

Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза

Л. С. Аль-Ради [1], А. В. Пивник [2]

РЕФЕРАТ

Aspects of the course and treatment of hairy cell leukemia

L. S. Al-Radi [1], A. V. Pivnic [2]

SUMMARY

Introduction of new drugs such as purine analogs changed the management of hairy cell leukemia (HCL). These agents induce complete and durable responses in most of HCL patients. Nevertheless, minimal residual disease can be detected in complete remission after therapy, and about 50 % of patients relapse in 10 years follow-up. In current study we reviewed a series of 160 patients with HCL with median follow-up from diagnosis of 5.8 years (range 1–30 yrs), treated with splenectomy, α -interferon (IFN) and cladribine. There was 26 % of our HCL patients of young age (27–40 yrs). We have shown the advantage of sequentially treatment with a short course (3–4 months) of IFN and one course of cladribine, that combines high efficiency (88 % complete remissions) and safety (absence of agranulocytosis) in all the groups of HCL patients. During long-term follow-up (12 yrs) we find out an increased incidence of relapses in patient younger 45 yrs at the moment of diagnosis (34 %), than in older patients (12 %). The revealed differences in the relapses after cladribine treatment between these groups make with necessary the development of additional treatment for HCL patients younger 45 yrs by rituximab.

Keywords:

hairy cell leukemia, cladribine, rituximab, young age.

[1] Hematology Research Center, Moscow

[2] National Medical-Surgical Center N. I. Pirogova, Moscow

Контакты: alradi@blood.ru

Принято в печать: 25 мая 2009 г.

Применение аналогов пуринов изменило результаты лечения волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ), позволяя получить полные длительные ремиссии у большинства больных. Тем не менее минимальная резидуальная болезнь сохраняется у всех пациентов, и почти в 50 % случаев в течение 10-летнего периода наблюдения развивается рецидив заболевания. В настоящей работе приведены данные наблюдения за 160 больными ВКЛ со средней длительностью заболевания 5,8 года (от 1 года до 30 лет), перенесших спленэктомию и получивших лечение интерфероном- α (ИФ- α) и кладрибином. Выделена и охарактеризована группа больных ВКЛ молодого возраста (27–40 лет), составляющая 26 % пациентов в исследованной популяции. Показано преимущество последовательного применения короткого (3–4 мес.) курса ИФ- α и 1-недельного курса кладрибина, сочетающего высокую эффективность (88 % полных ремиссий) и безопасность (отсутствие агранулоцитоза) у всех больных ВКЛ. При анализе результатов долгосрочного наблюдения (12 лет) выявлена большая частота рецидивов при ВКЛ у пациентов моложе 45 лет (34 %) по сравнению с группой больных старше этого возраста (12 %). Выявленные различия в частоте рецидивов после терапии делают необходимым выделение больных ВКЛ молодого возраста в отдельную группу с разработкой дополнительного, продлевающего ремиссию лечения ритуксимабом.

Ключевые слова

волосатоклеточный лейкоз, кладрибин, ритуксимаб, молодой возраст.

ВВЕДЕНИЕ

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — хроническое лимфопролиферативное заболевание, протекающее с вовлечением костного мозга и селезенки, проявляющееся цитопенией, спленомегалией и присутствием в крови и/или костном мозге клона лимфоидных клеток с особой морфологией и фенотипом. ВКЛ, выделенный в 1958 г. из хронического лимфолейкоза в отдельную нозологическую единицу в связи с особой клинико-лабораторной характеристикой и иной тактикой лечения,^{1,2}

характеризуется в настоящее время вполне хорошим прогнозом.^{3,4} Эффективная и доступная схема терапии при своевременно поставленном диагнозе приводит у абсолютного большинства больных ВКЛ к стойкой многолетней ремиссии. В связи с этим общая продолжительность жизни правильно леченных больных в настоящее время сопоставима с продолжительностью жизни здоровой популяции.

Несвоевременность диагностики и неадекватность лечения отчасти связаны с относительной редкостью ВКЛ, составляющего примерно 2 %

[1] Гематологический научный центр РАМН, Москва

[2] Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва

всех лейкозов. Однако, несмотря на относительную редкость (1 случай на 150 000 населения в год), пациенты с ВКЛ регулярно встречаются в практике гематолога, причем в последние годы это заболевание все чаще диагностируется не только у лиц старшего возраста, но и у больных в возрасте моложе 40 лет. Иногда заболевание проявляется нетипично, например без лейкопении — так называемая вариантная форма ВКЛ,⁵ что диктует необходимость тщательной дифференциальной диагностики со сходными лимфопролиферативными заболеваниями. Лабораторная диагностика ВКЛ базируется на выявлении в мазках крови и костного мозга атипичной популяции лимфоцитов — «волосатых клеток» (ВК) с характерной морфологией. В настоящее время главным диагностическим критерием ВКЛ считается особый иммунофенотип ВК — sIg+, CD19+, CD20+, CD5–, CD10–, с выраженной экспрессией CD22+, CD11c+, FMC7+ и умеренной экспрессией CD25+, CD103+. При этом следует учесть, что нет какого-то одного CD-маркера ВКЛ. Хотя экспрессия CD103 является высокоспецифичным признаком заболевания, известны редкие случаи CD103-негативного заболевания, а также случаи CD103-позитивных иных хронических лимфопролиферативных заболеваний.⁶ Встречаются CD11c- и CD25-негативные случаи ВКЛ, особенно при вариантной форме заболевания.⁷ Поэтому бывает необходимо дифференцировать ВКЛ от хронического лимфолейкоза и пролимфоцитарного лейкоза, лимфоцитомы селезенки, болезни Вальденстрема, апластической анемии, миелолипролиферативных заболеваний, болезней печени.

Естественное течение болезни варьирует от доброкачественного, с медленным нарастанием проявлений заболевания в течение многих лет до быстрого прогрессирования с появлением симптомной цитопении, приводящей к гибели больных, в первую очередь, от инфекционных осложнений. Средняя продолжительность жизни больных ВКЛ без лечения составляет примерно 5 лет. Предпринимавшиеся ранее попытки моно- и полихимиотерапии различными цитостатиками были, в основном, неэффективны, а кортикостероидные гормоны лишь усугубляли частоту и тяжесть инфекционных осложнений. Терапия нецитостатическими препаратами — карбонатом лития, андрогенами, другими методами — трансфузиями лейкоконцентрата, лейкоферезом и т. п., также была неудачна,^{8,9} и до 1980-х годов единственным успешным методом лечения являлась спленэктомия. Удаление селезенки быстро ликвидировало цитопению, но, к сожалению, лишь у некоторых больных на длительный срок, а у большинства — ненадолго, с неизбежным в дальнейшем прогрессированием заболевания.¹⁰

Переворот в лечении ВКЛ связан с применением с 1984 г. интерферона- α (ИФ- α),¹¹ позволившего получать в 5–10 % случаев полные ремиссии, а в 70 % — частичные, что существенно улучшило течение и прогноз ВКЛ.¹² Однако лечение ИФ- α должно было быть длительным, не менее года, и даже при этом прекращение лечения у большинства больных с полной ремиссией и у всех больных с частичной ремиссией вело к рецидиву заболевания и дальнейшей, зачастую пожизненной, терапии ИФ- α . Тем не менее, применение ИФ- α позволило увеличить продолжительность жизни больных ВКЛ: общая выживаемость за 6-летний период составила 83 %, а безрецидивная — 28 %.¹³ Появление новой группы лекарственных средств — аналогов пурина: 2-дезоксикоформицина (DCF, пентостатин) и 2-хлордезоксиаденозина (2-CdA, кладрибин) — значительно улучшило результаты лечения ВКЛ и кардинально изменило течение заболевания, вернув больных к полноценной жизни. Применение пентостатина приводит к достижению от 56 до 89 % полных ремиссий, в т. ч. и в случаях неэффективности иной

терапии.^{14–16} Однако с учетом токсичности пентостатина (нейротоксичность, нефротоксичность, гепатотоксичность, развитие тяжелых инфекционных осложнений), а также в связи с несколько меньшей эффективностью по сравнению с 2-CdA, с 1990-х годов именно кладрибин стал препаратом выбора при лечении ВКЛ.

