафилактического шока;
- распространенность кожных токсических реакций;
- преобладание редких клинических форм и тяжести течения процесса.

В 22(78,6%) случаях мы наблюдали возникновение токсико-аллергических реакций на режим «флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб» (как в обычном, так и в дозоредуцированном вариантах).

Поскольку 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), пациентам с В-ХЛЛ, которым планируется проведение химиотерапии, необходим тщательный осмотр дерматолога не только перед назначением лечения, но и в процессе его проведения.

3.4. Сопутствующие болезни кожи у больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом

В 4-ую группу было включено 12 больных В-ХЛЛ с различными сопутствующими заболеваниями кожи.

Мужчины и женщины болели одинаково часто; незначительно преобладали пациенты со стадией В (см. табл. 3.1).

Средний возраст заболевших был равен $58,1 \pm 23,5$ лет.

Распределение клинических форм сопутствующих болезней кожи в зависимости от пола больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом представлено в **таблице 3.16.**

Таблица 3.16. — Распределение клинических форм сопутствующих болезней кожи в зависимости от пола больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом ($n = 12$)

Клинические формы	Пол больных		Итого
	мужской	женский	
Онихомикоз стоп	2	1	3
Отрубевидный лишай	1	-	1
Хроническая истинная экзема	1	2	3
Атопический дерматит, поздняя форма	1	-	1
Ограниченный нейродермит	-	1	1
Распространенный экссудативный псориаз	1	1	2
Розацеа, эритематозно-телеангиэктатическая стадия	-	1	1
Всего	6	6	12

Кожный процесс был локализован на нижних конечностях — в 4(33,4%) случаях, реже — на верхних конечностях 3(25%); по всему кожному покрову — в 2(16,7%), на лице — в 1(8,3%), на задней поверхности шеи — в 1(8,3%).

При тотальной подногтевой форме **онихомикоза стоп** ногтевые пластины были тусклыми, слоющимся, деформированными и окрашенными в различные

оттенки серого, белого или грязно-желтого цвета; свободный край пластин крошился.

Высыпания при *отрубевидном лишае* у 1-го пациента локализовались на коже туловища и были представлены темно-коричневыми, округлыми, резко очерченными пятнами до 3 см в диаметре. Сливаясь, пятна образовывали крупные очаги с неправильными очертаниями. Поверхность высыпаний была покрыта отрубевидными чешуйками (рис.3.20).

Субъективные ощущения отсутствовали.



Рис.3.20. — Фото передней брюшной стенки больного П., 72-х лет. *Объяснения в тексте*

Высыпания у всех 3-х пациентов с *истинной экземой* локализовались на коже обеих кистей и предплечий и были представлены эритематозно-сквамозными очагами с нечеткими границами, на фоне которых наблюдалось множество везикул и точечных эрозий. На поверхности очагов имели место также точечные и линейные эксфолиации, геморрагические и серозные корочки.

Субъективно всех больных беспокоил интенсивный зуд.

При *ограниченном нейродермите* у 1-й пациентки мы наблюдали на коже задней поверхности шеи бляшку до 8 см в диаметре, в центральной части которой отмечен участок выраженной лихенификации, а по периферии — множество мелких блестящих ярко-красных папул. Больная жаловалась на выраженный зуд в области поражения.

У 2-х пациентов с распространенным экссудативным *псориазом* (прогрессирующая стадия, зимняя форма) высыпания были распространены по

всему кожному покрову и были представлены папулами, сливающимися в бляшки до 8 см в диаметре насыщенного красного цвета, покрытыми серовато-желтыми рыхлыми чешуйко-корками (рис.3.21). Субъективно больных беспокоил зуд и чувство жжения кожи.



Рисунок 3.21. — Фото переднебоковой поверхности грудной клетки и брюшной стенки больного 3., 58-ми лет. *Объяснения в тексте.*

У больной с *розацеа* в эритематозно-телеангиоэктатической стадии высыпания локализовались на коже лица (обе щеки, лоб, нос). В пределах крупнопятнистой застойной яркой эритемы с нечеткими границами отмечено множество телеангиэктазий.

Пациентку беспокоило чувство «стянутости» кожи.

Пациенты, получавшие тот или иной вид специфической терапии В-ХЛЛ (таблица 3.17) отмечали также увеличение торпидности сопутствующих кожных заболеваний к проводимой терапии, учащение их рецидивов (один раз в 1—1,5 мес).

В основном подобные жалобы предъявляли больные с псориазом и отрубевидным лишаем.

У всех наблюдаемых нами больных кожные заболевания манифестировали и были диагностированы до дебюта В-ХЛЛ.

У 6-ти из них диагноз был установлен в возрастном диапазоне от 10 до 36 лет, у остальных 6-ти — от 40 до 60 лет.

Таблица 3.17. — Клинические формы сопутствующих заболеваний кожи у больных В-клеточным лимфоцитарным лейкозом ($n = 12$) и специфическое лечение

Клинические формы	Схемы специфического лечения основного заболевания				Итого
	флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб	дозоредуцированный режим флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб	хлорамбуцил	не получали лечения	
Онихомикоз стоп	1	-	1	1	3
Отрубевидный лишай	-	1	-	-	1
Хроническая истинная экзема	-	-	-	3	3
Атопический дерматит, поздняя форма	-	-	-	1	1
Ограниченный нейродермит	-	-	-	1	1
Распространенный экссудативный псориаз	2	-	-	-	2
Розацеа, эритематозно-телеангиэктатическая стадия	-	-	-	1	1
Всего	3	1	1	7	12

Все пациенты отмечали, что после дебюта В-ХЛЛ дерматозы приобрели более агрессивный и упорный характер, появилась торпидность к проводимой терапии.

На основании приведенных нами данных можно сделать следующие выводы:

- среди различных форм сопутствующих дерматозов у больных В-ХЛЛ преобладали микозы (в большинстве случаев — онихомикоз стоп), зудящие дерматозы (чаще всего — истинная экзема), а также распространенный псориаз (экссудативная форма);
- сопутствующие кожные заболевания незначительно чаще зафиксированы у больных со стадией В основного заболевания;
- сопутствующие кожные заболевания во всех случаях манифестировали и были диагностированы до дебюта В-ХЛЛ;
- после присоединения В-ХЛЛ все дерматозы приобрели более агрессивный и упорный характер, появилась торпидность к проводимой терапии;
- специфическая терапия В-ХЛЛ не только увеличивала торпидность сопутствующих кожных заболеваний к проводимой терапии, но и приводила к учащению их рецидивов (один раз в 1—1,5 мес) — особенно у пациентов с псориазом и отрубевидным лишаем;
- 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.

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. Не зависимо от характера поражения кожи у 65(72,2%) больных В-ХЛЛ преобладала стадия В.

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. У всех 4-х пациентов имело место прогрессирование основного заболевания. Обязательно проведение диагностической биопсии кожного очага с иммуногистохимическим исследованием. Специфические поражения кожи при В-ХЛЛ 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. Пациентам с В-ХЛЛ, которым планируется проведение химиотерапии, необходим тщательный осмотр дерматолога не только перед назначением лечения, но и в процессе его проведения.

