

# СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.155.392.2-036.1(470.53-25)

## ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Г.Д. Бабушкина<sup>1</sup>, Н.В. Кирьянова<sup>1\*</sup>, М.Е. Голубева<sup>2</sup>, Н.И. Попова<sup>1</sup>, Е.Н. Бородина<sup>1</sup>,  
Л.В. Михайловская<sup>1</sup>, А.А. Шутылев<sup>3</sup>, Г.В. Фирсова<sup>2</sup>, И.П. Шеина<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Клиническая медико-санитарная часть № 1, г. Пермь,

<sup>3</sup>Городская клиническая поликлиника № 5, Городской консультативно-диагностический гематологический центр, г. Пермь, Россия

## HAIRY CELL LEUKEMIA. CLINICAL OBSERVATION

*G.D. Babushkina<sup>1</sup>, N.V. Kiryanova<sup>1\*</sup>, M.E. Golubeva<sup>2</sup>, N.I. Popova<sup>1</sup>, E.N. Borodina<sup>1</sup>,  
L.V. Mikhailovskaya<sup>1</sup>, A.A. Shutylev<sup>3</sup>, G.V. Firsova<sup>2</sup>, I.P. Sheina<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after E.A. Wagner,

<sup>2</sup>Clinical Hospital № 1, Perm,

<sup>3</sup>City Clinical Polyclinic № 5, City Advisory and Diagnostic Hematological Center, Perm, Russian Federation

---

Волосатоклеточный лейкоз может развиваться на фоне первичного поражения селезенки (лимфобластная метаплазия селезенки) с лейкоемизацией; спленэктомия и химиотерапия в сдерживающих дозах могут быть эффективными и способствовать длительной ремиссии.

**Ключевые слова.** Волосатоклеточный лейкоз, лимфобластома селезенки с лейкоемизацией, спленэктомия.

Hairy cell leukemia can develop against the background of primary damage of the spleen (splenic lymphoblastic metaplasia) with leukemization; splenectomy and chemotherapy in the suppressing doses can be effective and contribute to long remission.

**Key words.** Hairy cell leukemia, splenic lymphoblastoma with leukemization, splenectomy.

---

© Бабушкина Г.Д., Кирьянова Н.В., Голубева М.Е., Попова Н.И., Бородина Е.Н., Михайловская Л.В., Шутылев А.А., Фирсова Г.В., Шеина И.П., 2016

тел.: 8 902 799 98 06

e-mail: nwk\_08@mail.ru

[Бабушкина Г.Д. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 с курсом физиотерапии факультета дополнительного профессионального образования; Кирьянова Н.В. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования; Голубева М.Е. – заведующая отделением гематологии клинической медико-санитарной части № 1; Попова Н.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 с курсом физиотерапии факультета дополнительного профессионального образования; Бородина Е.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 с курсом физиотерапии факультета дополнительного профессионального образования; Михайловская Л.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 с курсом физиотерапии факультета дополнительного профессионального образования; Шутылев А.А. – гематолог; Шеина И.П. – гематолог].

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкий вариант хронического В-лимфопролиферативного заболевания, протекающего с поражением костного мозга, селезенки, панцитопенией периферической крови. Как нозологическая форма выделен в 1958 г. на основании морфологии опухолевых клеток, имеющих отростчатую цитоплазму. В дальнейшем был установлен также иммунофенотип ВКЛ. Опухолевые клетки при ВКЛ имеют общие В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79- $\alpha$ , но не CD79- $\beta$ ); для ВКЛ характерна сильная экспрессия антигенов CD11c и CD25, CD24/+, IgM+, FMC7+, CD103+, MC2+ (последний – активационный антиген, ассоциированный с ВКЛ) [1]. При ВКЛ экспрессия CD10 и CD23 отсутствует. Б.Г. Городецкий и соавт. [4] рекомендуют для диагностики иммунофенотипических маркеров ВКЛ метод проточной цитометрии. Авторы выявили этим методом у всех больных ВКЛ высокую экспрессию LA/R-1 на опухолевых клетках В-лимфоцитов, а экспрессия CD103, CD11- $\alpha$ , CD25 была вариабельной. Специфических цитогенетических изменений, свойственных ВКЛ, пока не найдено. Но в длинном плече 5-й пары хромосом часто находят неспецифические нарушения. ВКЛ относят к редким заболеваниям; среди всех вариантов лейкозов его частота составляет 2 %. Описаны случаи трансформации хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) в ВКЛ и случаи их сочетания.

