

УДК 616-006.446.2-036.12:616.233-002:616.15.1-008.64

НАРУШЕНИЕ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

В.В.Войтсеховский¹, Ю.С.Ландышев¹, А.А.Григоренко¹, С.И.Ткачева², Л.И.Каленбет², И.В.Кострова¹¹Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95²Амурская областная клиническая больница, 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ

Изучены особенности эндобронхиальной микрогемодициркуляции у 60 больных хроническим лимфолейкозом на разных этапах опухолевой прогрессии. Всем пациентам проведена бронхоскопия с эндобронхиальной лазерной доплеровской флоуметрией. Установлено, что по мере прогрессирования хронического лимфолейкоза показатели эндобронхиальной микрогемодициркуляции значительно снижаются. Важными причинами нарушения микрогемодициркуляции являются гиперлейкоцитоз в периферической крови и анемический синдром. После проведения цитостатического лечения показатели эндобронхиальной микрогемодициркуляции улучшаются, но полностью не нормализуются вследствие многофакторности нарушений микроциркуляторного русла. Патология микрогемодициркуляции приводит к нарушениям трофики тканей и местного обмена веществ, развитию тканевой гипоксии, что в свою очередь способствует нарушению дренажной функции бронхов и развитию воспалительного процесса.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, эндобронхиальная микрогемодициркуляция.

SUMMARY

ENDOBONCHIAL MICROHEMOCIRCULATION FEATURES IN THE PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

V.V.Voytsekhovskiy¹, Yu.S.Landyshchikov¹, A.A.Grigorenko¹, S.I.Tkacheva², L.I.Kalenbet², I.V.Kostrova¹¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

The features of endobronchial microhemocirculation in 60 patients with chronic lymphocytic leukemia at different stages of tumor progression were studied. The bronchoscopy with endobronchial laser Doppler flowmetry was done to all patients. It was found out that the indicators of endobronchial microhemocirculation considerably decrease in process of chronic lymphocytic leukemia progressing. The most important reasons of microhemocirculation violation are hyperleucocytosis in the peripheral blood and the anemic syndrome. After the cytostatic therapy the endobronchial microhemocirculation indicators become better, but they don't acquire a normal state because of mul-

tifactoring of microcirculating channel violations. The microhemocirculation pathology leads to the tissue violations and the local metabolism, tissue hypoxia, which can lead to violation of drain function of bronchi and development of inflammation.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, endobronchial microhemocirculation.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) представляет собой доброкачественную опухоль, её субстрат составляют преимущественно зрелые лимфоциты, которые в подавляющем большинстве случаев имеют В-фенотип [3, 8]. В-клеточный ХЛЛ является одним из самых распространенных гемобластозов. Современная цитостатическая терапия позволяет в значительной степени контролировать опухолевый рост при ХЛЛ [2, 4, 5, 12]. В то же время успех в лечении этих больных часто определяется возможностями борьбы с инфекционными осложнениями [7, 10]. Инфекционные заболевания встречаются у 75-80% больных ХЛЛ, в 50-75% случаев они являются непосредственной причиной смерти [3, 13]. При этом наиболее частым осложнением являются болезни органов дыхания, на их долю приходится от 50 до 80% всех инфекционных осложнений ХЛЛ [3, 13].

В современной литературе достаточно полно изучены специфические лейкоэмические поражения дыхательной системы у больных данным гемобластозом. Склонность к возникновению респираторных инфекций объясняется выраженным вторичным иммунодефицитом, в ряде случаев гиперплазией лимфоидных фолликулов бронхиального дерева, лейкоэмической инфильтрацией легких и бронхов [8, 10]. В то же время при ХЛЛ может иметь место очень высокий лейкоцитоз, способствующий формированию лейкостазов в мелких сосудах [1, 8, 10]. При ХЛЛ в большинстве случаев лейкостазы не имеют клинических проявлений [1], но могут способствовать нарушению микрогемодициркуляции и развитию инфекционных осложнений бронхолегочной системы [1, 8]. До настоящего времени не изучены особенности эндобронхиальной микрогемодициркуляции у больных гемобластомами, несмотря на то, что система микрогемодициркуляции играет основополагающую роль в развитии и прогрессировании воспалительного процесса в бронхах и легких.

