

УДК: 616.155.392.2 – 085

## РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ДВОХ ЕТАПНОЇ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ВОЛОСИСТОКЛІТИННУ ЛЕЙКЕМІЮ

© Н. В. Пеленьо

Проведено аналіз ефективності лікування 22 хворих на волосистоклітинну лейкемію двоетапним методом (ІФН  $\alpha$ +2-CdA). Повну ремісію досягнуто у 95,5 %, а часткову у 4,5 % пролікованих. Рецидив хвороби констатовано у 18,2 % хворих. Двоетапний спосіб лікування дозволяє уникнути тяжких (загрозливих життю) ускладнень та підвищити ефективність терапії. Така тактика лікування доцільна у хворих на пізніх стадіях хвороби та при значній цитопенії

**Ключові слова:** волосистоклітинна лейкемія, лікування, інтерферон- $\alpha$ , 2-хлордезоксиденозин, ускладнення, ремісія, рецидив, виживання

*The analogues of purine nucleosides (pentostatin, cladribine) stay the first line preparations for today. But their use can cause the deep leucopenia and thrombocytopenia that in its turn increases the risk of bacterial, viral and fungal infections, dangerous for the patients' life. The use of ITF  $\alpha$  before 2-CdA course favors the renewal of marrow function and decrease of cytopenia that in its turn allows raise the treatment efficacy and avoid the heavy complications at c 2-CdA therapy.*

**Aim:** To analyze the efficacy of two-stage way of treatment in patients with HCL.

**Methods:** The two-stage scheme of HCL treatment was used in 22 patients (14 men and 8 women), whose age median was 49,5 years. At the first stage the ITF  $\alpha$  treatment was carried out during 2–4 months. At the second stage of treatment at the improvement of the general patient's state and hemogram indices, the 2-CdA course was prescribed. Statistical analysis of material was carried out using the packages of applied programs STATISTICA for Windows 5,0. The dynamics of parametric parameters was assessed with the help of Wilcoxon pair criterion. The value  $p < 0,05$  was considered as a reliable difference.

**Results:** In the result of treatment the full clinical-hematological remission was fixed in 95,5 % of patients, in 4,5 % the partial response to the therapy was fixed. The relapse of disease appeared in 18,2 % of patients during 6–87 months. The analysis of event-free survival (EFS) of patients with HCL after two-stage treatment demonstrated that it is impossible to take into account the median of event-free life of these patients, because the relapse of disease was fixed in less than 50 % of patients, at the same time 25 % of studied persons lived 43,87 months (low quartile).

**Conclusions:** The two-stage method of treatment of patients with HCL allows receive result without heavy complications of the therapy. Such treatment tactics is expedient in patients at the later stages of disease and at significant cytopenia

**Keywords:** hairy cell leukemia, treatment, interferon- $\alpha$ , 2-chlorine deoxyadenosine, complication, remission, relapse, survival

### 1. Вступ

Волосистоклітинна лейкемія (ВКЛ; hairy cell leukemia) належить до рідкісних форм хронічних лімфопроліферативних неоплазій. Захворюваність на ВКЛ становить 0,3 на 100 тис. населення, що складає 2–3 % усіх лейкемій у дорослих. Медіана віку на час діагностики за різними повідомленнями складає від 50 до 58 років. Частіше хворіють чоловіки (співвідношення чоловіків і жінок – 4:1). Хвороба характеризується спленомегалією, панцитопенією, наявністю лімфоїдних клітин з тонкими цитоплазматичними відростками (волосистих клітин) у периферичній крові, кістковому мозку та селезінці та ретикуліновим фіброзом кісткового мозку [1–3]. Перебіг хвороби в окремих пацієнтів різний. У частини хворих клінічні прояви незначні і протягом багатьох років не прогресують. Однак, більшість пацієнтів потребують лікування відразу після встановлення діагнозу [4].

Спленектомія була першим і довгий час єдиним ефективним методом лікування хворих на ВКЛ.

Після спленектомії значне клінічне покращення спостерігалось у близько 80 % пацієнтів, проте, повну ремісію вдавалось досягнути лише у 40 % прооперованих [5].

У 80-х роках минулого століття з'явилися повідомлення про використання препаратів інтерферону  $\alpha$  (ІФН  $\alpha$ ) у лікуванні ВКЛ. Численні дослідження показали, що поліпшення клінічних показників спостерігається в 38–80 % хворих, часткова ремісія – у 74 %, повну відповідь можна досягти тільки у 10–20 % хворих, а частина пацієнтів на лікування ІФН  $\alpha$  взагалі не відповідають [4].