Аль-Ради и соавт. [2] приводят собственное наблюдение: в начале заболевания диагностирован ХЛЛ по данным клинико-лабораторного и иммунофенотипического исследования; в дальнейшем выявлен иммунофенотип ВКЛ и морфологические изменения лимфоцитов: ворсинчатая цитоплазма в клетках лимфоидного ряда периферической крови и костного мозга. Наблюдаются случаи заболевания ВКЛ у молодых людей. Так, Аль-Ради и соавт. [3] приводят собственные данные: у 26 % ВКЛ диагностирован

в возрасте от 17 до 46 лет, соотношение мужчины : женщины составило 2,2 : 1,0. Спленомегалия имела место у 98 %, увеличение лимфоузлов – у 30 %. Авторы считают, что у молодых людей, больных ВКЛ, повышен риск развития рецидивов после курсов лечения кладрибином, поэтому рекомендуют пролонгированные курсы ретуксимабом в дозе 375 мг/кг массы тела внутривенно, 4 введения. Лечение ВКЛ проводится согласно стандарту медицинской помощи больным ВКЛ [5]. Применяется интерферон- $\alpha$ , который дает полную ремиссию у 5–10 %, частичную – у 70 %, выживаемость при этом составляет 3–6 лет у 83 %, безрецидивное течение – у 28 %. Вторая группа препаратов – аналоги пуринов, среди них препаратом выбора считается кладрибин с 10-летней выживаемостью у 50 %, а общая продолжительность жизни становится сопоставимой с общей продолжительностью жизни в популяции.

При резистентной форме ВКЛ и его рецидивах применяется препарат вемурафениб [6]. У молодых больных ВКЛ эффективен кладрибин в 97 %, но длительность ремиссии – всего 1–2 года [3]. Первая линия лечения – спленэктомия + интерферон- $\alpha$ , вторая – аналоги пуринов. Лечение рецидивов ВКЛ: если первой линией была спленэктомия + интерферон- $\alpha$ , то на втором этапе – кладрибин; после лечения аналогами пуринов – ретуксимаб.

Под наблюдением врачей гематологического отделения КМСЧ № 1 г. Перми и Пермского городского консультативно-диагностического центра ГБУЗ ПК ГКП № 5 находятся 17 больных ВКЛ, их них 6 женщин, 11 мужчин (соотношение 1,8 : 1,0). Средний возраст мужчин – 52,2 года, женщин – 52,1 года. Общее количество больных разными формами лейкозов составляет 964, среди них ВКЛ – всего 1,7 %. Больных хроническим лимфолейкозом – 259 чел., среди них больных ВКЛ – 6,5%. Профвредности имели место у четырех больных ВКЛ: двое –

водители, у одной больной контакт с хлором, одна больная работает газоэлектросварщицей. Сопутствующие болезни: гепатит А – у одного больного, у четырех – гипертоническая болезнь, у одного больного – цитомегаловирусная инфекция, не требующая лечения, у одного больного – сахарный диабет II типа, у одного больного – хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия, требующая проведения гемодиализа. У одной больной в семейном анамнезе рак легкого у отца (заболела ВКЛ в возрасте 38 лет). У одной больной дед страдал лейкозом (ВКЛ диагностирован у нее в возрасте 28 лет). У одного больного 79 лет ВКЛ сочетается с раком левой почки и злокачественной опухолью простаты. В молодом возрасте (от 23 до 45 лет) ВКЛ диагностирован в 6 случаях (35,2 %): у трех женщин и трех мужчин (по 17,6 %).

Приводим собственное клиническое наблюдение. Больной П., 1966 года рождения, находился на стационарном лечении в отделении гематологии городской клинической больницы № 2 г. Перми с диагнозом «лимфобластная лимфома селезенки с лейкокемизацией». Метастатическая анемия, тромбоцитопения средней степени тяжести без геморрагического синдрома. Язвенная болезнь желудка в стадии рубцевания. Из анамнеза: 20 декабря 1995 г. – желудочное кровотечение, с 1.01.1996 по 18.01.1996 г. проходил стационарное лечение в МСЧ № 4 с диагнозом: «язвенная болезнь желудка, осложненная кровотечением». При обследовании было выявлено увеличение размеров селезенки, в общем анализе крови – лимфоцитоз 80 %. Кровотечение остановлено, больной переведен в гематологическое отделение ГKB № 2. В миелограмме от 12.01.1996 г.: – лимфоцитов 45 %, в пунктате селезенки лимфоцитов 91,5 %, из них 31,5 % – лимфобласты. Установлен диагноз лимфобластомы селезенки с лейкокемизацией.