Целью настоящего исследования является изучение особенностей эндобронхиальной микрогемодициркуляции у больных ХЛЛ на разных этапах опухолевой прогрессии и влияние на них проводимой цитостатической терапии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 60 больных ХЛЛ, не злоупотреблявших курением и вне присоединения болезней органов дыхания. Классификация J.L.Binet [11] взята за основу при разделении пациентов с ХЛЛ на три группы, поскольку она позволяет проводить стадирование гемобластоза с учетом этапов опухолевой прогрессии. Распределение больных ХЛЛ по группам было следующим: 1 группа (20 человек) – больные ХЛЛ в стадии А, средний возраст на момент диагностики заболевания – $58,7 \pm 2,0$ года; 2 группа (20 человек) – пациенты со стадией В, средний возраст – $58,5 \pm 3,2$ года; 3 группа (20 человек) – больные ХЛЛ в стадии С, средний возраст – $61,2 \pm 5,5$ лет. Контрольную группу составили 20 человек без гемобластоза и бронхолегочной патологии, по возрасту и полу соответствующие больным ХЛЛ.

Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) проводилась с использованием фибробронхоскопа «Olympus» (Япония). Для определения интенсивности воспаления (ИВ) слизистой оболочки трахеи и бронхов использовали известные критерии J.Lemoine (1965) в модификации Г.И.Лукомского и соавт. (1973, 1982). Эндобронхиальная лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) проводилась на лазерном анализаторе капиллярного кровотока «ЛАКК-02» (ЛАЗМА, Москва). После визуального осмотра бронхиального дерева световодный зонд прибора с длиной волны лазерного излучения 0,63 мкм проводили через биопсийный канал фибробронхоскопа и под контролем зрения устанавливали на слизистой оболочке на 1,5 см дистальнее шпоры правого верхнедолевого бронха. Производили запись доплерограмм в течение 3 минут при помощи прикладной компьютерной программы (LDF версия 2.20.0 507WL). Оценивали следующие показатели: ПМ – параметр микрогемоциркуляции; σ – среднее квадратичное отклонение ПМ; K_v – коэффициент вариации; А – амплитуды колебаний в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан), миогенном (Ам), дыхательном (Ад) и кардиальном (Ас) диапазонах, рассчитываемых с помощью непрерывного Вейвлет-преобразования [9].

Результаты исследования и их обсуждение

Диагностическая ФБС проведена всем 60 больным ХЛЛ. У всех больных 1 группы имела место бронхоскопическая картина нормального трахеобронхиального дерева. У 10 пациентов во 2 группе при диагностирован двусторонний диффузный эндобронхит, интенсивность воспаления (ИВ) I степени. У этих больных не было клинических проявлений бронхита. У 14 больных 3 группы при проведении фибробронхоскопии диагностирован двусторонний диффузный эндобронхит с ИВ I–II степеней (12 и 2 человека, соответственно). Лишь четверо больных отмечали незначительный кашель по утрам. У других пациентов не было клинических симптомов бронхита. Таким образом, при выполнении ФБС у 60% больных с прогрессирующим течением ХЛЛ (40% от общего количества больных ХЛЛ) диагностировано латентное течение

хронического необструктивного бронхита.

Эндобронхиальная биопсия выполнена 10 пациентам в 1 группе, 10 больным во 2 группе и 5 пациентам в 3 группе. Топика взятия биоптатов – на 1,5 см дистальнее шпоры правого верхнедолевого бронха. У больных 2 и 3 групп при гистологическом исследовании биоптатов определяли признаки хронического воспаления, отек, атрофию слизистой оболочки бронхов, выявляли диффузную лимфоцитарную инфильтрацию под базальной мембраной разной степени выраженности. У 6 больных 2 группы и у всех больных 3 группы в сосудах микроциркуляторного русла были диагностированы скопления лимфоцитов с образованием лейкостазов.

