

УДК 616.155.392.2-036.12-085

ЮРІЙ ЛЬВОВИЧ ЄВСТАХЕВИЧ, ІГОР ЙОСИПОВИЧ ЄВСТАХЕВИЧ,  
МАКСИМ МИХАЙЛОВИЧ СЕМЕРАК, ВОЛОДИМИР ЄВСТАХОВИЧ ЛОГІНСЬКИЙ

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів

## СПЛЕНЕКТОМІЯ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

**Резюме.** Спленектомію проведено у 41 хворого на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ). Показаннями до спленектомії в представленій групі хворих були значна спленомегалія з абдомінальним дискомфортом, супутня імунна гемоцитопенія при відсутності ефекту від цитостатичної терапії, явища гіперспленізму, спонтанний розрив селезінки із внутрішньочеревною кровотечею. Спленектомія виявилась ефективною у 38 (93 %) пацієнтів із ХЛЛ: видалено великий об'єм пухлинної маси, ліквідовано абдомінальний дискомфорт, при супутній автоімунній гемолітичній анемії припинився гемоліз, а у випадку імунної тромбоцитопенії піднявся рівень тромбоцитів і зник геморагічний синдром. Післяопераційна летальність становила 2,4 %. Найгірші віддалені результати спленектомії спостерігали у хворих на ХЛЛ із супутнім синдромом Еванса–Фішера. Медіана загального виживання у цих пацієнтів дорівнювала лише 49,5 міс.

**Ключові слова:** хронічна лімфоцитарна лейкемія, спленектомія, автоімунна гемолітична анемія, імунна тромбоцитопенія.

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) належить до В-клітинних лімфоїдних неоплазій, які інколи супроводжуються масивною спленомегалією (вага органа більша за 1500 г). Великі розміри селезінки призводять до абдомінального дискомфорту, регіональної портальної гіпертензії, гіперспленізму [1, 2, 3, 7]. Нерідко ХЛЛ асоціюється з імунними цитопеніями: автоімунною гемолітичною анемією (АГА), імунною тромбоцитопенією (ІТП), комбінацією гемолізу та тромбоцитопенії (синдром Еванса–Фішера (СЕФ)). Доведено, що селезінка відіграє важливу роль в їхньому патогенезі [4, 5]. Лікування ХЛЛ включає кортикостероїдні препарати, хіміо- та імунотерапію, яке, проте, не завжди сприяє зменшенню розмірів селезінки; можуть виникати її інфаркти, існує постійна загроза розриву великого органа, не ліквідуються асоційовані імунні цитопенії, прояви гіперспленізму. У таких випадках виникає питання про доцільність проведення спленектомії.

**Мета роботи** — узагальнити показання і зробити ретроспективну оцінку ефективності спленектомії у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію.

### МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом 1985–2018 рр. у відділенні загальної та гематологічної хірургії ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» і на базі хірургічного відділення Комунального некомерційного підприємства «5-та міська клінічна лікарня м. Львова» проведено 41 спленектомію у хворих

на ХЛЛ. Діагностику ХЛЛ здійснювали відповідно до Клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія» (наказ МОЗ України від 20.07.2010 р. № 647). Оцінку і порівняння виживання зроблено на основі кривих, побудованих за методом Каплана–Майєра.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 41 хворого на ХЛЛ, яким проведено спленектомію, переважали особи чоловічої статі — 26 осіб віком 40–78 років та 15 жінок 32–60 років (медіана — 53 роки). Тривалість хвороби до спленектомії становила від 2 до 94 міс. До операції 10 (24 %) хворих не отримували жодного цитостатичного лікування, 4 хворих отримували терапію кортикостероїдами (КС), 27 хворих — КС і курси хіміо(імунотерапії без тривалої ремісії). Значну спленомегалію спостерігали у всіх випадках. Селезінка переважно займала всю ліву половину живота, а в 11 хворих нижнім полюсом опускалася в малий таз. При дослідженні периферичної крові анемію ( $Hb < 100$  г/л) виявлено у 27 (66 %) пацієнтів, лімфоцитоз  $\geq 5,0 \times 10^9$ /л за рахунок популяції  $CD19^+CD5^+$  лімфоцитів у 37 (90 %) випадках. У 8 (19 %) пацієнтів ХЛЛ асоціювалася з АГА з тепловими антитілами та відповідними клініко-лабораторними ознаками (іктеричність, анемія, високий ретикулоцитоз, гіпербілірубінемія, позитивний тест Кумбса). У 6 (15 %) хворих виявили комбінацію гемолізу з ІТП (СЕФ), кількість тромбоцитів становила від поодиноких до  $99,8 \times 10^{12}$ /л; у 2 із них були прояви геморагічного синдрому у вигляді сухої пурпури. Ще у 8 (19 %) хворих ХЛЛ супроводжувалась ІТП, хоча геморагічний синдром у вигляді сухої пурпури