2. 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 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов, В.Я. Гемодермии / В.Я. Арутюнов, П.И. Големба — М.: Медицина, 1964. — 304 с.
2. Ашмарин, Ю.Я. Поражения кожи и слизистых оболочек при ретикулезах / Ю.Я. Ашмарин. — М.: Медицина, 1972. — 188 с.
3. Андреева, Н.Е. : Парапρωτεинемические гемобластозы (иммуноглобулинсекретирующие лимфомы) : руководство по гематологии: в 3 т. / Под ред. А. И. Воробьева / Н.Е. Андреева, Т.В.Балакирева. — 3-е изд., перераб. и доп — М.: Ньюдиамед, 2003. — Т. 2. — С. 151—184.
4. Бессмельцев, С.С. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему / С.С.Бессмельцев, К.М.Абдулкадыров. — Алматы: Коста, 2007. — 480 с.
5. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии: В 2-х т. /А. И. Воробьев, М.Г. Абрамов, М.Д. Бриллиант. — 3-е изд., перераб. и доп. — [Россия]: Ньюдиамед, 2002. — 280с., ISBN 5-88107-054-2.
6. Воробьев, И.А. Имунофенотипирование опухолей системы крови и лимфатических опухолей / И.А. Воробьев [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2005. — № 1. — С. 81—85.
7. Волкова, М. А. Моноклональные антитела к антигену CD52: Оптимизация терапии хронического лимфолейкоза // Гематол. и трансфузиол. — 2006. — №2. — С. 27—33.
8. Второв, Е.П. К вопросу о дифференциальной диагностике плевральных выпотов неясного происхождения // материалы II съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / Е.П. Второв, А.В.Фоменко. — Благовещенск, 2007. — С. 35—36.
9. Генетика / В. И. Иванов [и др.]. — М.: Академкнига, 2006. — 638 с.

10. Грудева-Попова, Ж. Кожные проявления при гемобластозах / Ж. Грудева-Попова // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1990. — № 1. — С. 68—70.
11. Катинас, А.И. Клинико-анамнестические особенности у больных с поражением кожи при генерализованных лимфомах и хроническом лимфолейкозе / А.И. Катинас, Т.А. Сигова // Терапевт. арх. — 2000. — № 10. — С. 57—59.
12. Каламкарян, А.А. Поражения кожи при лейкозах / А.А. Каламкарян [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1989. — №10. — С. 29—31.
13. Каламкарян, А.А. Современные проблемы клиники, диагностики, патогенеза, лечения злокачественных лимфом кожи и саркомы Капоши / А.А. Каламкарян, Б.А. Беренбейн, Н.С. Потеев // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1991. — №7. — С. 18—26.
14. Кондратовский, П.М. Нарушение в системе белка p53 и их влияние на патогенез хронических лимфопролиферативных заболеваний / П.М. Кондратовский, А.И. Дубиков, А.Ю. Дорошевская А.Ю. // Онкогематология. — 2011. — №3. — С. 65—75.
15. Ламоткин, И.А. Поражение кожи при злокачественных лимфомах: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.А. Ламоткин. — СПб, 2001. — 40 с.
16. Лезвинская Е.М. Цитологическая диагностика злокачественных лимфом кожи, протекающих по типу эритродермий: дис. д-ра. мед. наук / Е.М. Лезвинская. — М., 1997. — 239 с.
17. Лезвинская Е.М. Иммунопатогенез злокачественных лимфом кожи / Е.М. Лезвинская // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1997. — № 3. — С. 21—26.
18. Лезвинская Е.М. Специфическая эритродермия при моноцитарном лейкозе, диагностированная методом фенотипирования / Е.М. Лезвинская, Е.В. Николаева, Г.И. Егорова // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 2001. — № 1. — С. 4—7.

- 19.Лезвинская, Е.М. Лимфопролиферативные опухоли кожи: руководство для врачей / Е.М. Лезвинская, А.М. Вавилов. — М.: ИД «Практическая медицина», 2010. — 366 с.
- 20.Молекулярно-биологические факторы прогноза при В-клеточном хроническом лимфолейкозе / Е.А. Никитин [и др.] // Современная онкология. — 2006. — Т. 8. — Вып. 1. — С. 71—75.
- 21.Мунье Ф. Инвазивные грибковые инфекции у больных со злокачественными новообразованиями: потенциальная роль флуконазола: Микозы и иммунодефицит : материалы II междунар. миколог. симп. / Ф. Мунье. — СПб., 1991. — Т. 1. — С. 159—160.
- 22.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.
- 23.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.
- 24.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.
- 25.Никитин, Е.А. Хронический лимфолейкоз: новое в понимании биологии хронического лимфолейкоза, новые подходы к лечению / Е.А. Никитин // Онкогематология. — 2006. — № 1—2. — С. 124—127.
- 26.Никитин, Е. А. Хронический В-клеточный лимфолейкоз: факторы прогноза при лечении флударабином и хлорамбуцилом / Е.А. Никитин // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8. — № 4. — С. 20—26.

27. Никитин, Е.А. Выбор терапии у пожилых больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом / Е.А. Никитин // Эффектив. фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. — 2007. — № 1. — С. 1—5.
28. Никитин, Е. А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.А. Никитин. — М., 2014. — 17 с.
29. Никитин, Е.А. Мутационный статус генов варибельного региона – новый маркер долгосрочного прогноза В-клеточного хронического лимфолейкоза / Е.А. Никитин, А.Л. Меликян, А.Л. Ковалева // Клин. геронтология. — 2004. — № 5. — С. 28—34.
30. Олисова О.Ю. Псевдолимфомы кожи (этиология, клиника, диагностика и лечение): автореф. дис....д-ра мед. наук / О.Ю. Олисова. — М., 2002. — 37 стр.
31. Олисова, О.Ю. Псевдолимфомы кожи / О.Ю. Олисова, Н.С. Потекаев. — М.: ИД «Практика», 2013. — 138 с.
32. Потекаев, Н.С. Т-клеточные злокачественные лимфомы кожи: иммунобиология и патогенетическая терапия: тез. докл. VII Рос. съезда дерматологов и венерологов / Н.С. Потекаев, В.А. Самсонов, И.Б. Трофимова. — Казань, 1996. — Т.2 — С. 23—24.
33. Потекаев, Н.С. Диагностика истинной псевдолимфомы кожи / Н.С. Потекаев, О.Ю. Олисова, Г.А. Галил-Оглы // Междунар. мед. журн. — 2003. — Т. 2. — С. 117—120.
34. Потоцкий, И.И. Заболевания кожи при лейкозах / И.И. Потоцкий. — Киев: Здоровье, 1980. — 160 с.
35. Прогностическое значение мутационного статуса генов варибельного региона иммуноглобулинов у больных, получавших комбинированную терапию флударабином и циклофосфаном / Е.А. Никитин [и др.] // Терапевт. архив. — 2007. — Т. 79. — № 7. — С. 66—70.