Проведен курс сдерживающей терапии циклофосфаном в общей дозе 2 г, преднизолоном (60 мг/сут внутримышечно и внутривенно) на фоне солкосерила, циметидина, альмагеля внутрь. Лечение перенес хорошо, размеры селезенки уменьшились на 1 см. Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение гематолога, рекомендовано через месяц курсовое лечение в гематологическом отделении. Повторная госпитализация – с 19.04.1996 по 4.04.1996 г., решено провести спленэктомию, так как сохранялись противопоказания для химиотерапии (язвенная болезнь). С 8.04.1996 по 8.05.1996 г. проходил лечение в хирургическом отделении: проведены спленэктомия с релапаротомией, остановка кровотечения, ушивание раны. Гистологическое исследование селезенки от 16.04.1996 г. № 1525, заключение: диффузная лимфобластная инфильтрация селезенки. Миелограмма от 27.05.1996: лимфоцитов – 67,8 %, лимфобластов – 4,8 %. В июле 1996 г. – лечение амбулаторно хлорбутином (по 28 мг каждые 4 дня) без преднизолона.

Следующее лечение в отделении гематологии – с 7.07.1997 по 30.07.1997 г. Стернальная пункция проводилась 8.07.1997, результат: лимфоцитов – 74,5 %, выявлена ворсинчатость цитоплазмы лимфоцитов костного мозга и периферической крови. Предположен волосатоклеточный лейкоз. В 2001 г. в миелограмме от 24.05.2001 г. отмечено снижение клеточности костного мозга, на этом фоне лимфоидная гиперплазия 49 %, из них 48 % составили зрелые клетки, имело место ворсинчатое строение цитоплазмы. Расширен эритроидный росток со смешанным типом кроветворения. С учетом аналогичных изменений лимфоцитов в миелограмме 1997 г. диагноз был изменен: «хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный вариант, субкомпенсация». Спленэктомия (1996). Вторичная анемия легкой степени с элементами дефицита ви-

тамина В<sub>12</sub>. Хронический цитотоксический гепатит с минимальной степенью активности. Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь желудка, ремиссия. Хронический гастрит вне обострения. Биохимический анализ крови от 25.05.2001: общий белок – 69,8 г/л, глюкоза – 4,4 ммоль/л, АСТ – 16,4 ммоль/л, АЛТ – 10,5 ммоль/л, креатинин – 57,5 ммоль/л, ЛДГ – 808 ммоль/л (при повторном исследовании через неде-

лю – 276 ммоль/л), тимоловая проба – 3,5 ед., сулемовая проба – 93 %.

Диагноз ВКЛ установлен в 2001 г. на основании типичных для него морфологических изменений по типу отростчатой цитоплазмы лимфоцитов. Иммунофенотипирование стало возможным с 2007 г. согласно стандартам обследования больного ВКЛ.

В таблице приведены данные общего анализа крови в динамике.

**Изменения общего анализа крови больного П. в динамике**

Год	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	Тромбоциты, 10 <sup>12</sup> /л	Лейкоциты, 10 <sup>12</sup> /л	Эозинофилы, %	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Пролимфоциты, %	Моноциты, %	Лимфобласты	СОЭ	Изменения клеток крови
1996	120	3,6	85	11	–	2	18	71	7	–	2	45	
1997	106	–	180	5	–	2	12	85	–	–	1	21	**
1998	100	3,5	140	2,5	–	1	12	85	2	–	–	60	
1999	125	4,1	70	9,5	2	0	1	96	1	–	–	23	***
2000	135	4,3	175	3,0	2	5	32	59	2	–	3	14	****
2001	120	4,1	150	2,0	1	7	62	28	1	–	1	38	*****
2002	115	4,08	190	4,8	1	2	75	21	1	–	–	53	
2003	140	4,4	170	7,0	–	–	52	48	–	–	–	19	
2004	156	5,0	185	5,9	1	6	57	36	–	–	–	33	
2005	156	5,2	220	3,4	1	–	49	47	3	–	–	31	
2006	135	4,03	100	3,5	–	8	32	59	1	–	–	14	
2007	133	4,5	200	3,0	4	1	55	35	5	–	–	42	
2016	152	5,5	244	10,2	4	–	58	30	–	–	8	5	

Примечание: \*\* – ворсинчатость цитоплазмы лимфоцитов;

\*\*\* – тельца Жолли в эритроцитах, макроцитоз эритроцитов;

\*\*\*\* – тельца Жолли, оксифильные нормобласты – 20 на 100 лейкоцитов;

\*\*\*\*\* – ворсинчатая цитоплазма лимфоцитов.

