

**ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И
ПЛАНИРУЕМОМУ ЛЕЧЕНИЮ АТИПИЧНОГО ВАРИАНТА
ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА**

Медведчикова А.С., Гуляева Н.О., Шелихов В.Г.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Министерства здравоохранения России Кемеровская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии. Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово.

Ключевые слова: лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, атипичный вариант

Резюме: Волосатые клеточный лейкоз атипичный вариант (ВКЛ-V) определяется как редкой и вялотекущей формой В-клеточного лейкоза характеризуется спленомегалией и повышением лейкоцитов (WBC). ВКЛ-V является более агрессивной и устойчивой к терапии, чем классической ВКЛ. Болезнь, напоминающая ВКЛ-V, была описана в Японии и названа японским вариантом ВКЛ. Этиология неизвестна, нет никаких доказательств связи между воздействием канцерогенов, радиации или вирусной инфекции

Resume: Hairy Cell Leukemia variant (HCL-V) is defined as a rare and indolent form of B-cell leukemia characterized by splenomegaly, an elevated white blood cell (WBC). HCL-V is more aggressive and resistant to therapy than classical HCL (HCL-C) (see this term). A disease resembling HCL-V has been described in Japan and has been called the HCL Japanese variant. The etiology is unknown but there is no evidence of an association between exposure to carcinogens, radiation or viral infections.

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкое хроническое ЛПЗ, поражающее костный мозг и селезенку. Его субстратом являются лимфоидные клетки В-клеточного происхождения с характерной морфологией: крупные размеры, округлое ядро и тонкие выросты цитоплазмы, от которых и произошло название заболевания. ВКЛ составляет примерно 2% от всех лейкозов взрослых и 8% – от других хронических ЛПЗ. Так же существует и атипичное проявление ВКЛ но в Российской науке этот вид заболеваний изучен мало, наиболее подробно данная тема представлена в зарубежной литературе, где есть многочисленные тематические доклады атипичных проявлений ВКЛ и сосуществования их с другими В-лимфоидных злокачественных новообразований. Анализ данных позволяет говорить, что атипичный ВКЛ это редкое заболевание составляет примерно 0,4% от хронических лимфоидных злокачественных новообразований и 10% всех случаев ВКЛ. В этом случае, очень важно правильно поставить диагноз, так как атипичный ВКЛ неправильно диагностируется, а вместо него ставится диагноз апластическая анемия.

Цель исследования.

Проанализировать особенности клинического течения атипичного варианта волосатоклеточного лейкоза с целью своевременной диагностики и проведения

адекватной терапии.

Материалы и методы исследования.

Обследована 1 больная в возрасте 75-ти лет, которой впервые после клинических обследований был выставлен диагноз волосатоклеточного лейкоза в августе 2015 года.

Результаты и их обсуждение.

При поступлении в муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского» 08.08.2015 г. больная предъявляла жалобы на анемический синдром и когнитивные нарушения (слабость, неспособность делать свои обычные домашние дела, головокружение, шаткость походки, бледность кожных покровов и нарушение контакта с окружающими). При объективном обследовании выраженная бледность кожных покровов и видимых слизистых, тахикардия до 130 ударов в минуту, частота дыхания до 25 в минуту, АД 90/60 мм.рт.ст, одышка. При параклиническом обследовании тяжелая степень анемии (гемоглобин 48 г/л), эритроцитопения ($1,42 \cdot 10^{12}/л$), тромбоцитопения ($82 \cdot 10^9/л$), лейкоцитоз ($10,0 \cdot 10^9/л$) преимущественно за счет лимфоцитов (лимфоциты 89%, сегментоядерные нейтрофилы 10%, палочкоядерные 1%), спленомегалия ($128 \cdot 36$ мм). Миелограмма: костный мозг малоклеточный (подсчет на 100 клеток), мегокариоциты – единичные, в препарате не функционируют. Лимфоциты 54% из них 32% - «волосатые» клетки.

После трехкратного переливания эритроцитарной массы и вливания глюкозо-калиевой смеси с витамином С было отмечено незначительное улучшение общего состояния, а так же параклинических данных: гемоглобин 87 г/л, лейкоциты $8,3 \cdot 10^9/л$ из них лимфоциты 91%, сегментоядерные нейтрофилы 9%, эритроциты $2,72 \cdot 10^{12}/л$, тромбоциты $123 \cdot 10^9/л$. Амбулаторно больная получала парентерально реоферон ЕС по 3 млн МЕ через день. Вновь вышеперечисленные жалобы появились 12.09 2015 г., при обследовании тяжелая степень анемии (гемоглобин 69 г/л), эритроцитопения ($2,43 \cdot 10^{12}/л$), тромбоцитопения ($60 \cdot 10^9/л$), лейкоцитоз ($9,7 \cdot 10^9/л$) за счет лимфоцитоз (лимфоцитов 95%, сегментоядерных нейтрофилов 5%), что говорит о неадекватном лечении данной патологии.