С целью изучения микрогемоциркуляции в проксимальных отделах бронхиального дерева 25 больным ХЛЛ была проведена эндобронхиальная ЛДФ. Результаты сопоставлялись с данными 20 человек из контрольной группы, которым были проведены ФБС и ЛДФ. Метод ЛДФ основан на зондировании ткани лазерным излучением и последующей обработке отраженного от ткани излучения в соответствии с доплеровским эффектом. Снижение показателей микрогемоциркуляции может быть обусловлено изменением количества форменных элементов крови и скорости их движения в микрососудах зондируемой области [6]. При ХЛЛ нарушениям микрогемоциркуляции в легких и бронхах, несомненно, способствуют скопления лимфоцитов в сосудах мелкого калибра и анемический синдром. Чтобы максимально снизить влияние анемии на показатели ПМ, у больных 3 группы (стадия С по классификации J.L.Binet) анемический синдром был купирован до проведения исследования. Уровень гемоглобина при проведении ЛДФ был не ниже 100 г/л, содержание эритроцитов не менее 3×10^{12} /л. Таким образом, мы попытались установить снижение скорости движения эритроцитов в микрососудах, что при ХЛЛ в первую очередь может быть обусловлено наличием сосудистых скоплений лимфоцитов.

При проведении данного исследования больные ХЛЛ были разделены на две подгруппы. Известно, что при лейкоцитозе более 50×10^9 /л значительно возрастает риск развития лейкостазов в сосудах легких, при лейкоцитозе более 200×10^9 /л лейкостазы развиваются почти всегда [10]. В первую подгруппу включено 10 больных из 1 группы (с доброкачественным течением ХЛЛ), у которых лейкоцитоз в периферической крови не превышал 50×10^9 /л. Вторую подгруппу составили 15 больных из 2 и 3 групп с уровнем лейкоцитов в периферической крови от 100 до 850×10^9 /л.

Установлено, что показатель ПМ, характеризующий состояние перфузии тканей, достоверно уменьшался по мере прогрессирования ХЛЛ и увеличения лейкоцитоза в периферической крови (табл. 1). У больных первой подгруппы показатель ПМ, несмотря на его снижение у некоторых пациентов, в целом достоверно не отличался от значений показателя ПМ у здоровых лиц. У больных второй подгруппы диагностировано значительное снижение ПМ (табл. 1).

Установлена достоверная обратная корреляционная связь между уровнем лейкоцитоза и снижением ПМ ($r=-0,75$; $p<0,01$), между длительностью заболевания ХЛЛ и снижением ПМ ($r=-0,60$, $p<0,05$). Параметры среднего квадратичного отклонения ПМ (σ), отражающего сохранность механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле, у больных обеих подгрупп не отличались от показателя контроля (табл. 1). Значения K_v , характеризующего зависимость перфузии ткани от модуляции кровотока, повышались в процессе опухолевой прогрессии, и во второй подгруппе значительно превышали значения в контроле (табл. 1).

При анализе ритмических составляющих колебаний кровотока не отмечено достоверных различий колебаний в Э-диапазоне у больных ХЛЛ всех подгрупп (табл. 1). Колебания в Э-диапазоне на доплерограм-

мах обусловлены метаболической активностью эндотелия сосудов, а именно, выработкой оксида азота [6]. Поскольку у больных ХЛЛ не диагностировано нарушений эндотелиальных колебаний, сделан вывод об отсутствии значительных нарушений метаболической активности эндотелия сосудов микроциркуляторного русла при этом заболевании.

Амплитуды колебаний в Н-диапазоне (обусловленные симпатическими влияниями на гладкомышечные клетки артериол и артериоловеноулярных анастомозов) и в М-диапазоне (характеризующие состояние мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло), не имели достоверных различий с контролем (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей ЛДФ в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных ХЛЛ

Показатели	Клинические группы		
	Контрольная (n=20)	Больные ХЛЛ	
		лейкоцитоз <50×10 ⁹ /л (n=10)	лейкоцитоз >100×10 ⁹ /л (n=15)
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	63,85±7,7	26,81±2,5***
σ , ПЕ	10,7±0,5	12,4±0,7	9,21±0,7
K_v , %	13,8±1,2	20±3	33,23±4,7***
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	2,9±0,3	4,07±0,35
Ан, ПЕ	3,2±0,7	2,84±0,22	4,5±0,44
Ам, ПЕ	3,6±0,8	5,7±0,7	3,8±0,3
Ад, ПЕ	3,7±0,5	3,73±0,25	2,5±0,2*
Ас, ПЕ	3,4±0,4	3,24±0,25	2,18±0,18**

Примечание: здесь и в следующей таблице: ПЕ – перфузионные единицы; * – $<0,05$; ** – $<0,01$; *** – $<0,001$ – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой.