Результативность применения кладрибина при ВКЛ очень высока: частота полных ремиссий составляет более 85 %, а общая эффективность приближается к 100 %;¹⁶ в то же время кладрибин, не обладая в применяемых дозах нейро-, нефро- и гепатотоксичностью, имеет гематологическую токсичность, в основном проявляющуюся глубокой и длительной нейтропенией. Несмотря на ошеломляющий эффект одного курса применения кладрибина, надежды на излечение ВКЛ все же не оправдались. В дальнейшем выяснилось, что даже в состоянии полной клинико-гематологической ремиссии после лечения аналогами пурина у всех больных сохранялся минимальный клон опухолевых клеток в костном мозге, поэтому примерно у 25 % больных при 5-летнем и почти у 50 % больных при 10-летнем наблюдении регистрируется рецидив заболевания.^{16–18} Для лечения рефрактерного или рецидивирующего ВКЛ в последнее десятилетие используют препарат моноклонального антитела анти-CD20 (ритуксимаб) или иммунотоксинов анти-CD22 (BL-22) и анти-CD25 (LMB-2).^{19–21} Подводя итоги достижений последних 25 лет, Н. М. Golomb перечисляет в качестве эффективных препаратов ИФ- α , пентостатин, кладрибин, ритуксимаб и предлагает начинать терапию ВКЛ курсом кладрибина, переходя в случае неудачи последовательно к пентостатину, ритуксимабу или, в последнюю очередь, ИФ- α .²²

Несмотря на достаточный опыт лечения ВКЛ, наблюдений за большими группами больных ВКЛ в нашей стране немного. Систематизировались результаты применения спленэктомии и ИФ- α ,^{3,24} однако отсутствие длительных наблюдений за больными, получавшими лечение кладрибином, оставляло до настоящего времени нерешенным вопрос об оптимальной последовательности отдельных этапов терапии для получения стойкого длительного эффекта с минимизацией побочных действий. Мы наблюдаем за представительной для такого редкого заболевания группой из 160 больных более 10 лет, что дало возможность выявить некоторые особенности течения болезни и рассмотреть оптимальную в настоящее время тактику лечения ВКЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. С 1995 по 2007 г. мы наблюдали 160 больных с верифицированным диагнозом ВКЛ в возрасте от 27 до 81 года (медиана 49 лет). В числе этих больных было 103 мужчины и 57 женщин (М/Ж = 1,8:1). Среди них 41 (26 %) пациент были молодого возраста — от 27 до 40 лет (медиана 35 лет). У 118 (74 %) больных была выявлена типичная форма ВКЛ, у 42 (26 %) — диагностирована вариантная форма ВКЛ. Давность заболевания в среднем составила 5,8 года (от 1 года до 30 лет).

Диагностика. Диагноз ВКЛ устанавливали на основании общепринятых критериев с исследованием костного мозга и проведением иммунофенотипического анализа у большинства больных.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Поскольку ВКЛ является хроническим, в абсолютном большинстве случаев медленно прогрессирующим заболеванием, его начало часто остается незамеченным, а у 25 % пациентов болезнь длительно протекает бессимптомно и

обнаруживается случайно.^{25,26} Как известно, клинические симптомы ВКЛ неспецифичны и связаны с проявлениями характерной для этой болезни панцитопении (или одно-/двухростковой цитопении) и спленомегалии.²⁷⁻²⁹ Лимфатические узлы редко бывают увеличены (чаще при вариантной форме), почти всегда это не периферические, а единичные внутри- и забрюшинные, в воротах печени и селезенки. Тем не менее при компьютерной томографии увеличение абдоминальных лимфоузлов выявляют примерно в 25 % случаев заболевания.^{30,31} Грозным проявлением ВКЛ у 70 % больных являются инфекционно-воспалительные осложнения, которые становятся основной причиной смерти.^{32,33} Подобное учащение инфекций различной локализации связано с развивающейся у больных нейтропенией и моноцитопенией.³⁴

В нашем наблюдении лейкопения была выявлена у 74 % пациентов, а у 26 % — количество лейкоцитов было нормальным или повышенным, с разбросом значений от $4 \times 10^9/\text{л}$ до $36 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $11,5 \times 10^9/\text{л}$). Таким образом, даже если полагать, что у некоторых больных лейкопения еще «не успела» развиться, вариантная форма ВКЛ встречалась не так редко — как считается, более чем в 20 % случаев. У 80 % пациентов была анемия, однако большинство больных были к ней адаптированы, трансфузии эритроцитов понадобились лишь в 15 % случаев. Тромбоцитопения нами отмечена у 96 % пациентов, однако глубокой ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) она была только в $1/3$ случаев, при этом геморрагический синдром наблюдался еще реже — лишь у 18 % больных и редко требовал применения трансфузий тромбоцитарной массы. Спленомегалия была почти у всех пациентов — в 98 % случаев при типичной и в 93 % случаев при вариантной форме заболевания. Размер селезенки варьировал, но значительное (> 20 см) увеличение чаще отмечалось при вариантной форме заболевания, чем типичной (57 и 39 % соответственно). Абдоминальная лимфаденопатия также чаще выявлялась у больных с вариантной, а не типичной формой ВКЛ (33 и 9 % соответственно), однако только у двух больных (оба молодого возраста) лимфоузлы были значительно увеличены и образовывали конгломераты до 120×70 мм. У 40 % больных возникли различные инфекционно-воспалительные осложнения (табл. 1).

Таблица 1. Инфекционно-воспалительные осложнения у больных ВКЛ

Инфекционно-воспалительные осложнения	Количество случаев (%), n = 64*
Флегмона, абсцесс	16 (25)
ОРВИ	12 (18)
Пневмония	10 (17)
Сепсис	7 (12)
Синусит	7 (12)
Парапроктит	4 (7)
Герпес	4 (7)
Туберкулез	4 (6)
Отит	2 (3)
Бурсит	3 (5)
Флегмонозный аппендицит	1 (2)

* У некоторых больных отмечено более одного инфекционно-воспалительного осложнения.

Наиболее часто течение ВКЛ осложняли абсцессы (в т. ч. межмышечные) и флегмоны подкожной клетчатки, респираторные инфекции. У 12 % пациентов инфекционный процесс приобрел генерализованное септическое течение, что привело к летальному исходу в 6 % случаев. Следует учесть, что отсутствие лейкопении (вариантная форма ВКЛ) не влечет за собой отсутствие риска инфекционных осложнений — процент тяжелых, угрожающих жизни инфекций и связанная с ними летальность одинаковы при обеих формах

заболевания. Нередко эти осложнения возникают на начальном этапе терапии ИФ-α, поэтому необходима особая бдительность в отношении гипертермии у этих больных для своевременного назначения адекватной антибактериальной терапии.

При проведении диагностических тестов в исследованной нами популяции больных ВКЛ были получены интересные данные о фенотипе лимфоцитов и моноклональной секреции.

Имунофенотипическое исследование лимфоцитов.

Мы проводили иммунофенотипирование у 100 больных ВКЛ, окончательный анализ иммунофенотипа ВК представлен на основании исследования 75 случаев, где определяли максимально полный набор CD-антигенов и указывали степень их экспрессии (табл. 2).

Таблица 2. Иммунофенотип лимфоцитов при разных формах ВКЛ

Маркер	ВКЛ			
	Всего	Типичная форма	Вариантная форма	В молодом возрасте (≤ 40 лет)
slg	67/68	40/40	27/28	21/21
κ	36 %	35 %	36 %	40 %
λ	63 %	65 %	61 %	60 %
κ/λ	0,57	0,54	0,59	0,67
CD22	73/73, 100 %	45/45, 100 %	28/28, 100 %	23/23, 100 %
FMC7	35/38, 92 %	19/21, 90 %	16/17, 94 %	11/12, 92 %
CD11c	72/72, 100 %	44/44, 100 %	28/28, 100 %	22/22, 100 %
CD25	66/71, 93 %	42/43, 98 %	24/28, 86 %	22/23, 96 %
CD103	38/38, 100 %	23/23, 100 %	15/15, 100 %	13/13, 100 %
HC2	32/32, 100 %	20/20, 100 %	12/12, 100 %	11/11, 100 %
CD23	7/64, 11 %	4/39, 10 %	3/25, 12 %	5/19, 26 %
CD10	7/43, 16 %	2/25, 8 %	5/18, 28 %	3/12, 25 %
CD5	2/69, 3 %	0/41, 0 %	2/28, 7 %	0/23, 0 %