- 36.Рекомендации по обследованию и лечению больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом / С.С. Бессмельцев [и др.] // Соврем. онкология, экстра выпуск. — М.: Media Medica, 2007. — 18 с.
- 37.Руководство по гематологии: том 1 / Под ред. А. И. Воробьева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1985. — 448 с.
- 38.Факторы неблагоприятного прогноза у больных хроническим лимфолейкозом: ретроспективный анализ 206 случаев / Е.А. Никитин [и др.] // Терапевт. архив. — 2003. — № 7. — С. 38—47.
- 39.Чучалин, А.Г. Пневмония / А.Г. Чучалин, А.И.Синопальников, Н.Е. Чернеховская. — М.: Экономика и информатика, 2002. — 479 с.
- 40.Ярилин, А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. — М.: Медицина, 1999.— 608 с.
- 41.M.C. Bernardo. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia / Di Bernardo MC¹, Crowther-Swanepoel D, Broderick P, Webb E, Sellick G, Wild R, [et al.] // Nat. Genet. — 2008. — Vol. 40. — N 10. — P. 1204—1210. Doi: 10.1038/ng.219.
- 42.Binet J.L. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis / Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, [et al.] // Cancer. — 1981. — Vol. 48. — N 1. — P. 198—206.
- 43.Abbott. B.L. Chronic lymphocytic leukemia: recent advances in diagnosis and treatment / B.L. Abbott // Oncologist. — 2006. — Vol. 11. — N 1. — P. 21—30.
- 44.Aberer, W. Post-zoster-specific skin infiltrates in chronic lymphatic leukemia / W. Aberer [et. al.] // Hautarzt. — 1990. — Vol. 41. — N 8. — P. 455—457.
- 45.Agnew, K.L. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia / K.L. Agnew [et. al.] // Brit. J. Derm. — 2004. — Vol. 150. — N 6. — P. 1129—1135.
- 46.Antiviral prophylaxis in patientes with haemotological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the

- German Society for Hematology and Oncology (DGHO) / M. Sandherr [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17. — N 7. — P 1051—1059.
47. Armitage, J.O. Long-term toxicity of the treatment of Hodgkin`s disease / J.O. Armitage // *Ann. Oncol.* — 1998. — N 9 (Suppl. 5). — S. 133—136.
48. Arzt, L. Atlas der Hautund Geschlechtskrankheiten / L. Arzt, J. Tappeiner. — Wien: Urban & Schwarzenberg, 1953. — 93 p.
49. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms / V. Descamps [et al.] // *Arch. Dermatol.* — 2001. — Vol. 137. — P. 301—304.
50. Ausubel, H. Leukemia cutis manuum / H. Ausubel, M.L. Levine, L. Shapiro // — *N.Y. State J. Med.* — 1970. — Vol. 70. — P. 2835—2837.
51. Barzilai, A. Insect bite-like reaction in patients with hematologic malignant neoplasms / A. Barzilai [et. al.] // *Arch. Dermatol.* — 1999. — Vol. 135. — N 12. — P. 1503—1507.
52. B-cell chronic lymphocytic leukemia: present status and future directions. French Cooperative Group on CLL [Электронный ресурс] / G. Dighiero [et al.] // *Blood.* — 1991. — Vol. 78. — N 8. — P. 1901—1914. PMID: 1912574 (дата обращения 05.06.2014).
53. B-chronic lymphocytic leukemia: prognostic implication of bone marrow histology in 120 patients experience from a single hematology unit / C.A. Pangalis [et al.] // *Cancer.* — 1987. — Vol. 59. — P. 767.
54. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome / D. Rossi [et al.] // *Brit. J. Haemat.* — 2008. — Vol. 142. — P. 202—215.
55. Bocquet, H. Drug-in-duced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rush with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS) / H. Bocquet, M. Bagot, J.C. Roujeau // *Semin. Cutan. med. Surg.* — 1996. — Vol. 15. P. 250—257.

56. Bohn, S. Erythema nodosum: 112 cases. Epidemiology, clinical aspects and histopathology / S. Bohn, S. Büchner, P. Itin // Schweiz. med. Wschr. — 1997. — Bd. 127. — N27—28. — S. 1168—1176.
57. Bonvalet, D. Cutaneous manifestations in chronic lymphocytic leukemia / D. Bonvalet, C. Foldes, J. Civatte // J. Dermatol. Surg. Oncol. — 1984. N 10. — P. 278.
58. Braverman, I.M. Skin Signs of Systemic Disease / I.M. Braverman. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1981. — 2nd edn. — 179 p.
59. Bridges, N. Aggressive squamous cell carcinoma of the skin after chronic lymphocytic leukemia / N. Bridges, J.J. Steinberg // J. surg. Oncol. — 1986. — Vol. 33. — P. 27—30.
60. Buechner, S.A. Leukemia cutis: a histopathologic study of 42 cases / S.A. Buechner, C.Y. Li, W.P. Su // Amer. J. Dermatopathol. — 1985. — Vol. 7. — N 2. — P. 109—119.
61. Burg, G. Cutaneous Lymphomas / G. Burg. O. Braun-Falco. — Berlin: Springer, 1983. — 118 p.
62. Burger J.A. The lymphatic tissue microenvironments in chronic lymphocytic leukemia: in vitro models and the significance of CD40-CD154 interactions / J.A. Burger, V. Gandhi // Blood. — 2009. — Vol. 114. — N 12. — P. 2560—2561.
63. Butler D.F. Leukemia cutis mimicking stasis dermatitis / D.F. Butler, T.G. Berger. O.G. Rodman // Cutis. — 1985. — Vol. 35. — N 1. — P. 47—48.
64. Byrd, J.C. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8:21;)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461 / J.C. Byrd, R.B. Wels, D.C. Arthur // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 466—475.
65. Cabuk, M. Cyclic lymphocytic vasculitis associated with chronic lymphocytic leukemia / M. Cabuk [et. al.] // Leuk. Lymphoma — 2004. — Vol. 45. — N 4. — P. 811—813.

66. Catovsky, D. Chronic lymphocytic leukaemia and other leukaemias of mature B and T cells: Oxford Textbook of Medicine / D. Catovsky. — Oxford: Oxford University Press, 1996. — 3rd edn. — P. 3419—3423.
67. Celerier, P. Keratinocyte-lymphocyte interaction in cutaneous T-cell lymphoma / P Celerier [et. al.] // Arch. Dermatol. — 1997. — Vol. 133. — N 7. — P. 837—840.
68. Cerroni, L. An Illustrated Guide to Skin Lymphoma / L. Cerroni, K. Gatter, H. Kerl. — Oxford: Blackwell Science, 1998. — 111 p.
69. Cerroni, L. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia: a clinicopathologic and prognostic study of 42 patients / L. Cerroni [et. al.] // Amer. J. Surg. Pathol. — 1996. — Vol. 20. — N 8. — P. 1000—1010.
70. Cerroni, L. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) at sites typical for *Borrelia burgdoferi* infection / L. Cerroni [et. al.] // J. Cutan. Pathol. — 2002. — Vol. 29. — N 3. — P. 142—147.
71. CHEK2*1100delC and risk of chronic lymphocytic leukemia [Электронный ресурс] / G.S. Sellick [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2006. — Vol. 47. — N 12. — P. 2659—2660. — PMID: 17169815 (дата обращения 11.09.2013).
72. Chilukuri, S. Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus / S. Chilukuri, T. Rosen // Dermatol. Clin. — 2003. — Vol. 21. — N 2. — P. 311—320.
73. Chiorazzi, N. Chronic lymphocytic leukemia [Электронный ресурс] / N. Chiorazzi, K. Rai, M. Ferrarini // New Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — N 8. — P. 804—815. — PMID: 15728813 (дата обращения 11.09.2013).
74. Chronic lymphocytic leukaemia: Case control epidemiological study in Yorkshire / R.A. Cartwright [et al.] // Brit. J. Cancer. — 1987. — Vol. 56. — P 79—82.