Амплитуды колебаний в С-диапазоне снижались в процессе опухолевой прогрессии, в первой подгруппе они не имели достоверных различий по сравнению с контролем, во второй подгруппе показатели кардиальных волн уменьшались ($p<0,01$). Уменьшение значений кардиальных волн свидетельствует о снижении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло, что может быть обусловлено наличием сосудистых скоплений лимфоцитов, в ряде случаев полностью перекрывающих просветы мелких сосудов.

Всем больным, у которых при проведении ФБС был выявлен диффузный эндобронхит, проводилось лечение воспалительного процесса (активная аспирация содержимого бронхов, селективный/посегментарный лаваж с раствором диоксида, местное введение антибиотиков и т.д.). Через 3 недели этим больным повторно проводили эндобронхиальную ЛДФ. Изменения микроциркуляторного кровотока в слизистой

проксимальных бронхов у больных ХЛЛ после нормализации бронхоскопической картины сохранялись, что объясняется морфологическими изменениями в сосудах микроциркуляторного русла у данной категории пациентов.

Изучалось влияние цитостатической терапии на показатели микрогемоциркуляции у больных ХЛЛ. У больных 2 и 3 групп, пролеченных по протоколам FC, FCR и FCM, после достижения полной ремиссии заболевания и нормализации количества лейкоцитов повторно проводили эндобронхиальную ЛДФ. У всех отмечалось значительное улучшение показателей ПМ, амплитуд колебаний в дыхательном и сердечном диапазонах, но ни в одном случае они полностью не нормализовались (табл. 2).

Сохранение нарушений эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных ХЛЛ после достижения полной ремиссии объясняется полиэтиологичностью

факторов, влияющих на показатели микрогемоциркуляции. Кроме лейкоцитоза и анемии на снижение параметров микрогемоциркуляции оказывают влияние нарушения тромбоцитарного и плазменного гемостаза, состояние эндотелия сосудов, регуляция тканевого сосудистого тонуса, показатели рН и pO_2 , гормональный фон и многие другие факторы [6].

Терапия хлорамбуцилом в настоящее время рассматривается как паллиативное лечение и применяется в случаях спокойного течения В-ХЛЛ у пожилых больных с неблагоприятным соматическим статусом. Полной ремиссии ХЛЛ при лечении хлорамбуцилом ни в одном случае достичь не удалось, лейкоцитоз сохранялся. У пациентов, получавших лечение этим препаратом, не отмечено существенного улучшения показателей микрогемоциркуляции.

Таблица 2

Показатели ЛДФ в проксимальных отделах бронхов больных ХЛЛ с исходным высоким лейкоцитозом, у которых удалось добиться полной ремиссии заболевания (M±m)

Показатели	Контроль (n=20)	До лечения (n=10)	Ремиссия (n=10)
ПМ, ПЕ	82,3±5,3	27,0±1,6***	62,1±4,7***
σ, ПЕ	10,7±0,5	10,9±1,8	8,7±0,7*
Kv, %	13,8±1,2	48±5,8***	37±1,5***
Аэ, ПЕ	3,9±0,4	4,28±0,4	4,0±0,35
Ан, ПЕ	3,2±0,4	4,4±0,54	4,4±0,66
Ам, ПЕ	3,6±0,8	3,67±0,35	3,3±0,4
Ад, ПЕ	3,7±0,5	2,2±0,3*	2,9±0,4
Ас, ПЕ	3,4±0,4	1,92±0,2**	2,4±0,2**

Примечание: * – <0,05; ** – <0,001 – уровень статистической значимости различий между показателями ЛДФ у больных до начала лечения и после достижения ремиссии.

При обсуждении полученных результатов следует отметить, что у больных ХЛЛ в процессе опухолевой прогрессии в большей степени изменялись показатели, характеризующие пассивные факторы ЛДФ-граммы (вызывающие колебания кровотока вне системы микрогемоциркуляции) – амплитуды колебаний в сердечном и дыхательном диапазонах (пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен). Эти колебания проникают с кровотоком в зондируемую область. Выявлены достоверные обратные корреляционные связи между уровнем лейкоцитоза в периферической крови и снижением колебаний в Д ($r=-0,64$; $p<0,01$) и С ($r=-0,68$; $p<0,01$) диапазонах, между длительностью заболевания и снижением колебаний в Д ($r=-0,52$; $p<0,05$) и С ($r=-0,56$; $p<0,05$) диапазонах. Таким обра-

зом, у больных ХЛЛ на поздних этапах опухолевой прогрессии снижается приток артериальной крови в микроциркуляторное русло и ее отток в венулы вследствие наличия лейкостазов. Показатели активных факторов контроля микроциркуляции, непосредственно воздействующих на систему микроциркуляции – амплитуды колебаний в эндотелиальном (обусловленном выработкой оксида азота), нейрогенном (обусловленном симпатическими влияниями на гладкомышечные клетки артериол и артериоловеноулярных анастомозов) и миогенном (характеризующем состояние мышечного тонуса прекапилляров) диапазонах, модулирующих поток крови со стороны сосудистой стенки и реализующихся через ее мышечный компонент, изменялись в гораздо меньшей степени.