Новим прогресивним етапом у терапії хворих на ВКЛ стало застосування аналогів пуринових нуклеозидів – 2-хлордезоксиденозину (2-CdA, кладрибін) та 2-дезоксикоформіцину (DCF; пентостатин), які і на сьогоднішній день залишаються препаратами першої лінії. Після застосування одного курсу лікування 2-CdA повну ремісію спостерігають у більш як у 80 % пацієнтів, а медіана безподійного

виживання становить понад 10 років [6–8]. Проте, повного вилікування ВКЛ аналогами пуринів не досягається. У частини хворих в різний час виникає рецидив хвороби. Численні дослідження свідчать, що рецидив спостерігається частіше у тих пацієнтів, які отримали часткову відповідь на лікування 2-CdA [6].

## 2. Обґрунтування дослідження

Застосування монотерапії 2-CdA у хворих на ВКЛ не позбавлене ризику певних ускладнень. Так, аналоги пуринових нуклеозидів, діючи як міелосупресори, можуть спричиняти глибоку лейкопенію та тромбоцитопенію. Крім того, тривала супресія CD4 збільшує ризик виникнення небезпечних для життя хворих бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій [9].

Згідно даних деяких дослідників, хворим з тяжкими цитопеніями, з метою відновлення гемопоєзу перед лікуванням аналогами пуринових нуклеозидів, протягом кількох місяців слід провести терапію препаратами ІФН  $\alpha$  [3, 7]. Є повідомлення, що поліпшення функції кісткового мозку перед курсом терапії 2-CdA сприяє покращенню віддалених результатів лікування [3, 6].

Актуальним на сьогоднішній день залишається питання не тільки подовження тривалості життя пацієнтів, але й покращення ефективності лікування та якості життя хворих на ВКЛ. Враховуючи ризик виникнення важких ускладнень при проведенні курсу лікування 2-CdA та безпечність застосування інтерферону- $\alpha$  нами вивчалась доцільність проведення двоетапної схеми лікування.

## 3. Мета дослідження

Провести аналіз ефективності двоетапного способу лікування у хворих на ВКЛ.

## 4. Матеріали та методи дослідження

Двоетапну схему лікування ВКЛ як першу лінію лікування застосовано у 22 хворих. Серед них 14 чоловіків у віці 30–67 років і 8 жінок у віці 30–54 роки (медіана віку – 49,5 років). Ще двом пацієнтам двоетапний курс лікування проведений при рецидиві хвороби після спленектомії.

Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні клініки ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» та гематологічному відділенні Комунальної 5-ої міської клінічної лікарні м. Львова.

Діагноз ВКЛ встановлювали на основі результатів клінічного обстеження, інструментального та лабораторного дослідження, зокрема, виявлення в периферичній крові та кістковому мозку лейкомічних лімфоцитів з характерними цитохімічними та імунофенотиповими ознаками.

При дослідженні гемограм та мієлограм хворих виявляли атипову популяцію лімфоцитів з характерною «волосистою» морфологією цитоплазми.

Цитохімічне дослідження лейкомічних клітин полягало у виявленні ізоферменту кислої фосфатази в цитоплазмі волосистих лімфоцитів.

Імунофенотипове дослідження популяцій лімфоїдних клітин периферичної крові та/або кісткового мозку полягало у виявленні за допомогою протокової цитометрії зрілих активованих В-лімфоцитів, які експресують характерні для ВКЛ маркери CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD23<sup>-</sup>, CD5<sup>-</sup>, CD10<sup>-</sup>, CD103<sup>+</sup>, CD11c<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD123<sup>+</sup>, FMC7<sup>+</sup>, HC2<sup>+</sup>.

Схема лікування:

– на першому етапі проводилось лікування ІФН  $\alpha$ : препарат ІФН  $\alpha$  вводили підшкірно в дозі 3 млн. од через день (3 рази на тиждень) протягом 2–4 місяців;

– на другому етапі лікування, за умови поліпшення загального стану хворого та показників гемограми, призначали препарат 2-CdA у дозі 0,12 мг/кг маси тіла з 200 мл розчину NaCl 0,9 % у двогодинній внутрішньовенній інфузії щоденно протягом 5 послідовних днів.