Анализ тщательно собранных жалоб больной, нехарактерный возраст и пол (женщина 75 лет), данных параклиники (лейкоцитоз), позволяют задуматься о наличии атипичного проявления волосатоклеточного лейкоза, т.к. традиционно этот вид лейкоза чаще всего встречается среди мужчин средней возрастной группы. Соотношение мужчин и женщин составляет 2 - 4:1, медиана возраста 50лет, однако известны случаи заболевания и в молодом (моложе 30-40 лет) возрасте. Для ВКЛ характерны лейкопения с нейтропенией и моноцитопенией, а также анемия и тромбоцитопения. В 95% случаев в крови пациентов обнаруживают характерные «волосатые» лимфоциты, но количество их может различаться. Типично увеличение селезенки — от незначительного до гигантского, однако встречаются варианты ВКЛ без спленомегалии. Очаговое поражение селезенки нехарактерно для ВКЛ. Увеличения периферических ЛУ при ВКЛ нет, но примерно у 15% пациентов

выявляется увеличение висцеральных ЛУ в виде незначительного увеличения абдоминальных и реже – внутригрудных ЛУ. Клинические симптомы цитопении (одно-, двух- или трехростковой) зависят от степени ее выраженности, но в целом анемия подолгу бывает компенсированной, тромбоцитопения часто бессимптомная или с умеренно выраженным геморрагическим синдромом, обычно кожным. Основным жизнеугрожающим проявлением ВКЛ являются тяжелые инфекционные осложнения, склонные к септическому течению и абсцедированию. Нейролейкемия нехарактерна для ВКЛ, менингеальные симптомы требуют исключения бактериального, вирусного или туберкулезного менингита. Специфическое поражение нелимфатических органов встречается также крайне редко, клиническая картина при этом зависит от локализации поражения (кожа, кости, легкие, почки, ЦНС и др.). Исключением служит поражение печени, которое всегда выявляется при биопсии или аутопсии, характеризуется диффузной инфильтрацией, но обычно не приводит к увеличению и нарушению функции органа. Частота встречаемости клинико-лабораторных проявлений ВКЛ:

- Спленомегалия – у 80% пациентов.
- Лейкопения – у 70%.
- Нейтропения – у 75%.
- Моноцитопения – у 90%.
- «Волосатые» лимфоциты в мазках периферической крови – у 95%.
- Тромбоцитопения – у 80%.
- Анемия – у 70%.
- Абдоминальная лимфаденопатия – у 15%.
- Моноклональная гаммапатия – у 10% [1, с.59].

	Волосатая-клеточный лейкоз	Волосатая-клеточный лейкоз атипичный
Возникновение (%)	90 - 95	5 - 10
Половая принадлежность	4: 1 (М: Ж)	1 - 2: 1 (М: Ж)
Возраст (лет)	50 - 55	> 70
Лимфоцитоз в периферической крови (%)	<10	> 90
Иммунофенотип ¹	Зрелые В-клеток, CD11c+CD103+, CD25 + DBA.44 +	Зрелые В-клеток, CD11c+CD103+, CD25- DBA.44 +
Иммуногистохимия	Циклин D1 + Аннексин А1 +	Циклин D1 + Аннексин А1 -
Генотип	Мутация гена BRAF V600E	BRAF свободного типа

В основе терапии ВКЛ в настоящее время лежит использование аналогов нуклеозидов. Применение этих препаратов сравнимо по эффективности и позволяет добиться полной ремиссии и долгосрочной выживаемости у большинства пациентов.

Препаратами, дающими максимальное количество ПР у большинства пациентов (>80%) при ВКЛ, являются аналоги нуклеозидов пентостатин и кладрибин. Эффект терапии при применении этих препаратов сохраняется на протяжении многих лет (профиль токсичности и режим применения предпочтительнее у кладрибина).

Большинству пациентов перед терапией аналогами пуринов для коррекции цитопении и профилактики длительного и глубокого миелотоксического агранулоцитоза рекомендовано назначение ИФН-а [1, с.60].

Основной нерешенной проблемой в лечении ВКЛ в России так и в мире в настоящее время является определение тактики лечения резистентных больных и больных с вариантным (атипичным) ВКЛ.

По данным зарубежных источников в отличие от классического ВКЛ, атипичный вариант представляет более агрессивное заболевание с короткой общей выживаемостью и неэффективностью ответов на обычных стандартах терапии. Скорость реагирования на пуриновые аналоги примерно в 50% случаев. Пациентов атипичным вариантом также плохо реагируют на ИФН альфа или цитостатики.

Никакое лечение не достигает высокой или полной ремиссии. В Америке было проведено около 6 исследований в которых, общий уровень ответа после кладрибина был 44% с 8% полных ремиссий. В зарубежных странах была подтверждена гипотеза о применении ритуксимаба совместно с кладрибином для повышения чувствительности злокачественных клеток. Именно это совместное применение дало положительный результат в лечении атипичного варианта ВКЛ [4.]. В Российской клинической рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний за 2013 год так же упоминается добавление ритуксимаба к терапии.

Выводы

1. Атипичный вариант волосатоклеточного лейкоза представляет более агрессивное заболевание с короткой общей выживаемостью и неэффективностью ответов на обычных стандартах терапии.

2. Главные отличия атипичного варианта волосатоклеточного лейкоза являются возраст (старше 70 лет), пол (преобладание женщин) и лейкоцитоз ($10,0 \cdot 10^9$ и выше).

3. Применении ритуксимаба совместно с кладрибином положительно влияет на результаты лечения атипичного варианта волосатоклеточного лейкоза.

Литература

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И.В Поддубной, профессора В.Г Савченко. 2013 – С. 59-62

2. H Quach, H Januszewicz and D Westerman Complete remission of hairy cell leukemia variant (HCL-v) complicated by red cell aplasia post treatment with rituximab. Haematologica January 2005

3. Michael R. Grever Department of Internal Medicine, Ohio State University, Columbus How I

treat hairy cell leukemia; Blood January 7, 2010

4. Narat S, Gandla J, Dogan A, Mehta A. Department of Haematology, Royal Free Hospital, Hampstead, London, UK. Successful treatment of hairy cell leukemia variant with rituximab. Leukemia & Lymphoma Volume 46, Issue 8, 2005

5. Robak T. Department of Hematology, Medical University of Lodz and Copernicus Memorial Hospital, Lodz, Poland. Management of hairy cell leukemia variant. Leukemia & Lymphoma Volume 52, Supplement 2, 2011

Репозиторий БГМУ