Считается, что при вариантной форме ВКЛ экспрессия характерных для типичной формы болезни маркеров — CD11c, CD25 и CD103 — в большинстве случаев снижена или отсутствует,⁷ однако мы не выявили такой закономерности: в нашем наблюдении лимфоциты как при типичной, так и при вариантной форме болезни экспрессировали эти маркеры в абсолютном большинстве случаев. В то же время сильной экспрессии CD25 не было выявлено ни в одном случае вариантной формы ВКЛ, умеренная степень экспрессии была характерна для молодых пациентов, а слабая — для больных старшего возраста. Вероятнее всего, именно с разным возрастным составом отчасти связана разница в определении CD25 — в нашем случае средний возраст больных с вариантной формой ВКЛ оказался гораздо меньше, чем у зарубежных авторов (и, соответственно, выше доля молодых больных). Кроме того, неясно, учитывалась ли зарубежными авторами степень экспрессии, возможно, они исключали случаи со слабой степенью экспрессии CD25. Как видно из данных табл. 2, в исследованной нами группе больных частота выявления характерных для ВКЛ CD-маркеров совпадала при типичной и вариантной формах ВКЛ независимо от возраста. Различия характеризовались лишь небольшим и статистически недостоверным снижением частоты экспрессии антигена CD25 при вариантной форме ВКЛ, выявляемой в основном у больных старшей возрастной группы. С другой стороны, у 25 % пациентов мы обнаружили некоторые aberrации фенотипа, заключающиеся в экспрессии (чаще слабой) дифференциально-диагностических антигенов, свойственных другим хроническим лимфопролиферативным процессам — CD23, CD10 и CD5, причем частота выявления этих «аномальных» для ВКЛ антигенов различалась в зависимости от формы болезни (типичная или вариантная)

и возраста больного на момент возникновения заболевания. Так, было отмечено увеличение частоты выявления CD10+ при вариантной форме ВКЛ и CD23+ у пациентов молодого возраста независимо от формы болезни. Экспрессия антигена CD5 была редкой и выявлена лишь у 2 больных старшего возраста с типичной формой ВКЛ.

Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи. Секретция парапротеина не характерна для классического ВКЛ, тем не менее у 16–30 % пациентов обнаруживают поли- или моноклональную гаммапатию.^{35,36} Показано, что иногда моноклональный иммуноглобулин продуцируют не ВК.³⁷ Частота моноклональной секреции при разных формах ВКЛ и в разном возрасте не изучена. При проведении иммунохимического исследования у 72 наших больных ВКЛ в 40 % случаев была обнаружена поликлональная гаммапатия, а у 8 (11 %) пациентов секреция была моноклональной. У 3 больных был выявлен моноклональный IgG в сыворотке крови, у 5 — секреция белка Бенс-Джонса (BJ) в моче. Почти все случаи моноклональной секреции отмечены у больных старшего возраста. Несмотря на то что моноклональную секрецию в процентном отношении мы чаще обнаруживали при вариантной форме ВКЛ, эти различия не были статистически достоверны. Вероятно, наличие моноклональной секреции не имеет сколько-нибудь существенного значения для прогноза заболевания. Во всяком случае, никаких отличий в течении заболевания, ответе на терапию и продолжительности ремиссии у больных с моноклональной секрецией мы не выявили. Кроме того, большинство случаев моноклональной секреции приходилось на старшую возрастную группу, где известно увеличение частоты незначительной секреции парапротеина вне связи с конкретным заболеванием. Однако секреция белка BJ крайне редко является маркером неопухолевой секреции. То, что в 5 из 8 случаев секреции был выявлен белок BJ, к тому же в 4 случаях совпадающий с типом легкой цепи ВК, заставляет предполагать связь секреции с основным заболеванием. Сохраняющаяся секреция белка BJ в полной клинико-гематологической ремиссии ВКЛ может, таким образом, служить проявлением минимальной остаточной болезни.

ВКЛ в молодом возрасте

Известно, что ВКЛ в большинстве случаев выявляют у людей европейской расы старшего возраста, преимущественно мужского пола. Тем неожиданнее было обнаружить, что среди наблюдаемых нами пациентов с ВКЛ при среднем возрасте заболевших 49 лет (диапазон от 27 до 81 года) 26 % больных были в возрасте до 40 лет (медиана 35 лет). В связи с отсутствием в литературе, за исключением описания отдельных случаев, систематизированных данных о ВКЛ в молодом возрасте, нам было интересно сравнить основные характеристики заболевания в разном возрасте. Оказалось, что среди наших пациентов вариантная форма болезни в молодом возрасте встречалась чаще, чем в старшем (34 и 23 % случаев соответственно), и преимущественно у мужчин (М/Ж = 3,7:1). При типичной форме заболевания в молодом возрасте соотношение мужчин и женщин было практически таким же, как и в старшей возрастной группе (М/Ж = 1,7:1). Клинические проявления ВКЛ в молодом возрасте характеризовались обычной частотой выявления цитопении и спленомегалии при достоверно большей частоте абдоминальной лимфаденопатии — у 32 % больных. Причем, если в старшем возрасте абдоминальная лимфаденопатия была умеренной, то у молодых возраста мы встречали значительное увеличение абдоминальных лимфоузлов в виде крупных конгломератов. У одного молодого пациента мы наблюдали специфическую

инфильтрацию ткани легкого, доказанную гистологическим исследованием биоптата легкого и исчезнувшую в процессе терапии. Разнообразные инфекции с тяжелым течением (флегмона, абсцессы, парапроктит, туберкулез, сепсис) осложняли дебют ВКЛ почти у 50 % больных этой группы и наблюдались также при неэффективности терапии, являясь основной причиной смерти. При сравнении фенотипа ВК оказалось, что у больных ВКЛ молодого возраста представлены все CD-маркеры, свойственные этому заболеванию в старшем возрасте. Фенотипические отличия заключались в степени экспрессии антигенов, а также в большей частоте выявления aberrантного фенотипа CD25–, или CD23+, или CD10+. Несмотря на отсутствие значительных отличий в клинических проявлениях, целесообразность выделения ВКЛ у больных молодого возраста в отдельную форму была обоснована, как оказалось позже, анализом результатов лечения, а именно продолжительностью ремиссии и частотой развития рецидива после успешной терапии заболевания.

Вариантная форма ВКЛ

Вариантная форма ВКЛ впервые выделена в 1980 г. J. Cawley и соавт., ее также упоминали другие авторы под названием «пролимфоцитарный вариант ВКЛ».³⁸ Эта форма заболевания встречается редко, составляя, по данным E. Matutes и соавт., около 10 %, по другим — до 25 % ВКЛ.⁴⁰ Вариантная форма ВКЛ устанавливается по отсутствию лейкопении — уровень лейкоцитов нормальный ($4-10 \times 10^9/\text{л}$) или повышен ($> 10 \times 10^9/\text{л}$), чаще незначительно. В литературе приводятся и другие особенности вариантной формы: средний возраст пациентов выше — около 70 лет (48–92), частота заболевания почти одинакова у мужчин и женщин (М/Ж = 1,6:1). В середине 1990-х годов в Японии была выявлена особая форма, так называемый японский вариант ВКЛ, также протекающий без лейкопении. Для японского варианта ВКЛ характерны более пожилой возраст заболевших с преобладанием женщин, более высокий уровень лейкоцитов, менее выраженный фиброз костного мозга, часто отрицательный тест на TRAP и слабая экспрессия или отсутствие типичных CD-маркеров.⁴¹⁻⁴³

Клинические проявления и морфология ВК вариантной формы сходны с таковыми при типичной форме заболевания. По нашему опыту, вариантная форма встречалась у каждого четвертого больного ВКЛ. В нашей популяции пациентов вариантная форма ВКЛ наблюдалась чаще среди женщин (32 %), чем мужчин (23 %). Ряд параметров у наших пациентов отличается от приведенных в литературе данных о больных с вариантной формой. Следует учесть, что в связи с редкостью выявления вариантная форма ВКЛ описывается в виде единичных наблюдений. Наиболее крупный обзор, охватывающий 52 пациента, принадлежит E. Matutes.⁷ С его результатами мы и проводили сравнение. Для наглядности сравнения клинико-лабораторных характеристик вариантной формы ВКЛ мы приводим их в табл. 3.