Безпідійне виживання (EFS) у хворих на ВКЛ визначали методом Каплана-Мейера. Розрахунок проводили від дати початку лікування до дати події (подія – рецидив або смерть, зумовлена хворобою) чи закінчення спостереження (цензуровані).

Статистичний аналіз матеріалу виконали за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA for Windows 5,0. Порівняння динаміки параметричних показників на різних етапах лікування в межах групи здійснювали за допомогою непараметричного методу – парного критерію Вілкоксона та подавали їх як медіану (мінімум, максимум, нижній-верхній квартилі). Достовірною різницею вважалось значення  $p < 0,05$ .

## 5. Результати дослідження

Перед початком лікування стан більшості хворих був тяжким (3–4 ступінь за шкалою ECOG). Тривалість захворювання до встановлення діагнозу коливалась в межах від 1 до 15 місяців, медіана становила 1 міс. При поступленні в стаціонар хворих турбували загальна слабкість, швидка втомлюваність, неприємні відчуття у лівій половині живота, підвищення температури тіла та часті інфекційно-запальні захворювання. Основні клінічні прояви хвороби вказано в табл. 1.

При об'єктивному обстеженні блідість шкіри та слизових оболонок спостерігали у 17 пацієнтів. У 3 хворих на шкірі спостерігались дрібні геморагічні петехії та невеликі синяки. Збільшення периферичних лімфатичних вузлів розміром 1×1 см виявлено у 2 пацієнтів, ще у 4 хворих при ультрасонографічному дослідженні були виявлені збільшені внутрішньочеревні лімфовузли. Збільшення розмірів печінки констатовано у 13 (59,1 %) пацієнтів. У 6 хворих нижній край печінки пальпувався на 1 см нижче реберної дуги, у 5 хворих – від 2 до 4 см нижче реберної дуги, в одного пацієнта печінка пальпувалась 5 см нижче ребра, а ще в одного на рівні пупка.

У всіх (100 %) хворих відзначено збільшення селезінки: у 6 пацієнтів нижній край селезінки виступав на 1–3 см, у 5 – на 4–8 см нижче реберної дуги, у 4 – нижній край селезінки знаходився на рівні пуп-

ка і ще у 7 хворих селезінка займала всю ліву половину черевної порожнини, спускаючись у малий таз.

Таблиця 1  
Основні клінічні прояви у хворих на ВКЛ

Клінічна симптомагіка	Кількість хворих, %
Анемічний синдром	19 (86,4 %)
Геморагічний синдром	3 (13,6 %)
Субфебрилітет	7 (31,8 %)
Спленомегалія	22 (100,0 %)
Гепатомегалія	13 (59,1 %)
Лімфаденопатія	6 (27,3 %)
Бактеріальна інфекція	4 (18,2 %)
Артралгії, осалгії	1 (4,5 %)

При аналізі периферичної крові хворих виявили анемію різного ступеня (у 2 пацієнтів спостерігалась анемія легкого ступеня важкості, у 9 хворих – анемія середнього ступеня важкості, у 6 – тяжкого ступеня (Hb 80–99 г/л), у 6 – тяжкого ступеня (Hb 60–79 г/л), а в 2-х рівень гемоглобіну був нижче 60 г/л). У хворих спостерігалась значна лейкопенія: число лейкоцитів коливалось від  $0,4 \times 10^9/\text{л}$  до  $3,8 \times 10^9/\text{л}$  (медіана –  $2,2 \times 10^9/\text{л}$ ). У гемограмі усіх хворих спостерігався відносний лімфоцитоз (52–97 % лімфоцитів). Рівень тромбоцитів у переважній більшості хворих був знижений:  $<50 \times 10^9/\text{л}$  у 5 хворих,  $50-100 \times 10^9/\text{л}$  у 9 хворих і  $>100 \times 10^9/\text{л}$  – у 8 хворих, (медіана  $90,8 \times 10^9/\text{л}$ ). Показники периферичної крові цих хворих наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Показники периферичної крові хворих на ВКЛ до-, під час та після проведення двохетапного курсу лікування