Нарушение микрогемоциркуляции приводит к развитию гипоксии тканей, нарушению обмена веществ в клетках слизистой оболочки бронхов и, наряду с выраженным вторичным иммунодефицитом, способствуют возникновению воспалительного процесса в бронхах. Нарушение микрогемоциркуляции поддерживает воспалительную реакцию в бронхах, способствует ее рецидивирующему течению, развитию нарушений газообмена и неэффективности антибактериальной терапии. Поэтому у 60% больных с прогрессирующим течением ХЛЛ (40% от общего количества больных ХЛЛ) при проведении ФБС был диагностирован воспалительный процесс в бронхах, не имеющий выраженных клинических проявлений. Тем не менее, наличие хронического очага инфекции может способствовать развитию пневмонии у больных с прогрессирующим течением ХЛЛ. Учитывая сказанное выше, таким больным при отсутствии противопоказаний, рекомендуется проведение диагностической бронхоскопии и при наличии воспалительного процесса в бронхах назначение лечебных мероприятий.

Нарушение показателей микрогемоциркуляции регистрируется ранее, чем появляются клинические проявления поражения бронхолегочной системы. Поэтому, изучение эндобронхиальной микрогемоциркуляции может способствовать прогнозированию возникновения воспалительных заболеваний бронхолегочной системы у больных ХЛЛ. Высока информативность метода эндобронхиальной ЛДФ в диагностике сосудистых и внутрисосудистых нарушений микроциркуляторного русла слизистой бронхов, в выявлении ранних признаков нарушения микрогемоциркуляции. Применение данного метода позволяет проводить оценку динамики микроциркуляторных нарушений в слизистой оболочке проксимальных бронхов в процессе лечения ХЛЛ.

Таким образом, кроме выраженного вторичного иммунодефицита, лимфоидной инфильтрации легочной ткани и гиперплазии лимфатических фолликулов бронхиального дерева, в патогенезе заболеваний бронхолегочной системы у пациентов с ХЛЛ важная роль принадлежит гиперлейкоцитозу в периферической крови. Высокий лейкоцитоз в периферической крови способствует развитию лейкостазов в сосудах микро-

циркуляторного русла. При ХЛЛ в большинстве случаев лейкоцитозы не имеют клинических проявлений. Но они играют важную роль в нарушении микроциркуляции. Вследствие наличия лейкоцитозов значительно затрудняется приток артериальной крови в микроциркуляторное русло и ее отток в вены. Патология микрогемодикуляции приводит к нарушениям трофики тканей и местного обмена веществ, развитию тканевой гипоксии. В результате у таких больных развиваются атрофические изменения в слизистой оболочке бронхов, что в свою очередь способствует нарушению дренажной функции бронхов и развитию воспалительного процесса. Нарушение микрогемодикуляции поддерживает воспалительную реакцию, способствует ее рецидивирующему течению, развитию нарушений газового состава крови и неэффективности антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морфо-функциональное состояние бронхолегочной системы у больных хроническим лимфолейкозом / В.В.Войцеховский [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.17. С.96–101.
2. Волкова М. А. Моноклональные антитела к антигену CD52: оптимизация терапии хронического лимфолейкоза // Гематол. и трансфузиол. 2006. №2. С.27–33.
3. Волкова М.А. Хронический лимфолейкоз // Клиническая онкогематология / под ред. М.А.Волковой. 2-е изд. М.: Медицина, 2007. С.771–807.
4. Эффективность применения флударабина, циклофосфана и митоксантрона в лечении хронического лимфолейкоза / Т.П.Загоскина [и др.] // Гематол. и трансфузиол. 2005. №1. С.13–17.
5. Загоскина Т.П. Эффективность комбинации ритуксимаба, флударабина и циклофосфана при лечении хронического лимфолейкоза // Гематол. и трансфузиол. 2006. №6. С.12–16.
6. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А.И.Крупаткина, В.В.Сидорова. М.: Медицина, 2005. 254 с.
7. Птушкин В.В. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология / под ред. М.А.Волковой. М., 2007. С.1001–1024.
8. Руководство по гематологии. Издание третье: в 3-х т. / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003. Т.2. 277 с.
9. Способ диагностики микроциркуляторных расстройств в слизистой оболочке бронхов у больных бронхиальной астмой: пат. 2281684 RU / авторы и заявители Ю.С.Ландышев, Н.П.Красавина, Е.С.Кравец, С.И.Ткачева, Л.И.Каленбет, Гын Ен Ким; патентообладатель Амурская государственная медицинская академия. – №2005117772/14; заявл. 08.06.2005; опубл. 20.08.2006, Бюл. №23.
10. Соколов А.Н., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Гематологические заболевания // Респираторная медицина: в 2-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.2. С.605–619.
11. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis / J.L.Binet [et al.] // Cancer. 1981. Vol.48, №1. P.198–206.
12. 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, №12. P.4990–4997.
13. Montserrat E. Chronic lymphoproliferative disorders // Curr. Opin. Oncol. 1997. Vol.9, №1. P.34–41.