Критерий вариантной формы ВКЛ — отсутствие лейкопении. При сравнении видно, что в нашей популяции преобладали больные с нормальным уровнем лейкоцитов (60 %), в то время как в исследовании E. Matutes у 90 % пациентов был лейкоцитоз. Средний возраст больных в этой группе в нашем исследовании оказался гораздо меньше (46 vs 71 год) при сходном соотношении мужчин и женщин (1,3:1 vs 1,6:1). В целом мы отмечали большую частоту вариантной формы — 26 vs 10 %. Среди признаков заболевания у наших пациентов этой группы в 2 раза чаще наблюдали лимфаденопатию (33 vs 15 %) и сочетание анемии с тромбоцитопенией ($> 2/3$ vs $1/3$ случаев). При анализе результатов иммунофенотипирования мы не выявили, в отличие от зарубежных

Таблица 3. Сравнение данных литературы и собственных данных при вариантной форме ВКЛ

Признак	Данные литературы (E. Matutes, 2003 г., n = 52)	Собственные данные (2007 г., n = 42)
Частота выявления, %	10	26
М/Ж	1,6:1	1,3:1
Медиана возраста (диапазон), годы	71 (48–92)	46 (27–81)
Спленомегалия, %	85	93
	у большинства > +10 см	57 % > 20 × 6 см
Гепатомегалия	< 1/3 пациентов	< 1/3 пациентов
Лимфаденопатия, %	15	33
Лейкоциты медиана (диапазон), × 10 ⁹ /л	34 (4–346)	11 (5–36)
	> 10 — у 90 %	> 10 — у 40 %
	4–10 — у 10 %	5–10 — у 60 %
ВК в крови, %	20–95	15–90
Моноцитопения	Отсутствует	Отсутствует — 24 %, присутствует — 76 %
Анемия + тромбоцитопения	1/3 больных	> 2/3 больных (74 %)
Инфильтрация костного мозга	Меньше, чем при типичном ВКЛ	Н0
Стерный пунктат	«Сухой» пунктат реже, чем при типичном ВКЛ	Н0
Фенотип лимфоцитов		
CD25, %	6	86 (p < 0,0001)
CD103, %	60	100 (p < 0,005)
CD11c, %	87	100 (p < 0,001)
HC2, %	7	100 (p < 0,0001)
CD10, %	15	22 (p = 0,27)
CD23, %	3	12 (p = 0,17)
CD5, %	0	7 (p < 0,005)
κ, %	43	36
λ, %	57	61
κ/λ	0,75	0,6
Моноклональная секреция	Н0	22 %

Н0 — не оценивали.

авторов, отсутствия экспрессии антигенов CD25 и HC2, а также снижения частоты CD103 и CD11c в большинстве случаев вариантой формы ВКЛ. Однако мы обнаружили статистически достоверное увеличение случаев фенотипа с аберрациями — отсутствием CD25 или наличием одного из нетипичных для ВКЛ маркеров CD23 либо CD10. Довольно часто (22 % случаев) мы находили у больных с вариантной формой ВКЛ моноклональную гаммапатию. Забегая вперед, следует отметить, что мы не отметили и худшего ответа на терапию у больных с вариантной формой в отличие от зарубежных литературных данных. Возможно, выявленные в нашей популяции больных отличия характеристик вариантной формы ВКЛ могут быть связаны с этническими особенностями населения нашей страны (по аналогии с японским вариантом ВКЛ, выявляемым только среди японцев).

На долю вариантной формы приходится, по-видимому, наибольший процент диагностических трудностей, когда эта форма ВКЛ ошибочно принимается за хронический лимфолейкоз или лимфому. В качестве иллюстрации можно привести случай больной Г.З.Я., 85 лет, которую наблюдали с 2003 г. в различных гематологических учреждениях с диагнозом хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). Проявлением заболевания служил абсолютный лимфоцитоз до 85 % при нормальном уровне лейкоцитов, анемия — 80 г/л, тромбоцитопения — 50–90 × 10⁹/л, спленомегалия — 17 × 6 см. Поводом для повторных обращений служил анемический синдром, по поводу которого больной неоднократно проводились трансфузии эритроцитов. Специфической терапии не применяли в связи с отсутствием лейкоцитоза и увеличения лимфоузлов, однако из-за нарастающей потребности в трансфузиях эритроцитов в 2006 г. больной была предложена химиотерапия. До начала планируемой химиотерапии, в октябре 2006 г. пациентка была направлена на обследование в клинику ГНЦ РАМН. Наши исследования подтвердили наличие изолированной спленомегалии (18 × 6 см), двухростковой цитопении с гемоглобином 74 г/л и тромбоцитопенией

40 × 10⁹/л, при количестве лейкоцитов 9,5 × 10⁹/л, с лимфоцитозом 90 %. При этом впервые было обращено внимание на «ворсинчатую» морфологию части лимфоцитов и проведены дополнительные исследования. Так, мы обнаружили резко положительную тартрат-устойчивую кислую фосфатазу в 52 % клеток, а иммунофенотипирование выявило, что 70 % лимфоцитов представлены клоном В-лимфоцитов с фенотипом CD19+, CD20++, CD22++, CD5–, CD10–, CD23–, CD43–, CD25+, CD103+, CD11c+, FMC7+, анти-ВКЛ+, что позволило окончательно установить диагноз вариантной формы волосатоклеточного лейкоза. После уточнения диагноза мы провели больной амбулаторно терапию ИФ-α в течение 3 мес. с последующим 1-недельным курсом химиотерапии кладрибином, в результате чего была достигнута полная ремиссия с нормализацией всех показателей гемограммы и размера селезенки. В настоящее время пациентка наблюдается без лечения в течение 2 лет, ремиссия сохраняется.

Анализируя причины диагностической ошибки, едва не повлекшей за собой неверную тактику лечения, становится понятно, что врачей не насторожило отсутствие увеличения лимфоузлов при наличии спленомегалии, а основным источником ошибочного диагноза ХЛЛ стало отсутствие иммунофенотипического исследования лимфоцитов. Следует сказать, что внимательное изучение мазков крови с оценкой морфологии клеток могло бы в самом начале направить мысль гематолога в правильное русло, т. к. «ворсинчатые» лимфоциты присутствовали в крови в достаточном количестве. Мы подчас сталкиваемся с ошибками подобного рода с более драматичными последствиями.

Так, у больной Д.М.А., 39 лет, на основании лимфоцитоза и спленомегалии ранее был ошибочно установлен диагноз лимфосаркомы с поражением селезенки и костного мозга и проведено несколько курсов агрессивной полихимиотерапии. Затем в связи с отсутствием эффекта врачами было запланировано применение высокодозной терапии с ауто-

трансплантацией костного мозга. Исследование морфологии лимфоцитов в мазках крови в сочетании с типичной клинической картиной позволило нам заподозрить, а последующим цитохимическим и фенотипическим анализом — подтвердить диагноз ВКЛ и добиться амбулаторным применением ИФ- α и кладрибина полной ремиссии, которая сохраняется уже 3 года. Необходимо помнить и о том, что возможно сочетание ВКЛ с другим гемобластомом. Среди наших пациентов есть больной с сочетанием ВКЛ и ХЛЛ, пациент с ВКЛ и хроническим миелолейкозом. Только полноценное исследование позволяет во всех подобных случаях установить правильный диагноз и назначить адекватное лечение.

ЛЕЧЕНИЕ

Большинство пациентов попадает в поле зрения гематолога в развернутой фазе болезни, требующей назначения терапии. Среди наших больных только 14 находились под наблюдением без терапии от 1 до 6 лет (медиана 3 года) с последующим назначением лечения в связи с прогрессированием заболевания. Абсолютными показаниями к началу лечения являются выраженная или нарастающая цитопения, симптомная или массивная спленомегалия, присоединение инфекций.⁴⁴

Получали химиотерапию или кортикостероидные препараты до поступления к нам 19 (13 %) пациентов, чаще это были больные с ошибочным диагнозом лимфомы (в основном, при вариантной форме ВКЛ). Эффекта от этих видов лечения не было, лишь у одного больного 40 лет с типичной формой ВКЛ длительное (в течение года) применение винкристина и преднизолона привело к полной ремиссии, продолжавшейся 18 лет, после чего развился рецидив заболевания.

Мы применяли для лечения больных ВКЛ спленэктомию, ИФ- α и кладрибин. Анализ результатов лечения и выводы приведены ниже.