був наявний лише у 2 пацієнтів. Одну пацієнтку з раніше діагностованою ХЛЛ госпіталізовано в ургентному порядку зі спонтанним розривом збільшеної селезінки та гострою внутрішньочеревною кровотечею.

Показаннями до спленектомії у представленій групі хворих на ХЛЛ були значна спленомегалія з абдомінальним дискомфортом, супутня імунна гемоцитопенія при відсутності ефекту від цитостатичної терапії, явища гіперспленізму, спонтанний розрив селезінки із внутрішньочеревною кровотечею.

Під час операції у хворих на ХЛЛ підтверджено спленомегалію, а у трьох випадках виявлено сліди попередньо перенесених інфарктів селезінки. Абдомінальна лімфаденопатія наявна у 26 (63 %) пацієнтів, причому в 16 осіб вона мала генералізований характер. Прояви регіональної портальної гіпертензії (РПГ) у вигляді варикозно розширеної селезінкової вени, вен шлунка та діафрагми спостерігали у 18 (44 %) хворих. Периспленічні злуки між селезінкою і черевною стінкою та діафрагмою відзначено в 11 (27 %) хворих. У 5 (12 %) пацієнтів операція супроводжувалась

підвищеною кровоточивістю з крововтратою 500–1000 мл, а ліве підребер'я та ложе селезінки довелося тампонувати. Маса видалених селезінки становила 0,8–5,5 кг.

Спленектомія виявилась ефективною у 38 (93 %) пацієнтів з ХЛЛ: видалено великий об'єм пухлинної маси, ліквідовано абдомінальний дискомфорт, при супутній АГА припинився гемоліз, а у випадку ІТП піднявся рівень тромбоцитів і зник геморагічний синдром; зменшились прояви РПГ. У 3 хворих на ХЛЛ операція була неефективною: один пацієнт помер на 3-тю добу після спленектомії внаслідок гострої недостатності надниркових залоз, інші двоє хворих померли через 2 міс. після операції внаслідок прогресування хвороби. Післяопераційна летальність становила 2,4 %. Ускладнення, які виникли безпосередньо після спленектомії, представлено у таблиці 1.

Після операції 13 (32 %) пацієнтів не потребували додаткової хіміотерапії, і таким чином спленектомія виявилась основним методом лікування цих хворих.

Таблиця 1

#### Ускладнення після спленектомії у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію

Ускладнення	ХЛЛ
ДВЗ-синдром	1
Гостра недостатність надниркових залоз	2
Післяопераційний панкреатит	1
Післяопераційна пневмонія	1
Лівобічний ексудативний плеврит	1
Тромбоз кукси селезінкової вени	1
Піддіафрагмальний абсцес	1
Підапоневротичний абсцес	1
Некроз країв післяопераційної рани	1
Серома післяопераційної рани	1
Післяопераційна летальність	2,4 %

Аналіз віддалених результатів спленектомії показав: медіана загального виживання у хворих на ХЛЛ з ІТП становила 135,0 міс., з АГА складала 69,6 міс., із супутнім синдромом Еванса–Фішера була 49,5 міс., а у пацієнтів із ХЛЛ без супутніх цитопеній дорівнювала 108,0 міс. (рис. 1).