75. Chronic lymphocytic leukemia and cutaneous granulomas at sites of herpes zoster scars / R.M. Pujol [et al.] // *Int. J. Dermatol.* — 1990. — Vol. 29. — P. 652.
76. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology / G.M. Dores [et al.] // *Brit. J. Hemat.* — 2007. — Vol. 139. — N 5. — P. 809—819.
77. Clinical and immunohistological characterization of cutaneous lesions in chronic lymphocytic leukaemia / R. Greenwood [et al.] // *Brit. J. Derm.* — 1985. — Vol. 113. — P. 447—453.
78. Cocuroccia, B. An itchy vesiculobullous eruption in a patient with chronic lymphocytic leukemia / B. Cocuroccia [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* — 2004. — Vol. 58. — N 12. — P. 1177—1179.
79. Colburn, D.E. Skin infiltration with chronic lymphocytic leukemia is consistent with a good prognosis/ D.E. Colburn, M.A. Welch, F.J. Giles // *Hematology*. 2002 — Vol. 7. — N 3. — P. 187—188.
80. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia [Электронный ресурс] / W. Wierda [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — N 18. — P. 4070—4078. PMID: 15767647 (дата обращения 11.09.2013).
81. Chronic lymphocytic leukaemia skin infiltrates affecting prominent parts of the face and the scalp / Z.F. Jasim [et al.] // *Brit. J. Derm.* — 2006. — Vol. 154. — P. 981—982.
82. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia / K.R. Rai [et al.] // *Blood*. — 1975. — Vol. 46. — N 2. — P. 219—234.
83. Cutaneous involvement as the first manifestation in a case of T-cell prolymphocytic leukaemia / A. Serra [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* — 1998. — Vol. 78. — P. 98—200.
84. Cutaneous localization of chronic lymphocytic leukemia at the site of chickenpox / M.S. Doutre [et al.] // *J. Amer. Acad. Dermatol.* — 1997. — Vol. 36. — N 1. — P. 98—99.

85. Cutaneous manifestations of chronic lymphoid leukemia: a propos of 44 cases from a personal series of 430 cases of chronic lymphoid leukemia / J. Fayolle [et al.] // *Ann. Derm. Syph. (Paris)*. — 1973. — Vol. 5. — P. 24—25.
86. Cutaneous Richter's syndrome, prognosis, and clinical, histological and immunohistological patterns: report of four cases and review of the literature / T. Duong [et al.] // *Dermatology*. — 2010. — Vol. 220. — P. 226—233.
87. Cutaneous Richter syndrome : Report of 3 cases from one institution [Электронный ресурс] / Y. Limin [et al.] // *J. Amer. Acad. Dermatol.* — 2011. — N 10. — ISSN: 1097-6787. — PMID: 21982061. — Nlm Unique ID: 7907132 (дата обращения 05.06.2014).
88. Dameshek, W. Chronic lymphocytic leukemia — an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes [Электронный ресурс] / W. Dameshek // *Blood*. — 1967. — Vol. 29. — N 4. — P. 566—584. PMID : 6022294 (дата обращения 09.07.2014).
89. Davidovitz, Y. Flare-up squamous cell carcinoma of skin following fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia / Y. Davidovitz, A. Ballin, D. Meytes D // *Acta Haematol.* — 1997. — Vol. 98. — N 1. — P. 46.
90. Davis, M.D. Exaggerated arthropod-bite lesions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a clinical, histopathologic, and immunopathologic study of eight patients / M.D. Davis [et. al.] // *J. Amer. Acad. Dermatol.* 1998 — Vol. 39. — N 1. — P. 27—35.
91. Desch, J.K. The spectrum of cutaneous disease in leukemia / J.K. Desch, B.R. Smoller // *J. Cutan. Pathol.* — 1993. — Vol. 20. — N 5. — P. 407—410.
92. Development of Varicella-Zoster virus infection in patients with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate [Электронный ресурс] / G.N. Mattiuzzi [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9. — N 3. — P. 976—980. — PMID: 12631595 (дата обращения 11.09.2012).
93. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis: International Familial CLL Consortium / G.E. Marti [et al.] // *Brit. J. Haematol.* — 2005.—

Vol. 130. — N 3. — P. 325—332. PMID: 16042682/ DOI: 10.1111/j.1365-2141/2005/05550.x

94. Dick, F.R. Chronic lymphocytic leukemia, prolymphocytic leukemia, and leukemic non-Hodgkin's lymphoma : Laboratory hematology / F.R. Dick. — New York: Churchill Livingstone, 1984. — 325 p.
95. Dick, F.R. The lymph node in chronic lymphocytic leukemia / F.R. Dick. R.D. Maca // Cancer. — 1978. — Vol. 41. — P. 238.
96. Differences in HTLV-I integration patterns between skin lesions and peripheral blood lymphocytes of HTLV-I seropositive patients with cutaneous lymphoproliferative disorders / T. Hamada [et. al.] // J. Dermatol. Sci. — 1992. — Vol. 4. — N 2. — P. 76—82.
97. Dighiero, G. Chronic lymphocytic leukemia [Электронный ресурс] / G. Dighiero, T.J. Hamblin // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — N 9617. — P. 1017—1029. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)60456-0 (дата обращения 12.09.2013).
98. Discontinuous deletions at 11q23 in B cell chronic lymphocytic leukemia / Y. Zhu [et al.] // Leukemia. — 1999. — Vol. 13. — P. 708—712.
99. Dodiuk-Gad, R.P. Insect bite-like reaction associated with mantle cell lymphoma: a report of two cases and review of the literature / R.P. Dodiuk-Gad, E.J. Dann, R. Bergman // Int. J. Dermatol. — 2004. — Vol. 43. — N 10. — P. 754—758.
100. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms after chlorambucil treatment in chronic lymphocytic leukemia [Электронный ресурс] / I. Vaida [et al.] // Pharmacology. — 2009. — Vol. 83. — N 3. — P. 148—149. Doi: 10.1159/000187429 (дата обращения 11.09.2013).
101. Duray, P.H. B-cell lymphoma associated with *Borrelia burgdorferi* infection in the United States / P.H. Duray, G. Pincus, E.S. Jaffe // Modern Pathol. — 2000. — Vol. 13. — P. 147.

102. Expression level of lipoprotein lipase and dystrophin genes predict survival in B-cell chronic lymphocytic leukemia / E.A. Nikitin [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. — 2007. — Vol. 48. — N 5. — P. 912—922.
103. Emerging viral infections after hematopoietic cell transplantation. / M. Boeckh [et al.] // *Pediatr. Transplant*. — 2005. — Vol. 9 (Suppl 7). — P. 48—54.
104. Everett, J.L. Aryl-2-halogeno-alkylamines. 12. Some carboxylic derivatives of N,N-di-2-chloroethylamine / J.L. Everett, J.J. Roberts, W.C. Ross // *J. Chem. Soc. (Lond.)* — 1953. — N 3. — P. 2386.
105. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer / J. Adami [et al.] // — *B.M.J.* — 1995. — Vol. 310. — P. 1491—1495.
106. Foucar, K. Richter's syndrome in chronic lymphocytic leukemia / K. Foucar, R.E. Rydell // *Cancer*. — 1980. — Vol. 46. — P. 118—134.
107. Frank, D.A. Fludarabine-induced immunosuppression is associated with inhibition of STAT1 signaling [Электронный ресурс] / D.A. Frank, S. Mahajan, J. Ritz // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — N 4. — P. 444—447. — PMID: 10202937. (дата обращения 11.09.2013).
108. Frierson, H.F. Clinicopathologic features of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma / H.F. Frierson-Jr, B.D. Deutsch, P.A. Levine // *Hum. Pathol.* — 1988. — Vol. 19. — P. 1397—1402.
109. Gaidano, G. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia [Электронный ресурс] / G. Gaidano, R. Foà, R. Dalla-Favera // *J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 122. — N 10. — P. 3432—3438. Doi: 10.1172/JCI64101 (дата обращения 11.09.2013).
110. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia [Электронный ресурс] / H. Döhner [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — N 26. — P. 1910—1966. — PMID: 11136261 (дата обращения 11.09.2013).