Спленэктомия

Известно, что удаление селезенки приводит к быстрому улучшению гемограммы практически у всех больных, однако у большинства затем вновь возникает симптомная цитопения, требующая лечения.¹⁰ Тем не менее у некоторых пациентов спленэктомия может приводить к исчезновению признаков заболевания на долгие годы и даже десятилетия. Теперь этот метод вытеснен современными эффективными лекарственными средствами, но необходимость в нем иногда сохраняется. В основном, к операции приходится прибегать в тех немногочисленных случаях, когда глубокая цитопения значительно усиливается на фоне лечения препаратами ИФ- α и осложняется рецидивирующими инфекциями и геморрагическим синдромом. В этом случае спленэктомия обуславливает быстрое улучшение показателей крови и позволяет проводить дальнейшую терапию.

При ретроспективном анализе результатов спленэктомии у 30 больных мы обнаружили, что только у 6 (20 %) из них после спленэктомии сохранялась многолетняя стойкая ремиссия длительностью от 10 до 24 лет (медиана 14 лет). Остальным больным после спленэктомии требовалось продолжение лечения. Эффект спленэктомии не зависел от формы ВКЛ и возраста, однако был связан с тем, выполнялась ли спленэктомия в дебюте болезни или при рецидиве и прогрессировании. Стойкая многолетняя ремиссия была достигнута у $\frac{1}{3}$ больных, прооперированных на раннем этапе заболевания в качестве первой линии лечения, в то время как в рецидиве заболевания стойких ремиссий получено не было. Поэтому после удаления селезенки на ранних этапах болезни оправдана выжидательная тактика в течение 2–3 мес. для выяснения необходимости последующей терапии.

Интерферон- α

До внедрения в терапию ВКЛ аналогов пуринов ИФ- α был единственным эффективным лекарственным средством для лечения этого заболевания. Общая эффективность терапии ИФ- α составляет 70–80 %, хотя большинство достигнутых ремиссий — частичные, а курс лечения длительный.^{40,45} Основными побочными эффектами являются гриппоподобный синдром (преимущественно в начале лечения), утомляемость, артралгия и миалгия, аутоиммунные осложнения (миозит, дерматит, гепатит). Многочисленными исследованиями установлено, что оптимальный режим применения ИФ- α при ВКЛ — 3 000 000 ЕД ежедневно или через день, после 6–12 нед. такой терапии у большинства больных наблюдается улучшение картины крови и сокращение размеров селезенки. Ранее полагалось проводить терапию ИФ- α длительно — не менее года, а если полная ремиссия не достигалась, то лечение продолжалось годами. В настоящее время в таком длительном лечении нет необходимости: 1-недельный курс применения кладрибина после короткого курса ИФ- α позволяет в абсолютном большинстве случаев достичь длительной полной ремиссии. Пионерами использования препаратов ИФ- α при ВКЛ в нашей стране стали М. А. Волкова и С. В. Лепков.

Мы применили ИФ- α у 148 пациентов с ВКЛ (109 — с типичной формой заболевания и 39 — с вариантной), при этом 40 из них были молодого возраста. При сравнении эффективности применения ИФ- α при разных вариантах заболевания мы не обнаружили отличий в частоте достигаемых полных (ПР) и частичных ремиссий (ЧР) при типичной и вариантной формах ВКЛ: 25 и 26 % ПР, 63 и 66 % ЧР соответственно. В то же время у больных ВКЛ молодого возраста частота достижения ПР была ниже (19 %), и результатом применения ИФ- α у них достоверно чаще было только улучшение гематологических показателей, не достигающее критериев ремиссии. Большинству пациентов с ВКЛ требовалось проведение постоянной терапии ИФ- α для поддержания ремиссии, т. к. после отмены ИФ- α ремиссия была стойкой только у 10 (10 %) больных с типичной формой ВКЛ и у 2 (5 %) — с вариантной, а сохраняется до настоящего времени лишь у 3 и 1 пациентов соответственно. В связи с этим большинству больных в дальнейшем проводился курс химиотерапии кладрибином.

Кладрибин

С 1990-х годов прошлого века публикуются результаты успешного применения кладрибина в дозе 0,1 мг/кг/сут в виде постоянной внутривенной инфузии в течение последовательных 7 дней.⁴⁶ Позднее было показано, что 0,14 мг/кг/сут 2-часовая инфузия в течение 5 дней также эффективна.⁴⁷ Препарат оказался одинаково успешным как у больных с впервые установленным ВКЛ, так и у пациентов, уже получавших какое-либо лечение (спленэктомия, ИФ- α , пентостатин). Применение этого препарата не сопровождается свойственной цитостатикам токсичностью, в частности не отмечено тошноты и рвоты, алопеции, кардио-, гепато-, нефро- и нейротоксичности, лишь иногда возникает повышение температуры тела без признаков инфекции, связанное с цитолизом. Коррекция дозы препарата необходима только при снижении функции почек. При проведении терапии следует ориентироваться на клиренс креатинина. Основное осложнение лечения кладрибином — миелотоксический эффект, выражающийся длительным агранулоцитозом, и длительная глубокая иммуносупрессия с понижением уровня CD4+ лимфоцитов. Долгосрочное наблюдение за больными ВКЛ после курса терапии кладрибином показало общую 5-летнюю выживаемость более 90 %, с безрецидивной

5-летней выживаемостью около 80 %.⁴⁸ Рецидивы после одного курса кладрибина в течение 5-летнего срока наблюдения составили 20–33 %, а за 10 лет — до 48 %.^{16,48}

С 1995 по 2007 г. мы применили кладрибин у 120 больных ВКЛ (88 — с типичной формой заболевания и 32 — с вариантной), при этом у 36 из них заболевание возникло в молодом возрасте (27–40 лет, медиана 35 лет). Число ПР и ЧР составило соответственно 90 и 10 % при типичном ВКЛ, 86 и 11 % — при вариантной форме болезни. Таким образом, мы не выявили отличий в эффективности применения кладрибина при разных формах ВКЛ. Тем не менее частота развития рецидива после успешного лечения в выделенных группах различалась. Так, несмотря на одинаковую непосредственную эффективность применения кладрибина, частота развития рецидива в группе больных моложе 45 лет оказалась достоверно выше, чем в группе старшего возраста. При сравнении общей и безрецидивной выживаемости у всех пациентов, получавших терапию ИФ- α и кладрибином, мы отметили одинаковую общую, но разную безрецидивную выживаемость (рис. 1).

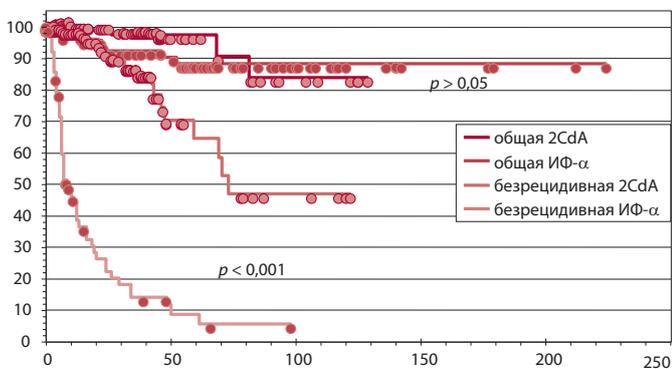


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость больных ВКЛ при терапии интерфероном- α и кладрибином

Как и ожидалось, частота безрецидивной выживаемости на фоне применения кладрибина была значительно выше и почти 50 % больных продолжают находиться в первой ремиссии через 10 лет после завершения одного курса терапии кладрибином.