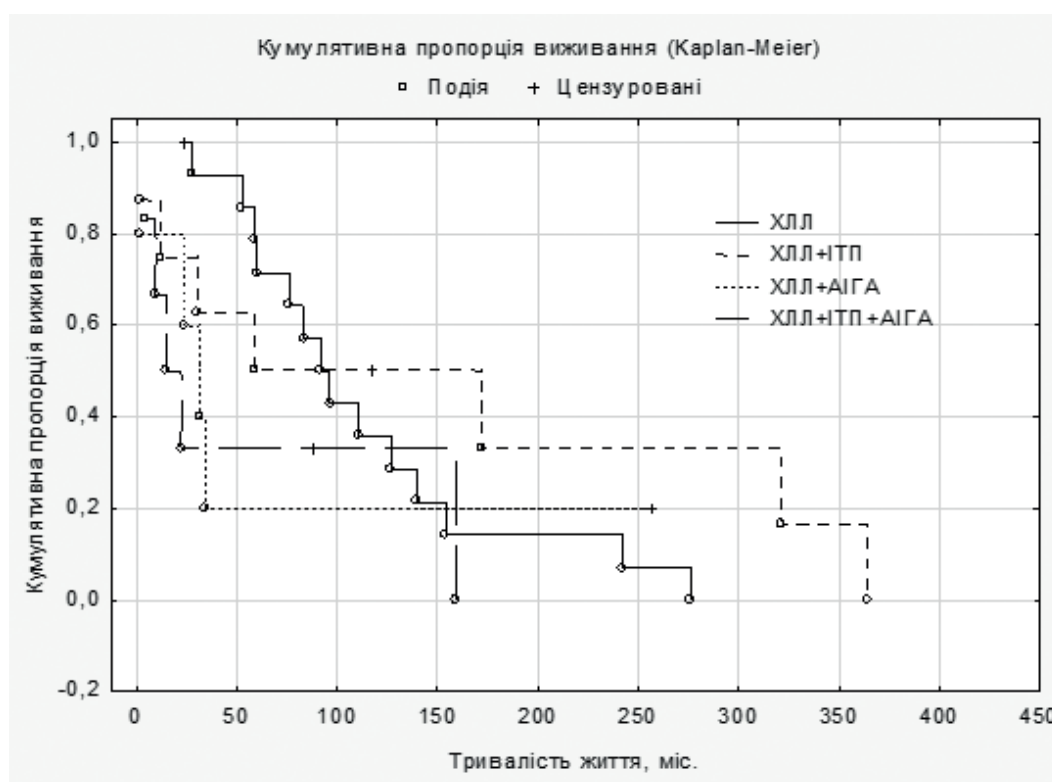
На основі проведених досліджень ми дійшли висновку, що для лікування хворих на ХЛЛ із масивною спленомегалією та супутньою імунною цитопенією при неефективності цитостатичної терапії надалі рекомендована спленектомія. Згідно з даними Z. Blonski та співавт. (2013) ефективність від кортикостероїдної терапії складає 35 %, на хіміотерапію дають відповідь 54 % хворих, а спленектомія виявляється результативною у 75 % хворих. За повідомленнями Visco C. і співавт. (2008) та Schuh A. зі співавт. (2018), ефективною була спленектомія у 70 % хворих на ХЛЛ, ускладнену імунними цитопеніями. Vianelli N. (2013) і співавт. провів ретроспективний аналіз ефективності спленектомії у 233 хворих на ХЛЛ, ускладнену ІТП:

безпосередню ефективність операції встановлено у 88 % пацієнтів, а виживання більше 10 років констатували у 77 % хворих. Наші спостереження показали, що медіана загального виживання після спленектомії при ХЛЛ із супутньою ІТП дорівнювала 135 міс., при АГА — 69,6 міс., а при СЕФ — лише 49,5 міс. (див. рис. 1).

Одним із ускладнень спленектомії є виникнення інфекційних процесів, зокрема OPSI-синдрому — неподоланої постспленектомічної інфекції. Для профілактики OPSI-синдрому всім хворим за 10–14 днів перед спленектомією ми вводили вакцину проти капсульних бактерій (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*).

#### ВИСНОВКИ

1. Як показання до спленектомії у хворих на ХЛЛ включають резистентні до медикаментозної хіміотерапії масивну спленомегалію з компресійним синдромом, гемоцитопенію імунного або гіперспленічного характеру, наявність регіонарної портальної гіпертензії.



**Рис. 1.** Загальне виживання хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію при асоційованих імунних цитопеніях та без них

2. У результаті спленектомії ліквідується абдомінальний дискомфорт, припиняється гемоліз, нормалізується кількість тромбоцитів, знижується або зникає потреба в цитостатичній терапії. Безпосередній позитивний результат установлено в 93 % хворих на ХЛЛ.