111. 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 guideline / M. Hallek [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 111. — P. 5446—5456.
112. Guitart, J. Fatal cytophagic histiocytic panniculitis after a short response to cyclosporine [Электронный ресурс] / J. Guitart, R. Sethi, K. Gordon // *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.* — 1998. — Vol. 10. — N. 3. — P. 267—268. — PMID:9643334 (дата обращения 05.09.2013).
113. Hallek, M. New concepts in the pathogenesis, diagnosis, prognostic factors and clinical presentation of chronic lymphocytic leukemia / M. Hallek // *Rev. Clin. Exp. Hematol.* — 2000. — Vol. 4. — P. 103—117.
114. Han, T. Chronic lymphocytic leukemia: Leukemia / Henderson E.S., Lister T.A., (eds.) / T. Han, K.R. Rai. — Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990.
115. Hartley, B.E. Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with chronic lymphocytic leukemia / B.E. Hartley [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* — 1996. — Vol. 110. — N 7. — P.694—695.
116. Herpes virus infections occur frequently following treatment with fludarabine: results of a prospective natural history study / J.C. Byrd [et al.] // *Brit. J. Haemat.* — 1999. — Vol. 105. — P. 445.
117. High, D.A. Leukemia cutis masquerading as chronic paronychia / D.A. High, H.A. Luscombe, Y.C. Kauh // *Int. J. Dermatol.* — 1985. — Vol. 24. — P. 595—597.
118. Hudson, R.P. Hypogammaglobulinemia and chronic lymphatic leukemia [Электронный ресурс] / R.P. Hudson, S.J. Wilson // *Cancer*. — 1960. — Vol. 13. — P. 200—204. — PMID:14403754 (дата обращения 11.09.2013).
119. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome / V. Descamps [et al.] // *Brit. J. Derm.* — 1997. — Vol. 137. P. 605—608.

120. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome / Y.Suzuki [et.al.] // Arch Dermatol. — 1998. Vol. 134. — P. 1108—1112.
121. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial [Электронный ресурс] / S. O'Brien [et al.] // Lancet oncology. — 2014. — Vol. 15. N 1 — P. 48—58. — Doi: 10.1016/S147-2045(13)70513-8 (дата обращения 11.09.2015).
122. Ichiche, M. DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation / M. Ichiche, N. Kiesch, D. De Bels // Europ. J. Intern. Med. — 2003. — Vol. 14. — P. 498—500.
123. Immunosuppressive effects and clinical respons of fludarabine in refractory chronic lymphocytic leukemia. / L. Bergmann [et al.] // Ann. Oncol. — 1993. — Vol. 4. — N 5. — P. 371—375.
124. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011 / V.A. Morrison [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 3611—3621.
125. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia [Электронный ресурс] / M. Itälä [et al.] // Europ. J. Haematol. — 1992. — Vol. 48. — N 5. — P. 266. — PMID: 1644158 210 (дата обращения 11.09.2013).
126. Infection in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine / E.J. Anaissie [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — N 7. — P. 559—566.
127. International Lymphoma Study Group. Cytotoxic T-cell and NK-cell lymphomas: current questions and controversies/ S.H. Swerdlow [et al.] // Amer. J. Surg. Pathol. — 2014. — Vol. 38. — N 10. — P. 60—71.
128. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells [Электронный ресурс] / B.T. Messmer [et al.]

- // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — N 3. — P. 755—764. — Doi: 10.1172/jci23409 (дата обращения 11.09.2013).
129. Isotopic response after herpes virus infection: an update // V. Ruocco [et al.] // J. Amer. Acad. Dermatol. — 2002. — Vol. 46. — P. 90—94.
 130. Kaddu, S. Prognostic evaluation of specific cutaneous infiltrates in B-chronic lymphocytic leukemia / S. Kaddu [et. al.] // J. Cutan. Pathol. — 1996. — Vol. 23. — N 6. — P. 487—494.
 131. Kalil, N. Management of chronic lymphocytic leukaemia / N. Kalil, B.D. Cheson // Drugs Aging. — 2000. — Vol. 16. — N 1. — P. 9—27.
 132. Kazakov, D.V. Unusual manifestations of specific cutaneous involvement by B-cell chronic lymphocytic leukemia: spontaneous regression with scar formation / D.V. Kazakov [et. al.] // Dermatology. — 2003. — Vol. 207. — N 1. — P. 111—115.
 133. Kolbusz, R.V. Exaggerated response to insect bites: an unusual cutaneous manifestation of chronic lymphocytic leukemia / R.V. Kolbusz [et. al.] // Int. J. Dermatol. — 1989. — Vol. 28. — N 3. — P. 186—187.
 134. Lack of activity of amphotericin B in systemic murine fusarial infection / E.J. Anaissie [et al.] // J. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 165. — N 6. — P. 1155—1157.
 135. Landgren, O. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials [Электронный ресурс] / O. Landgren, K. Dunleavy, W.H. Wilson // J. Nat. Cancer Inst. — 2009. — Vol. 101. — N. 18. — P. 1287—1288. — Doi: 10.1093/jnci/djp255 (дата обращения 11.09.2014).
 136. Larsen, C.R. Aggressive growth of epithelial carcinomas following treatment with nucleoside analogues / C.R. Larsen, P.B. Hansen, N.T. Clausen // Amer. J. Hematol. — 2002. — Vol. 70. — N 1. — P. 48—50.
 137. Leukosen Leukoblastome Mycosis Fungoides Lymphogranulomatose / L. Arzt [et al.]. — Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag, 1929. — 363 p.

138. Lionberger, J.M. Advances in the management of patients with non-Hodgkin's lymphoma / J.M. Lionberger, J.O. Armitage // Expert Rev. Anticancer Ther .— 2000. — N 1. — P. 43–52. — ISSN: 1473-7140 (Print).
139. Ljungman, P. Treatment of adenovirus infections in the immunocompromised host [Электронный ресурс] / P. Ljungman // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 23. — N 8. — P. 583—588. — PMID: 15248091 (дата обращения 11.09.2013).
140. Ljungman, P. Viral Infections: current diagnosis and treatment / P. Ljungman // Hematol. J. — 2004. — Vol. 5. — N 3. — P. 63—68.
141. Locksley, R.M. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation / R.M. Locksley [et. al.] // J. Infect. Dis. — 1985. — Vol. 152. — N 6. — P. 1172—1181.
142. Lortholary, P. Chronic Lymphoid Leukemia Secondarily Associated with a Malignant Reticulopathy Richter's Syndrome / P. Lortholary [et al.] // Nouv. Rev. franç. Hémat. — 1964. — N 4. — P. 621—644.
143. Lundin, J. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) / J. Lundin [et al.] // Blood. — 2002. — Vol. 100. — P. 768—773.
144. Manusow, D. Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia / D. Manusow, B.H. Weinerman // J. A. M. A. — 1975. — Vol. 223. — N 1. — P. 262—269.
145. McKenna, D.B. Malignant melanoma and lymphoproliferative malignancy: is there a shared aetiology? / D.B. McKenna [et. al.] // Brit. J. Derm. — 2000. — Vol. 143. — N 1. — P. 171—173.
146. McKiel, J.A. Leptispirosis in Wild Animals in Eastern Canada With Particular Attention to the Disease in Rats / J.A. McKiel, J.G. Cousineau, R.R. Hall // Canad. J. Comp. Med. Vet. Sci. — 1961. — Vol. 25. — N 1. — P. 15—18.