В своей работе мы применяли кладрибин разных производителей (Леустатин, Ortho Biotech и Janssen Cilag; Биодрибин, «Биотон»; Лейкладин, «Белмедпрепараты»; Веро-кладрибин, «Верофарм»), различий в переносимости и эффективности препаратов нами не отмечено. Препарат отечественного производства веро-кладрибин — аналог кладрибина, изготавливаемый из субстанции зарубежного производства в России. Веро-кладрибин в рамках клинических испытаний мы начали использовать с мая 2005 г. и к декабрю 2007 г. применили у 51 пациента ВКЛ. В этой группе больных было 29 мужчин и 22 женщины в возрасте от 27 до 83 лет (М/Ж = 1,3:1, медиана возраста 52 года). У 10 (20 %) больных была вариантная форма заболевания. У 8 больных был рецидив после предыдущего курса 2-CdA другого производства. Режим применения веро-кладрибина соответствовал одному из общепринятых: один курс внутривенной 2-часовой инфузии в дозе 0,1 мг/кг/сут в течение 7 последовательных дней. Каких-либо отличий в переносимости и эффективности веро-кладрибина по сравнению с использованными ранее аналогами мы не выявили. У всех пациентов был достигнут эффект — нормализация показателей крови с отсутствием лимфоцитоза и ВК в крови, у большинства больных нормализовался размер селезенки, лишь у 5 пациентов сохранялась остаточная незначительная

спленомегалия до 14 × 5 см. Небольшая остаточная инфильтрация в костном мозге через 6–12 мес. после терапии была отмечена у 7 пациентов. ПР была получена у 80 % больных, а ЧР — у 20 %. К апрелю 2009 г. рецидивы возникли у 7 (14 %) получавших веро-кладрибин, при этом у 5 пациентов в ремиссии было остаточное вовлечение костного мозга, а у 3 — остаточная спленомегалия. Таким образом, веро-кладрибин, по нашему опыту, является высокоэффективным лекарственным средством, соответствующим по эффективности и переносимости зарубежным препаратам 2-CdA, что делает его необходимым компонентом лечения у всех больных ВКЛ. В настоящее время веро-кладрибин — единственный зарегистрированный в нашей стране аналог пурина, эффективный в лечении ВКЛ.

Лечение вариантной формы ВКЛ

При анализе эффективности лечения вариантной формы ВКЛ нами не было выявлено существенных отличий результатов по сравнению с типичной формой заболевания, как это указывается в зарубежных источниках (табл. 4). Так, по нашим данным, терапия ИФ- α была эффективной у 92 % больных с вариантной формой ВКЛ, а кладрибином — у 97 %.

Таблица 4. Сравнение литературных и собственных данных эффективности лечения при вариантной форме ВКЛ

Вид лечения	Данные литературы (E. Matutes, 2003 г., n = 52)			Собственные данные (2007 г., n = 42)			
	n	ЧР	б/эф	n	ПР	ЧР	б/эф
Спленэктомия	19	13 (74 %)	4 (22 %)	11	3 (27 %)	6 (55 %)	2 (18 %)
α -интерферон	14	2 (14 %)	12 (86 %)	35	9 (26 %)	23 (66 %)	3 (8 %)
Пентостатин	15	8 (54 %)	7 (46 %)	НО	НО	НО	НО
Кладрибин	8	4 (50 %)	4 (50 %)	28	24 (86 %)	3 (11 %)	1 (3 %)
Флударабин	3	1 (33 %)	2 (66 %)	НО	НО	НО	НО

НО — не оценивали; б/эф — без эффекта.

Из данных табл. 4 видно, что в отличие от данных самого представительного исследования по эффективности лечения вариантной формы ВКЛ мы не обнаружили худших результатов при спленэктомии, применении ИФ- α и кладрибина, и поэтому у нас отсутствовала необходимость попыток применения других аналогов пуринов — пентостатина и флударабина. По всей видимости, отсутствие кардинальных отличий в результатах лечения вариантной и типичной форм ВКЛ в нашем исследовании прямо связано с отсутствием существенных различий фенотипа этих двух форм в нашей популяции пациентов.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Осложнения спленэктомии мы наблюдали редко, в основном это были ранние послеоперационные осложнения: образование гематомы в ложе селезенки, реактивный панкреатит, пневмония. Все указанные осложнения не носили тяжелого характера и были купированы назначением антибактериальной терапии. Послеоперационной летальности нами не отмечено.

Основным, но ожидаемым осложнением у больных, получавших терапию ИФ- α , явился гриппоподобный синдром — у 90 % больных. В ряде случаев отмечали появление кожных высыпаний (изредка в виде узловой эритемы с лихорадкой, протеинурией), суставной синдром, мышечную боль (иногда с развитием иммунокомплексного индуративного миеозита). Лишь у 4 % больных осложнения терапии ИФ- α были тяжелыми, требующими отмены препарата и применения кортикостероидных гормонов, плазмафереза.

Кладрибин в отличие от многих применяемых гематологами цитостатиков в дозе 0,1 мг/кг/сут в течение 7 дней или 0,14 мг/кг/сут в течение 5 дней нетоксичен. Единственным осложнением лечения является глубокий и длительный агранулоцитоз. Однако с увеличением опыта применения кладрибина мы обнаружили, что при предварительном введении ИФ- α агранулоцитоз не развивается или бывает очень короток. Аналогично D. Catovsky предложил применять препараты ИФ- α до назначения пентостатина.⁴⁹ В связи с полученным опытом мы давно перестали использовать кладрибин в качестве первой линии терапии, а обязательно применяем в качестве первого этапа лечения курс ИФ- α длительностью 3–4 мес. Критерием возможности перехода к терапии кладрибином без риска последующего агранулоцитоза мы считаем снижение лимфоцитоза в крови до 50–55 %. Такая последовательность лечения позволяет постепенно снизить объем поражения в костном мозге и селезенке с параллельным приростом клеток нормального гемопоэза, в результате чего в большинстве случаев можно избежать развития агранулоцитоза и риска тяжелых воспалительно-инфекционных осложнений у этих больных.^{3,50} По данным литературы, инфекционные осложнения после применения кладрибина составляют до 25 %, в т. ч. тяжелые, угрожающие жизни — 6 %, со смертностью от осложнений около 1,5 %. Мы, используя такой двухэтапный подход к лечению ВКЛ, наблюдали инфекционные осложнения только у 2,5 % больных. Эти осложнения носили нетяжелый характер и были купированы стандартной антибактериальной терапией в короткие сроки. Летальность от осложнений химиотерапии отсутствовала, ростовые факторы не применялись. Таким эмпирическим образом мы отработали оптимальный, на наш взгляд, протокол лечения ВКЛ, который применяем у всех больных:

I этап: ИФ- α 3 000 000 ЕД подкожно через день 3–4 мес.

II этап: кладрибин 0,1 мг/кг/сут 2-часовая в/в инфузия 7 последовательных дней.

РЕЦИДИВЫ: ЧАСТОТА, РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ, ПОДХОДЫ К УДЛИНЕНИЮ РЕМИССИИ

Мы выявили рецидив у 21 (18 %) из 120 больных ВКЛ, получивших терапию кладрибином, в срок от 1,3 до 6 лет (медиана 3,5 года). Это сопоставимо с мировыми результатами, где частота развития рецидива при ВКЛ после одного курса кладрибина составляет от 26 % с медианой наблюдения 4,8 года до 39–48 % с медианой наблюдения 8,5 и 10 лет.^{16,51} Предполагали, что у больных с минимальной остаточной болезнью в костном мозге рецидив заболевания возникает чаще, однако большинство исследователей считают, что при использовании молекулярно-биологических методов исследования у всех пациентов в полной ремиссии можно обнаружить признаки остаточной специфической инфильтрации костного мозга.^{52–54} Таким образом, нет четкой корреляции наличия минимальной остаточной болезни с частотой развития рецидива, однако выявляемая обычными гистологическими методами остаточная инфильтрация в костном мозге может быть причиной укорочения ремиссии.⁵⁵ В нашей популяции больных рецидив ВКЛ после лечения кладрибином возник у 17 пациентов с типичной формой заболевания и у 4 — с вариантной. Таким образом, нами не отмечено более частого развития рецидива при вариантной форме ВКЛ. Всего рецидивы были отмечены у 17 (20 %) из 88 больных с типичным ВКЛ и у 4 (13 %) из 32 — с вариантным. Соотношение мужчин и женщин среди больных с рецидивом заболевания соответствовало таковому у боль-

ных ВКЛ и составило 2:1. Также не было отмечено связи рецидива с полной достигнутой ремиссии: у 16 (76 %) из 21 пациента с рецидивом исходно была достигнута ПР и только у 5 (24 %) — ЧР.