3. Найгірші віддалені результати спленектомії спостерігали у хворих на ХЛЛ із супутнім синдромом Еванса-Фішера (медіана загального виживання 49,5 міс.), кращі — у хворих на ХЛЛ з ІТП (135,0 міс.) та з АІГА (69,6 міс.).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Postoperative infection risk after splenectomy: a prospective cohort study* / G. Barmparas, A. W. Lamb, D. Lee et al. // *Int. J. Surg.* — 2015. — Vol. 17. — P. 10–14.
2. *Indications for and efficacy of splenectomy for haematological disorders* / K. A. Bickenbach, M. Gonen, D. W. Labow et al. // *Br. J. Surg.* — 2013. — Vol. 100. — P. 794–800.
3. *The evolving indications for splenectomy* / M. G. Browning, N. Bullen, T. Nokes et al. // *Br. J. Haematol.* — 2017. — Vol. 177. — P. 319–330.
4. *Blonski J. Z. Immunethrombocytopenia in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine-based regimens or chlorambucil — follow-up of PALG-CLL randomized trials* / J. Z. Blonski, T. Robak, K. Chojnowski // *Europ. J. Haematol.* — 2013. — Vol. 91 (1). — P. 1–9.
5. *Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia* / A. Quentin, R. Hill, E. Stamps // *Br. J. Haematol.* — 2017. — Vol. 177. — P. 208–220.
6. *Schuh A. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia* / A. Schuh, N. Parry-Jones, N. Appleby / T. Taner, D. M. Nagorney, A. Teffery et al. // *Br. J. Haematol.* — 2018. — Vol. 182. — P. 344–359.
7. *Splenectomy for massive splenomegaly — long-term result and risk of mortality* // *Ann. Surg.* 2013. — Vol. 258: 1034–1039.
8. *Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years* / N. Vianelli, F. Palandri, N. Polverelli et al. // *Haematologica.* — 2013. — Vol. 98 (6). — P. 875–880.
9. *Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia* / C. Visco, M. Ruggeri, M. L. Evangelista et al. // *Blood.* — 2008. — Vol. 111 (3). — P. 1110–1116.

Стаття надійшла до редакції 20.09.2019.

Ю.Л. ЕВСТАХЕВИЧ, И. И. ЕВСТАХЕВИЧ, М. М. СЕМЕРАК, В. Е. ЛОГИНСКИЙ

ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», Львов

### СПЛЕНЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

Спленэктомия проведена у 41 больного хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ). Показаниями к спленэктомии в представленной группе больных были значительная спленомегалия с абдоминальным дискомфортом, сопутствующая иммунная гемоцитопения при отсутствии эффекта от цитостатической терапии, явления гипертспленизма, спонтанный разрыв селезенки с внутрибрюшным кровотечением. Спленэктомия оказалась эффективной у 38 (93 %) пациентов с ХЛЛ: удален большой объем опухолевой массы, ликвидирован абдоминальный дискомфорт, при сопутствующей аутоиммунной гемолитической анемии прекратился гемолиз, а в случае иммунной тромбоцитопении поднялся уровень тромбоцитов и исчез геморрагический синдром. Послеоперационная летальность составила 2,4 %. Худшие отдаленные результаты спленэктомии наблюдали у больных ХЛЛ с сопутствующим синдромом Эванса–Фишера. Медиана общей выживаемости у этих пациентов равнялась лишь 49,5 мес.

**Ключевые слова:** хроническая лимфоцитарная лейкемия, спленэктомия, аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения.

Y. YEVSSTAKHEVICH, I. YEVSSTAKHEVICH, M. SEMERAK, V. LOGINSKY

SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine», Lviv

### SPLENECTOMY IN THE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Splenectomy was performed in 41 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Indications for splenectomy in the presented group of patients were significant splenomegaly with abdominal discomfort, concomitant immune hemocytopenia in the absence of the effect of cytostatic therapy, the phenomenon of hypersplenism, spontaneous rupture of the spleen with intra-abdominal bleeding. Splenectomy was effective in 38 (93 %) patients with CLL: a large volume of tumor mass was removed, abdominal discomfort was eliminated, hemolysis with concomitant autoimmune hemorrhage ceased, and in case of immune thrombocytopenia — increase the level of trombocytes. Postoperative mortality was 2.4 %. The worst long-term results of splenectomy were observed in CLL patients with concomitant Evens–Fisher syndrome. The median overall survival in these patients was only 49.5 months.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, splenectomy, autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia.

#### Контактна інформація:

Євстахевич Юрій Львович

канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділення загальної та гематологічної хірургії

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів, Україна

тел.: +38 (032) 238-32-47

E-mail: yevstakhevyhyl@gmail.com