147. Mehrany K. Lymphocytic infiltrates and subclinical epithelial tumor extension in patients with chronic leukemia and solid-organ transplantation / K. Mehrany [et. al.] // *Dermatol. Surg.* — 2003. — Vol. 29. — N 2. — P. 129—134.
148. Merkel cell carcinoma on chronic lymphocytic leukemia differentiating a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine and rituximab / E. Robak [et al.] // *Leuk. Lymphoma.* — 2005/ — Vol. 46. — P. 909—914.
149. Mitteldorf, C. Insect bite-like reactions in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia: fluorescence in situ hybridization analysis revealed neoplastic B cells within the skin infiltrate [Электронный ресурс] / C. Mitteldorf [et. al.] // *Brit. J. Derm.* — 2012. — Vol. 167. — N 4. — P. 937—963. — Doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10966.x (дата обращения 11.09.2013).
150. Molica, S. Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: incidence and pathogenesis with emphasis on the role of different therapies / S. Molica // *Leuk. Lymphoma.* — 2004. — Vol. 46. — N 1. — P. 49—54.
151. Molica, S. Infections in chronic lymphocytic leukaemia. Analysis of incidence as a function of length of follow-up [Электронный ресурс] / S. Molica, D. Levato, L. Levato // *Haematologica.* — 1993. — Vol. 78. — N 6. — P. 374—377. PMID: 8175032 (дата обращения 11.09.2013).
152. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of “indolent” chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts / A.C. Rawstron [et al.] // *Blood.* — 2002. — Vol. 100. — P. 635.
153. Monoclonal CD5+ and CD5- B-lymphocyte expansions are frequent in the peripheral blood of the elderly / P. Ghia [et al.] // *Blood.* — 2004. — Vol. 103. — P. 2337—2342.
154. Morrison, V.A. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia / V.A. Morrison // *Semin. Oncol.* — 1998. — Vol. 25. — N 1. — P. 98—106.

155. Multiple herpetic whitlow lesions in a patient with chronic lymphocytic leukemia / E. Smith [et al.] // Amer. J. Hematol. — 2002. — Vol. 69. — N 4. — P. 285—288.
156. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment / B.D. Cheson [et al.] // Blood. — 1996. Vol. 87. — P. 4990—4997.
157. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers / F. Levi [et al.] // Brit. J. Cancer. — 1996. — Vol. 74. — P. 1847—1850.
158. Paydas, S. Leukaemia cutis and leukaemic vasculitis / S. Paydas, S. Zorludemir // Brit. J Derm. — 2000. — Vol. 143. — N 4. — P. 773—779.
159. Payne, A.S. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents / A.S. Payne, W.D. Janes, R.B. Weiss // Semin. Oncol. — 2006. — Vol. 33. — P. 86—97.
160. Pederson, J. Exaggerate reaction to insect bites in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical and histological findings / J. Pederson, J. Carganello, M.B. van der Weyden // Pathology. — 1990. — Vol. 22. — N 3. — P. 141—143.
161. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia [Электронный ресурс] / A. Osterborg [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — N 4. — P. 1567—1574. — PMID: 9193354 (дата обращения 11.09.2013).
162. Pinkus, S.N. On the precipitation of proteids with anhydrous sulphate of sodium [Электронный ресурс] / S.N. Pinkus // J. Physiol. — 1901. — Vol. 27. — N 1—2. — P. 57—65. — PMID: 16992600 (дата обращения 11.09.2013).
163. Pirmohamed, H. The role of active metabolites in drug toxicity / H. Pirmohamed, H.R. Kitteringham, B.K. Park // Drug. Saf. — 1994. — Vol. 11. — P. 114—144.

164. Ponzoni, M. Chronic lymphocytic leukemia: the pathologist's view of lymph node microenvironment / M. Ponzoni, C. Doglioni, F. Caligaris-Cappio // *Sem. diagn. patol.* — 2011. — Vol. 28. — N 2. — P. 161—166.
165. Porter, W.M. Cutaneous presentation of chronic lymphatic leukaemia and response to ultraviolet B phototherapy / W.M. Porter [et. al.] // *Brit. J. Derm.* — 2001. — Vol. 144. — N 5. — P. 1092—1094.
166. Predictive markers and drivin factors behind Richter syndrome development [Электронный ресурс] / V. Fangazio [et al.] // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* — 2011. — Vol. 11. — N 3. — P. 433—442. Doi: 10.1586/era.10.237. 1417856.
167. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the highlands of Scotland / J.R. Goodlad [et al.] // *Amer. J. Surg. Pathol.* — 2000. — Vol. 24. — P. 1279.
168. Punit, D. Morrison infectious complications of chronic lymphocytic leukemia / D. Punit, F. Wadhwa, A. Vicki// *Semin. Oncol.* — 2006. — Vol. 33. — N 2. — P. 240—249.
169. Rashid, K. Accelerated growth of skin carcinoma following fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia / [K. Rashid et. al.] // *Leuk. Lymphoma.* — 2005. — Vol. 46. — N 7. — P. 1051—1055.
170. Ratnam, K.V. Leukemia cutis / K.V. Ratnam, C.J. Kohr, W.P. Su // *Dermatol. Clin.* — 1994. — Vol. 12. — N 2. — P. 419—431.
171. Ratnavel, R.C. B-cell lymphoma associated with chronic lymphatic leukaemia: two cases with contrasting aggressive and indolent behaviour / R. Ratnavel [et. al.] // *Brit. J. Derm.* — 1999. — Vol. 140. — N 4. — P. 708—714.
172. Ravandi, F. Infections associated with purine analogs and monoclonal antibodies / F. Ravandi, S. O'Brien // *Blood Rev.* — 2005. — Vol. 19. — P. 253—273.

173. Rawstron, A.C. Monoclonal B-cell lymphocytosis. Hematology: the Education Program of the American Society of Hematology / A.C. Rawstron. — American Society of Hematology. — 2009. — P. 430—439.
174. Richter, M.N. Generalized Reticular Cell Sarcoma of Lymph Nodes Associated with Lymphatic Leukemia / M.N. Richter // Amer. J. Pathol. — 1928. — Vol. 4. — N 4. — P. 285—292/
175. Richter's syndrome presenting as a solitary cutaneous nodule / F.M. Novice [et al.] // Int. J. Dermatol. — 1989. — Vol. 28. — P. 36—37.
176. Richter's syndrome: a report on 39 patients / L.E. Robertson [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1993. — Vol. 11. — P. 1985—1989.
177. Richter's syndrome in a case of atypical chronic lymphocytic leukaemia with the t(11; 14) (q13;q32): role for a p53 exon 7 gene mutation / A. Cuneo [et al.] // Brit. J. Haemat. — 1996. — Vol. 92. — P. 375—381.
178. Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia: the possible role of fludarabine and the Epstein-Barrvirus in its pathogenesis/ P.D. Thornton [et al.] // Leuk. Res. — 2005. — Vol. — N 29. — P. 389—395.
179. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy [Электронный ресурс] / T.Zenz [et al.] // Blood. — 2012. — Vol. 119. N 18. — P. 4101— 4107. — Doi: 10.1182/blood-2011-11-312421 (дата обращения 01.03.2014). .
180. Robak, T. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia / T. Robak // Hematology. — 2004. — Vol. 9. — N 5—6. — P. 387—400.
181. Robak, T. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia with purine nucleoside analogues: facts and controversies / T. Robak [et al.] // Drugs Aging. — 2005. — Vol. 22. — N 12. — P. 983—1012.
182. Robak, E. Richter syndrome first manifesting as cutaneous B-cell lymphoma clonally distinct from primary B-cell chronic lymphocytic leukaemia / E. Robak [et. al.] // Brit. J. Derm. — 2005. — Vol. 153. — N 4. — P. 833—837.