В то же время мы обратили внимание на взаимосвязь рецидивов и возраста к моменту возникновения заболевания: среди пациентов молодого возраста рецидивы возникли у 11 (34 %) из 32 остающихся под наблюдением больных, в то время как в группе старшего возраста рецидив был зарегистрирован только у 10 (12 %) из 84 пациентов ($p < 0,005$). При среднем возрасте больных с рецидивом 42 года (диапазон от 27 до 72 лет) только 2 больных (54 и 72 года) оказались старше 50 лет, средний же возраст остальных 19 пациентов составил 39 лет (диапазон 27–47 лет). При этом 11 (50 %) из 21 больного с рецидивом были моложе 40 лет, а 6 из 8 больных с ранним (менее 2 лет ремиссии) рецидивом были моложе 45 лет (рис. 2).

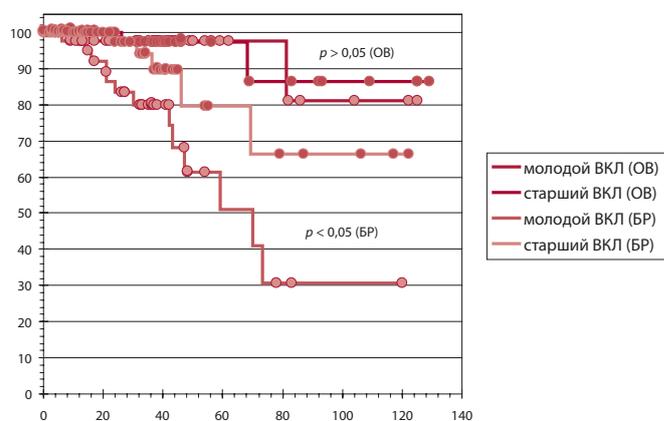


Рис. 2. Общая (ОВ) и безрецидивная (БР) выживаемость после терапии кладрибином в зависимости от возраста больного (старше или моложе 45 лет) на момент выявления ВКЛ

С чем связан повышенный риск развития рецидива в молодом возрасте, пока неясно. Во всяком случае, корреляции частоты рецидивов с особенностями фенотипа ВК у больных молодого возраста нами не отмечено. Так, хотя aberrантный фенотип с экспрессией CD10 или CD23 выявлялся в нашем исследовании чаще в молодом возрасте (25 % случаев), рецидив отмечен пока только у двух молодых больных с aberrацией фенотипа (CD10+).

Таким образом, несмотря на высокую эффективность терапии кладрибином у больных ВКЛ молодого возраста (такую же, как и в старшей возрастной группе), у них повышен риск рецидива заболевания. В связи с этим для данной группы больных, видимо, необходима дополнительная терапия для продления ремиссии. С учетом медленного развития заболевания, при котором от возникновения лейкоза до момента установления диагноза, как правило, проходит несколько лет, возрастной планкой «молодого возраста», по-видимому, следует считать 45 лет на момент выявления ВКЛ.

В настоящее время в терапию лимфопролиферативных заболеваний включаются (или апробируются) моноклональные антитела и иммунотоксины. В частности, есть данные об эффективности различных режимов использования моноклонального антитела анти-CD20 (ритуксимаб) при рецидиве ВКЛ или резистентности к стандартной терапии аналогами пуринов. Предпринимаются и попытки удлинения ремиссии эрадикацией минимальной остаточной болезни с помощью ритуксимаба, тем не менее окончательно оптимальный режим его применения не установлен.^{19,21} Учитывая собственные результаты и данные литературы, мы считаем целесообразным у больных молодого возраста после курса

химиотерапии кладрибином проводить поддерживающий (продолжающий ремиссию) курс терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 1 раз в месяц, всего 4 введения. В настоящее время мы начали применение ритуксимаба после завершения стандартного курса лечения ИФ- α и кладрибином у 7 больных ВКЛ молодого возраста (2 — первичных, 5 — после рецидива); результаты будут ясны при дальнейшем анализе продолжительности ремиссии и частоте рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование методов диагностики и лечения изменило прогноз многих ранее «некурабельных» лейкозов; так, и ВКЛ в настоящее время перешел в разряд «благоприятных болезней» в связи с возможностью достижения длительных ремиссий, не требующих поддерживающей терапии. При современном лечении медиана выживания в большинстве исследований не достигнута к 10-летнему периоду. Поэтому исключительно важна четкая диагностика болезни: ВКЛ необходимо дифференцировать со всеми заболеваниями, протекающими с цитопенией и спленомегалией, и учитывать возможность отсутствия лейкопении (вариантная форма болезни). Для достоверного диагноза кроме миелограммы необходимо всегда исследовать трепанобиоптат, обязательно проводить иммунофенотипирование лимфоцитов крови или костного мозга, выявлять тартрат-устойчивую кислую фосфатазу в лимфоцитах, определять наличие моноклональной секретиции.

Самой частой причиной летальности при ВКЛ являются инфекции, встречающиеся в 50 % случаев. Поэтому к любому эпизоду воспалительных осложнений у больных ВКЛ следует относиться как к угрожающему жизни и своевременно проводить активную антибактериальную терапию. В качестве возбудителей помимо банальной микрофлоры у этих пациентов чаще, чем в популяции, встречаются *Legionella*, *Mycobacterium kansasii*, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus* и *Toxoplasma*. Следует учесть, что в условиях моноцитопении гранулемы при микобактериальных и грибковых инфекциях образуются хуже, поэтому эти инфекции необходимо подозревать даже при отсутствии гранулем. В случае сочетания ВКЛ и туберкулеза следует проводить лечение обоих заболеваний одновременно.

В лечении ВКЛ в настоящее время спленэктомия уступила свое место в первой линии, но сохраняет свое значение для ряда пациентов как диагностическая процедура, при разрыве селезенки, глубокой тромбоцитопении, при рефрактерности к лекарственной терапии. Критерии, по которым предпочтительнее спленэктомия или лекарственная терапия при массивной спленомегалии, не установлены и зависят от предпочтений клинициста. Одним из преимуществ удаления селезенки является быстрая, в течение 1–2 сут коррекция цитопении, что уменьшает риск соответствующих осложнений и улучшает условия проведения лекарственной терапии. Тем не менее риск хирургического вмешательства, хоть и небольшой, существует.

ИФ- α — высокоэффективный препарат для лечения ВКЛ, но большинство вызванных им ремиссий частичные, курс лечения должен быть длительным, почти всегда необходима пожизненная поддерживающая терапия. У части больных прием препарата вынужденно прекращают из-за развития побочных эффектов. С появлением в клинической практике препаратов новой группы — аналогов пуринов (пентостатин и кладрибин), дающих гораздо больший процент ПР при коротком курсе лечения, ИФ- α в зарубежной практике стал использоваться очень ограниченно, при не-

возможности применить аналоги пуринов или при их неэффективности. Мы считаем, что ИФ- α необходимо применять в качестве первого этапа терапии в течение 3–4 мес. у всех больных для исчезновения риска агранулоцитоза при последующем лечении аналогом пурина. При развитии рецидива заболевания повторный курс химиотерапии кладрибином или пентостатином вновь бывает эффективен у большинства больных.