С 2007 до 2016 г. больной не обращался к гематологу несмотря на рекомендации регулярно посещать врача и контролировать показатели крови. 15.02.2016 г. был вызван к гематологу (по телефону) на осмотр. При явке жаловался на умеренную ночную потливость, боли в ногах при ходьбе на 100 метров. Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски; признаков наочно-геморрагического синдрома нет. Перифери-

ческие лимфатические узлы (шейные и подмышечные) единичные, не более 1 см в диаметре. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца: сохранена физиологическая акцентуация, ритм правильный, частота сердечных сокращений 72 в минуту. Живот безболезненный, печень выступает на 1 см по среднеключичной линии. Рубец после спленэктомии. Рекомендованы наблюдение без специфического лечения, консультация ангиохирурга (подозрение на патоло-

гию сосудов нижних конечностей), осмотр гематологом через 6 месяцев.

Таким образом, у наблюдаемого больного заболевание системы крови было выявлено в возрасте 30 лет, когда обнаружена спленомегалия, в пунктате селезенки – лимфобластная метаплазия. В общем анализе крови и миелограмме – лимфоцитоз; на этом этапе заболевание было расценено как лимфобластная метаплазия селезенки с лейкемизацией. В 1996 г. – спленэктомия; в цитограмме селезенки выявлена диффузная лимфобластная инфильтрация. В 1997 г. в клетках лимфоидного ряда впервые обнаружена ворсинчатость цитоплазмы лимфоцитов, заподозрен ВКЛ. Диагноз был подтвержден в 2001 г. Химиотерапия проводилась по программе VAMP общим числом 15 курсов. Состояние больного до настоящего времени удовлетворительное. С момента установления заболевания лимфопролиферативного типа прошло 20 лет. Данный случай представляет интерес, потому что, во-первых, болезнь диагностирована у пациентов в молодом возрасте; во-вторых – заболевание началось с поражения селезенки (лимфобластная инфильтрация) с лейкемизацией; в-третьих, через год морфологически выявлена отростчатость цитоплазмы лимфоцитов, что в дальнейшем (2001 г.) подтвердилось и дало основание диагностировать ВКЛ; в-четвертых – продолжительность жизни от момента установления диагноза лимфопролиферативного заболевания составила 20 лет, анализы крови в настоящее время практически не отличаются от нормальных.

### Выводы

В приведенном случае мы наблюдаем благоприятное течение лимфобластомы се-

лезенки, трансформировавшейся в ВКЛ, у молодого человека на фоне спленэктомии и стандартной химиотерапии VAMP.

### Библиографический список

1. *Аль-Ради Л.С.* Волосатоклеточный лейкоз: руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. М. 2003; 2: 90–91.

2. *Аль-Ради Л.С., Самойлова Р.С., Тихонова Л.Ю., Дягилева О.А., Обухова Т.Н., Капланская И.Б.* Сочетание хронического лимфолейкоза и волосатоклеточного лейкоза. Терапевтический архив 2006; 78 (7): 84–86.

3. *Аль-Ради Л.С., Самойлова Р.С., Тихонова Л.Ю., Дягилева О.А., Наумова И.Н., Капланская И.Б., Варламова Е.Ю.* Волосатоклеточный лейкоз у больных молодого возраста. Терапевтический архив 2008; 80 (12): 53–58.

4. *Городецкий Б.Г., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Аль-Ради Л.С., Наумова Е.В.* Исследование иммунофенотипических маркеров волосатоклеточного лейкоза методом проточной цитометрии. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 9: 106–107.

5. Стандарт медицинской помощи больным волосатоклеточным лейкозом. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2007; 4: 211–224.

6. *Урнова Е.С., Аль-Ради Л.С., Кузьмина Л.А., Карякин А.А., Ковригина А.М., Двирный В.Н., Якутик И.А., Сударикова А.Б., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.* Успешное применение вемурафениба у больного с резистентной формой волосатоклеточного лейкоза. Терапевтический архив 2013; 85 (7): 76–78.

Материал поступил в редакцию 24.05.2016