183. Rockwell, E.M. The insect bite reaction. II. Evaluation of the allergic reaction [Электронный ресурс] / E.M. Rockwell, P. Johnson // J. Invest. Dermatol. — 1952. — Vol. 19. — N 2. — P. 137—155. — PMID: 14955647 (дата обращения 11.09.2013).
184. Rome, L. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia / L. Rome, G. Murali, M. Lippmann // Med. Clin. N. Amer. — 2001. — Vol. 85. — P. 1511—1530.
185. Rosen, L.B. A characteristic vesiculo-bullous eruption in patients with chronic lymphocytic leukemia / L.B. Rosen, B.L. Frank, A.M. Rywlin // J. Amer. Acad. Dermatol. — 1986. — Vol. 15. — P. 943—950.
186. Rozman, C. Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. Natural history and prognostic significance / C. Rozman, E. Montserrat, N. Viñolas // Cancer. — 1988. — Vol. 61. — N2. — P. 279—283/
187. Roujeau, J.C. Severe adverse cutaneous reactions to drugs / J.C. Roujeau, R.S. Stern // New Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1272—1285.
188. Sarpal, A. Asymptomatic papules in a patient with chronic lymphocytic leukemia. Isotopic leukemia cutis [Электронный ресурс] / A. Sarpal, S. Loghdey, R. Lister // Clin. Exp. Dermatol. — 2010. — Vol. 35. — N 5. P. 563—654. — Doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03598.x (дата обращения 11.09.2013).
189. Sayala, H.A. Minimal residual disease assessment in chronic lymphocytic leukaemia / H.A. Sayala, A.C. Rawstron, P. Hillmen // Best Pract. Res.: Clin. Haematol. — 2007. — Vol. 20. — N 3. — P 499—512.
190. Severe infections associated with chronic lymphocytic leukemia. 159 infectious episodes in 60 patients [Электронный ресурс] / P. Travade [et.al.] // Presse Med. — 1986. — Vol. 11. — N. 15(34). — P. 1715—1718. — French. — PMID: 2947130 (дата обращения 11.09.2013).
191. Shibasaki, M. Hypersensitive reactions to mosquito bites in congenital agammaglobulinemia / M. Shibasaki, R. Sumazaki, H. Takita // Ann. Allergy. — 1986. — Vol. 56. — P. 81—84.

192. Simon, C.A. Subungual leukemia cutis / C.A. Simon, W.P. Su, C.Y. Li // Int. J. Dermatol. — 1990. — Vol. 29. — N 9. — P. 636—639.
193. Smoller, B.R. Cutaneous infiltrate of chronic lymphocytic leukemia and relationship to primary cutaneous epithelial neoplasms / B.R. Smoller., R.A. Warnke // J. Cutan. Pathol. — 1998. — Vol. 25. — N 3. — P. 160—164.
194. Specific skin manifestations in acute leukemia with monocytic differentiation / N. Sepp [et al.] // Cancer. — 1993. — Vol. 71. — P. 124—132.
195. Streilein, J.W. Lymphocyte traffic, T-cell malignancies and the skin / J.W. Streilein // J. Invest. Dermatol. — 1978. — Vol. 71. — N 3. P. 167—171.
196. Su, W.P. Clinical, histopathologic and immunohistochemical correlations in leukemia cutis / W.P. Su // Semin. Dermatol. — 1994. — Vol. 13. — N 3. — P. 223—230.
197. Successful treatment of leukaemia cutis with cladribine in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia E. Robak [et al.] // Brit. J. Derm. — 2002. — Vol. 147. — P. 775—780.
198. The t(14;19)/BCL3 rearrangements in lymphoproliferative disorders: a review of 23 cases [Электронный ресурс] / L. Michaux [et al.] // Cancer Genet. Cytogenet. — 1997. — Vol. 94. N 1. — P. 36—43. — PMID: 9078289 (дата обращения 11.09.2013).
199. Tas, S. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: an update / S. Tas, T. Simonart // Dermatology. — 2003. — Vol. 206. — P. 353—356.
200. The immunosuppression and potential for EBV reactivation of fludarabine combined with cyclophosphamide and dexamethasone in patients with lymphoproliferative disorders / M Lazzarino [et al.] // Brit. J. Haemat. — 1999. — Vol. 107. — P. 877—882.
201. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by

- biological risk factors / D. Rossi [et al.] // Brit. J. Haemat. — 2009. — Vol. 146. — N 1. — P. 64—75.
202. The t(14;19)(q32;q13)-positive small B-cell leukaemia: a clinicopathologic and cytogenetic study of seven cases / J.O.Huh [et al.] // Brit. J. Derm. — 2007. — Vol. 136. — N 2. — P. 220—228.
203. Travis, L.B. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia / L.B. Travis [et. al.] // J. Nat. Cancer Inst. — 1992. — Vol. 84. — N 18. — P. 1422—1427.
204. Trisomy 12 in Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia / R.K. Brynes [et al.] // Amer. J. Clin. Pathol. — 1995. — Vol. 104. — P. 199—203.
205. Trump, D.L. Richter's syndrome: diffuse histiocytic lymphoma in patients with chronic lymphocytic leukemia: a report of five cases and review of the literature / D.L. Trump [et. al.] // Amer. J. Med. — 1980. — Vol. 68. — N 4. — P. 539—548.
206. Tsimberidou, A.M. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies / A.M. Tsimberidou, M. J. Keating // Cancer. — 2005. — Vol. 103. — P. 216—228.
207. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia [Электронный ресурс] / T.D Shanafelt [et al.] // Cancer. — 2009. — Vol. 115. — N 2. — P. 363—372. — Doi: 10.1002/cncr.24004 (дата обращения 11.09.2013).
208. Varicella-Zoster virus DNA in granulomatous skin lesions following herpes zoster. A study by the polymerase chain reaction [Электронный ресурс] / U. Serfling [et al.] // J. Cutan. Pathol. — 1993. — Vol. 20. — N 1. — P. 28—33. — PMID: 8385680 (дата обращения 11.09.2012).
209. Varkonyi, J. Secondary cutaneous infiltration in B-cell chronic lymphocytic leukemia / J. Varkonyi [et. al.] // Acta Haematol. — 2000. — Vol. 103. — N 2. — P. 116—121.