REFERENCES

1. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A. A., Lenshin A.V., Gavrilova N.N., Rabinovich B.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2004; 17:96–101.
2. Volkova M.A. *Gematologiya i transfuziologiya* 2006; 2:27–33.
3. Volkova M.A. *Khronicheskiy limfoleykoz. V kn.: Volkova M.A. (red.). Klinicheskaya onkogematologiya* [Chronic lymphocytic leukemia. In: Volkova M.A., editor. Clinical oncohematology]. Moscow: Meditsina; 2007: pp.771–807.
4. Zagoskina T.P., Dokshina I.A., Shardakov V.I., Kudryavtseva A.V., Maksimov O.D., Sukhorukov Yu.V., Lagunova O.R., Kulikova M.M. *Gematologiya i transfuziologiya* 2005; 1:13–17.
5. Zagoskina T.P. *Gematologiya i transfuziologiya* 2006; 6:12–16.
6. Krupatkin A.I. Sidorov V.V., editors. *Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi* [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. Moscow: Meditsina; 2005.
7. Ptushkin V.V. *Infektsionnye oslozhneniya u bol'nykh s onkogematologicheskimi zabolevaniyami. V kn.: Volkova M.A. (red.). Klinicheskaya onkogematologiya* [Infectious complications in patients with oncohaematological diseases. In: Volkova M.A., editor. Clinical oncohematology]. Moscow: Meditsina; 2007: pp.1001–1024.
8. Vorob'ev A.I., editor. *Rukovodstvo po gematologii* [Manual on Hematology]. Moscow: N'yudiamed; 2003: Book 2.
9. Landyshev Yu.S., Krasavina N.P., Kravets E.S., Tkacheva S.I., Kalenbet L.I., Kim Gyn En. *Patent 2281684 RF. Sposob diagnostiki mikrotsirkulyatornykh rasstroystv v slizistoy obolochke bronkhov u bol'nykh bronkhial'noy astmoy* (Patent 2281684 RF. The way of diagnosis of microcirculatory violations in the mucous tunic of bronchi in patients with bronchial asthma); published 20.08.2006.
10. Sokolov A.N., Galstyan G.M., Savchenko V.G. *Gematologicheskie zabolevaniya. V kn.: Chuchalin A.G. (red.). Respiratornaya meditsina* [Hematologic disorders. In: Chuchalin A.G., editor. Respiration medicine]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007; Book 2: pp.605–619.
11. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguet H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic

lymphocytic leukemia derived from multivariant survival analysis. *Cancer* 1981; 48 (1): 198–206.

12. Cheson B.D., Bennett J.M., Grever M., Kay N., Keating M.J., O'Brien S., Rai K.R. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lym-

phocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87(12):4990–4997.

13. Montserrat E. Chronic lymphoproliferative disorders. *Curr. Opin. Oncol.* 1997; 9(1):34–41.

Поступила 02.11.2012

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский,
доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy,
MD, PhD, Associated professor of Department of Hospital Therapy,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: voitsehovskij@yandex.ru