Хотя заболевание в основном возникает у лиц пожилого возраста, около 25 % всех случаев ВКЛ в нашей популяции регистрируются в возрасте моложе 45 лет. ВКЛ у больных молодого возраста по сравнению со старшей возрастной группой характеризуется большим преобладанием лиц мужского пола, большей частотой вариантной формы ВКЛ, большей частотой увеличения лимфоузлов, обычной частотой и выраженностью спленомегалии, большей частотой инфекционно-воспалительных осложнений. Эффективность лечения при применении стандартной терапии препаратами ИФ- α и кладрибином у больных ВКЛ молодого возраста высокая, однако отмечена повышенная частота развития рецидива и меньшая продолжительность ремиссии, что требует дальнейшего совершенствования схемы лечения с включением моноклональных антител для этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouroncle B., Wiseman B., Doan C. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 1958; 13: 609–30.
2. Catovsky D., Pettit J., Galton D. et al. Leukaemic reticuloendotheliosis («hairy» cell leukaemia): A distinct clinico-pathological entity. Br. J. Haematol. 1974; 26: 9–27.
3. Воробьев А. И. (ред.) Руководство по гематологии, 3-е изд. М.: Нью-диамед, 2003; 69–82.
4. Волкова М. А. Волосатоклеточный лейкоз. В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей, 2-е изд. М. А. Волкова (ред.). М.: Медицина, 2007; 396–410.
5. Golomb H., Catovsky D., Golde D. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. Ann. Intern. Med. 1978; 81: 677–83.
6. Robbins B., Ellison D., Spinosa J. et al. Diagnostic application of two-color flow cytometry in 161 cases of hairy cell leukemia. Blood 1993; 82: 1277–87.
7. Matutes E., Wotherspoon A., Catovsky D. The variant form of hairy-cell leukaemia. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2003; 16(1): 41–56.
8. Magee M., Mckenzie S., Filippa D. et al. Hairy cell leukemia: durability of response to splenectomy in 26 patients and treatment of relapse with androgens in six patients. Cancer 1985; 56: 2557–62.
9. Saven A., Piro L. Treatment of hairy cell leukemia. Blood 1992; 79: 1111–20.
10. Zakarija A., Peterson L., Tallman M. Splenectomy and treatments of historical interest. Best Pract. Res. 2003; 16: 57–68.
11. Quesada J., Reuben J., Manning J. et al. Alpha interferon for the induction of remission in hairy cell leukemia. New Engl. J. Med. 1984; 310: 15–8.
12. Thompson J. Past and present role of interferon in hairy cell leukemia. In: Advances in Blood Disorders Series. M. S. Tallman, A. Poolliack (eds.). Harwood Academic Publishers, 2000; 5: 127–39.
13. Rai K., Davey F., Peterson B. et al. Recombinant α -2b interferon in therapy of previously untreated hairy cell leukemia long-term follow-up results of study by Cancer and Leukemia Group B. Leukemia 1995; 9: 116–20.
14. Kraut E., Grever M., Bouroncle B. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with 2-deoxycoformycin. Blood 1994; 84: 4061–6.
15. Tallman M., Hakimian D., Hoffman M. et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. In: Advances in Blood Disorders Series. M. S. Tallman, A. Poolliack (eds.). Harwood Academic Publishers, 2000; 5: 171–9.
16. Else M., Ruchlemer R., Osuji N. et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12,5 years. Cancer 2005; 104: 2442–8.
17. Konwalinka G., Schirmer M., Hilbe W. et al. Minimal residual in hairy cell leukemia after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Blood Cells Mol. Dis. 1995; 21: 142–51.
18. Saven A., Burian C., Koziol J., Piro L. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998; 92: 1918–26.
19. Thomas D., O'Brien S., Bueso-Ramos C. et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood 2003; 102: 3906–11.
20. Kreitman R. J. Immunobiological treatments of hairy-cell leukaemia. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2003; 16(1): 117–33.

21. Cervetti G., Galimberti S., Andreazzoli F. et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukemia: extended follow up. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 296–8.
22. Golomb H. Hairy cell leukemia: treatment successes in the past 25 years. *J. Clin. Oncol.* 2008; 16: 2607–9.
23. Ахмедов А. Г. Клинические особенности, кроветворение и иммунитет при волосатоклеточном лейкозе: Дис. ... канд. мед. наук. М.: ЦОЛИПК, 1985.
24. Лепков С. В. Клиника, диагностика и лечение волосатоклеточного лейкоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.
25. Catovsky D. Hairy cell Leukemia and prolymphocytic leukemia. *Clin. Hematol.* 1977; 6: 245–296.
26. Flandrin G., Sigaux F., Sebahoun G., Boufette P. Hairy cell leukemia: Clinical presentation and follow-up of 211 patients. *Sem. Oncol.* 1984; 11(Suppl. 2): 458–71.
27. Воробьев А. И., Кременецкая А. М. (ред.) Атлас «Опухоли лимфатической системы». М.: Ньюдиамед, 2007; 92–7.
28. Golomb H. Hairy cell leukemia. An unusual lymphoproliferative disease: A study of 24 patients. *Cancer* 1978; 42: 946.
29. Katayama I., Finkel H. Leukemic reticuloendotheliosis. A clinicopathologic study with review of the literature. *Am. J. Med.* 1974; 57: 115–25.
30. Hakimian D., Tallman M., Hogan D. et al. Prospective evaluation of internal adenopathy in a cohort of 43 patients with hairy cell leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 268–72.
31. Mercieca J., Matutes E., Moskovic E. et al. Massive abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia: A report of 12 cases. *Br. J. Haematol.* 1992; 82: 547.
32. Golomb H., Hadad L. Infectious complications in 127 patients with hairy cell leukemia. *Am. J. Hematol.* 1984; 16: 393–401.
33. Siegal F., Shodell M., Shah K. et al. Impaired interferon alpha response in hairy cell leukemia is corrected by therapy with 2-chloro-2'-deoxyadenosine: Implications for susceptibility to opportunistic infections. *Leukemia* 1994; 8: 1474–9.
34. Nielsen H., Bangsborg J., Rechnitzer C. et al. Defective monocyte function in Legionnaires' disease complicating hairy cell leukaemia. *Acta Med. Scand.* 1986; 220: 381–3.
35. Cawley J., Burns G., Bevan A. et al. Typical hairy cell leukaemia with IgG paraproteinaemia. *Br. J. Haematol.* 1979; 43: 215–21.
36. Hansen D., Robbins B., Bylund D. et al. Identification of monoclonal immunoglobulins and quantitative immunoglobulin abnormalities in hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 102: 580–5.
37. Newell D., Sattar M., Hannam Harris A. Hairy cell leukemia occurring with an unrelated paraproteinaemia. *Scand. J. Haematol.* 1982; 28: 441–50.
38. Cawley J., Burns G., Hayhoe R. A chronic lymphoproliferative disorder with distinctive features: A distinct variant of hairy cell leukaemia. *Leuk. Res.* 1980; 4: 547–59.
39. Matutes E., Wotherspoon A., Catovsky D. The variant form of hairy-cell leukaemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2003; 16(1): 41–56.
40. Thompson J., Fefer A. Interferon in the treatment of hairy cell leukemia. *Cancer* 1987; 59: 605–9.
41. Machii T., Tokumine Y., Inoue R., Kitani T. A unique variant of hairy cell leukemia in Japan. *Jpn. J. Med.* 1990; 29: 379–83.
42. Machii T., Tokumine Y., Inoue R., Kitani T. Predominance of a distinct subtype of hairy cell leukemia in Japan. *Leukemia* 1993; 7: 181–6.
43. Machii T., Yamaguchi M., Inoue R. et al. Polyclonal B cell lymphocytosis with features resembling hairy cell leukemia Japanese variant. *Blood* 1997; 89: 2008–14.
44. Golomb H. The treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 1987; 69: 979–83.
45. Golomb H., Ratain M., Fefer A. et al. Randomized study of the duration of treatment with interferon alpha-2b in patients with hairy cell leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1988; 80: 369–73.
46. Piro L., Carrera C., Carson D., Beutler E. Lasting remissions in hairy cell leukemia induced by a single dose of 2-chlorodeoxyadenosine. *New Engl. J. Med.* 1990; 322: 1117–21.
47. Saven A., Cheung W., Smith I. et al. Pharmacokinetic study of oral and bolus intravenous 2-chlorodeoxyadenosine in patients with malignancy. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 978–83.
48. Cheson B., Sorensen J., Vena D. et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: A report of 979 patients. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3007–15.
49. Catovsky D., Matutes E., Talavera J. et al. Long term results with 2'-deoxycoformycin in hairy cell leukemia. *Leuk. Lymph.* 1994; 14: 109–13.
50. Аль-Ради Л. С., Пивник А. В., Меликян А. Л. и др. Применение леуостатина (2-хлордеоксиаденозина) в лечении волосатоклеточного лейкоза. *Нов. лек. препараты* 1998; 10: 12–21.
51. Tallman M., Hakimian D., Rademaker A. et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood* 1996; 88: 1954–9.
52. Ellison D., Sharpe R., Robbins B. et al. Immunomorphologic analysis of bone marrow biopsies after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. *Blood* 1994; 84: 4310–5.
53. Hakimian D., Tallman M., Kiley C., Peterson L. Detection of minimal residual disease by immunostaining of bone marrow biopsies after 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. *Blood* 1993; 82: 1978–802.
54. Tallman M., Hakimian D., Kopecky K. et al. Minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia in complete remission treated with 2-chlorodeoxyadenosine or 2-deoxycoformycin and prediction of early relapse. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 1665–70.
55. Wheaton S., Tallman M., Hakimian D., Peterson L. Minimal residual disease may predict bone marrow relapse in patients with hairy cell leukemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood* 1996; 87: 1556–60.