210. Vyas, N. A. Recent advances in chronic lymphocytic leukemia / N. Vyas, A. Hassan // Indian J. Cancer. — 2012. — Vol. 49. — N 1. — P. 137—143.
211. Wadhwa, P.D. Infectious complication of chronic lymphocytic leukemia / P.D. Wadhwa, V.A. Morrison // Semin. Oncol. — 2006. — Vol. 33. — N 2. — P. 240—249. PMID: 16616071c.
212. Watson, K.M. Spectrum of clinical presentation, treatment and prognosis in a series of eight patients with leukaemia cutis / K.M. Watson [et. al.] // Clin. Exp. Dermatol. — 2006. — Vol. 31. — N 2. — P. 218—221.
213. Weed, R.I. Exaggerated delayed hypersensitivity to mosquito bites in chronic lymphocytic leukemia / R.I. Weed // Blood. — 1965. — Vol. 26. — N 1. — P. 257—268.
214. Weimar, V.M. Aggressive biologic behavior of basal- and squamous-cell cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia or lymphocytic lymphoma / V.M. Weimar R.J Ceilley, J.A. Goeken // J. Dermatol. Surg. Oncol. — 1979. — Vol. 5. — P. 609—614.
215. WHO Classification Of Tumours Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues / S.H. Swerdlow [et al.]. — 4th ed. — Lyon, France: World Health Organization, 2008.
216. Yamazaki, M.L. Primary cutaneous Richter syndrome: prognostic implications and review of the literature [Электронный ресурс] / M.L. Yamazaki, C.A. Lum, A.K Izumi // Amer. Acad. Dermatol. — 2009. — Vol. 60. — N 1. — P. 157—161. — Doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.017 (дата обращения 11.09.2013).
217. ZAP-70 expression remains stable in chronic lymphocytic leukaemia / G. Gibbs [et al.] // Int. J. Lab. Hematol. — 2007. — Vol. 29. — N 3. — P. 225—227.
218. Zarco, C. Centroblastic transformation of chronic lymphocytic leukaemia with primary skin involvement — cutaneous presentation of Richter's syndrome / C. Zarco [et. al.] // Clin. Exp. Dermatol. — 1993. — Vol. 18. — N 3. — P. 263—267.

219. Zimmer, M. “Specific” cutaneous infiltrate of B-cell chronic lymphocytic leukemia at the site of a florid herpes simplex infection / M. Zimmer [et. al.] // — 2005. — Vol. 32. — N 8. — P. 581—584. 24.
220. Ziprin, P. Two cases of Merkel cell tumour arising in patients with chronic lymphocytic leukaemia / P. Ziprin [et. al.] // Brit. J. Derm. — 2000. — Vol. 142. — N 3. — P. 525—528.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ

Перечень таблиц

Таблица 2.1. Стадии В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза по Binet [43] **стр 43**

Таблица 2.2. Распределение больных, включенных в исследование по полу и возрасту **стр 44**

Таблица. 2.3. Некоторые характеристики пациентов, включенных в исследование **стр 44**

Таблица 2.4. Некоторые клинические характеристики пациентов основной группы ($n = 90$) **стр 46**

Таблица 3.1. Основные клинические характеристики пациентов с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом и кожными поражениями ($n = 90$) **стр 49**

Таблица 3.2. Некоторые показатели периферической крови (Me; Min.; Max.) у больных, включенных в исследование **стр 50-51**

Таблица 3.3. Распределение пациентов с неспецифическими кожными поражениями (группа 2, $n = 47$) в зависимости от основных характеристик клинического анализа крови **стр 52**

Таблица 3.4. Уровни иммуноглобулинов классов A, G и M (Me; Min.; Max.) у больных, включенных в исследование **стр 53-54**

Таблица 3.5. Уровни $\beta 2$ -микроглобулина (Me; Min.; Max.) у больных, включенных в исследование **стр 55**

Таблица 3.6. Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов крови (Me; Min.; Max.) у больных с неспецифическими поражениями кожи при В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе ($n = 90$) **стр 56**

Таблица 3.7. Результаты стандартного кариотипирования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* в периферической крови у пациентов с В-клеточным хроническим лейкозом **стр 57**

Таблица 3.8. Распределение клинических форм паранеопластических дерматозов ($n = 26$) в зависимости от пола больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом **стр 63-64???**

Таблица 3.9. Время, прошедшее от дебюта В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза до развития различных форм паранеопластических дерматозов ($n = 26$) **стр 65**

Таблица 3.10. Распределение клинических форм вторичных опухолей кожи ($n = 9$) в зависимости от пола больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом **стр 76**

Таблица 3.11. Время, прошедшее от дебюта В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза до развития различных форм вторичных опухолей кожи ($n = 9$) **стр 79**

Таблица 3.12. Специфическое лечение В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза и развитие различных форм вторичных опухолей кожи ($n = 9$) **стр. 81-82**

Таблица 3.13. Время, прошедшее от дебюта В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза до развития кожных поражений в подгруппе 2В ($n = 12$) **СТР 84**

Таблица 3.14. Распределение клинических форм токсико-аллергических реакций на специфическую терапию в зависимости от пола больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом ($n = 28$) **стр88**

Таблица 3.15. Клинические формы токсико-аллергических реакций у больных В-клеточным лимфоцитарным лейкозом в зависимости от проводимого специфического лечения ($n = 28$) **стр 90**

Таблица 3.16. Распределение клинических форм сопутствующих болезней кожи в зависимости от пола больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом ($n = 12$) **стр 95**

Таблица 3.17. Клинические формы сопутствующих заболеваний кожи у больных В-клеточным лимфоцитарным лейкозом ($n = 12$) и специфическое лечение **стр 97**

Перечень рисунков

- Рис. 3.1. Фото передней поверхности правого бедра больного А., 54 лет.
Объяснения в тексте. **стр 59**
- Рис.3.2. Фото заднебоковой поверхности правой голени и коленного сустава больной Б., 77 лет. *Объяснения в тексте.* **стр61**
- Рис.3.3. Фото лица больной Б., 77 лет. *Объяснения в тексте.* **стр 61**
- Рис.3.4, А—Б. Фото внутренней поверхности правой голени больной Б., 83 лет. **стр 62 или 63**
- Рис.3.5. Фото лобной области больной С., 54 лет. *Объяснения в тексте.* **стр 69**
- Рис.3.6. Фото области надплечья больного Г., 52-х лет. *Объяснения в тексте.*
- Рис.3.7, А—Б. Фото передней брюшной стенки (А) и внутренней поверхности правой голени (Б) больного Г., 52-х лет. *Объяснения в тексте.*
- Рис.3.8. Фото поясничной области больного А., 65 лет. *Объяснения в тексте.*
- Рис.3.9, А—Б. Фото нижней части лица (А) и области левого плеча (Б) больного З., 52-х лет. *Объяснения в тексте.*
- Рис.3.10. Фото спины больного С., 54 лет. *Объяснения в тексте.*
- Рис.3.11. Фото крыла носа больной В., 65 лет. *Объяснения в тексте.*
- Рис.3.12. Фото передней поверхности левой голени больной А., 58-ми лет.
Объяснения в тексте.
- Рис.3.13. Фото наружной поверхности левого плеча больной Г., 53-х лет.
Объяснения в тексте. **стр 77-78**
- Рис.3.14. Фото поясничной области больного Ш., 58-х лет. *Объяснения в тексте.* **стр 81**
- Рис.3.15. Фото правой боковой поверхности туловища больного Д., 63-х лет.
Объяснения в тексте. **стр 84**

Рис.3.16, А—Б. Фото правой подбородочной области (А) и передней поверхности грудной клетки (Б) больного Д., 63-х лет. *Объяснения в тексте.* стр 87-88

Рис.3.17. Фото правой голени больной Н., 53-х лет. *Объяснения в тексте.* стр 87-8

Рис.3.18. Фото **какого места???** больного А., 65-ти лет. *Объяснения в тексте.* стр94

Рис.3.19. Фото обеих голеней больной П., 72-х лет. *Объяснения в тексте.* стр 94

Рис.3.20. Фото передней брюшной стенки больного П., 72-х лет. *Объяснения в тексте* стр 98

Рис.3.21. Фото переднебоковой поверхности грудной клетки и передней брюшной стенки больного П., 72-х лет. *Объяснения в тексте* стр 98-99