Показники	Час обстеження		
	До лікування	Після лікування ІФН	Після лікування 2–CdA
Hb, г/л	85 (34–167) [74–114]	119 (78–155) [109–130]*	129 (118–167) [123–137]*
Rbc, $\times 10^{12}/\text{л}$	2,88 (0,9–5,12) [2,47–3,22]	4,04 (3,19–5,45) [3,52–4,39]*	4,31 (3,18–5,89) [4,11–4,75]*
Leu, $\times 10^9/\text{л}$	2,2 (0,4–10,1) [1,4–2,9]	2,9 (0,7–4,6) [1,9–3,5]	4,25 (3,5–5,9) [4,0–4,9]*
Neu, $\times 10^9/\text{л}$	0,5 (0,04–3,1) [0,3–1,2]	1,1 (0,1–3,4) [0,7–2,0]	3,0 (2,4–4,4) [2,7–3,3] *
Ly, %	74,5 (22–97) [56–88]	51 (18–88) [35–62]*	27 (18–36) [23–30]*
Plt, $\times 10^9/\text{л}$	90,8 (9–182) [54–115]	157 (10–310) [87,5–175]*	215 (164–312) [199–240]*

Примітка: \* – достовірна позитивна динаміка порівняно з вихідним рівнем (парний критерій Вілкоксона,  $p < 0,05$ )

Серед лімфоцитів виявляли різну кількість (від 20 % до 60 %) дещо більших лімфоїдних клітин з округлим або овальним ядром, переважно блі-

до-блакитною (інколи базофільною) цитоплазмою, з нерівним краєм та характерними відростками – волосистих клітин. Стерильний пунктат хворих отримували з труднощами. Спостерігали інфільтрацію (38–81,4 %) кісткового мозку лімфоїдними елементами, серед яких виявлялись 20–67 % волосистих клітин. При цитохімічному дослідженні майже всіх хворих у 20–50 % лімфоцитів крові/кісткового мозку виявляли тартратрезистентну кислоту фосфатазу. Лімфоїдні клітини кісткового мозку та периферичної крові обстежуваних хворих мали фенотип зрілих В-лімфоцитів, на них були виявлені ran-B-клітинні антигени (CD19, CD20, CD22, HLA-Dr, SmIg) та маркери CD25, CD11c та CD103.

При гістологічному дослідженні трепанатів кісткового мозку у всіх хворих наявні дифузна або вогнищева інфільтрація лімфоїдними клітинами та ретикуліновий фіброз.

У перші дні лікування ІФН  $\alpha$  спостерігався "трипоподібний" синдром, який згодом проходив. Хворі переносили препарат добре, інфекційних ускладнень не було. У перші 2 тижні лікування інтерфероном спостерігалось зниження числа тромбоцитів та лейкоцитів, а починаючи з 3–4 тижня їх кількість поступово зростала.

У результаті проведеного лікування ІФН  $\alpha$  стан 21 хворого значно поліпшився. Достовірно зменшились розміри селезінки та печінки (парний критерій Вілкоксона,  $p < 0,05$ ). Позитивну динаміку в порівнянні з вихідним рівнем спостерігали стосовно червоного паростка: медіана гемоглобіну зросла з 85 до 119 г/л, а кількість еритроцитів відповідно з рівня  $2,88 \times 10^{12}/\text{л}$  до  $4,04 \times 10^{12}/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Проте, зміни кількості лейкоцитів до та після лікування ІФН  $\alpha$  не були достовірними, і їх медіана становила відповідно  $2,2 \times 10^9/\text{л}$  та  $2,9 \times 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,05$ ). Подібну тенденцію відмічено щодо динаміки абсолютного числа нейтрофілів. Хоча, медіана їх кількості після лікування ІФН  $\alpha$  зросла вдвічі порівняно з вихідним рівнем, з  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  до  $1,1 \times 10^9/\text{л}$ , та ця різниця не була достовірною ( $p > 0,05$ ).

Хоча, відмічено позитивну динаміку щодо медіани відсотку лімфоцитів, з тенденцією до зменшення з рівня 74,5 до 51 %. Медіана кількості тромбоцитів теж достовірно зросла з  $90,8$  до  $157,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Один хворий не відповів на терапію ІФН  $\alpha$ , і лікування 2–CdA почали при гемоглобіні 78 г/л та кількості лейкоцитів  $0,7 \times 10^9/\text{л}$ .

Лікування 2–CdA після курсу терапії інтерфероном всі хворі перенесли добре. Максимальне зниження кількості лейкоцитів до  $0,1-0,3 \times 10^9/\text{л}$  спостерігали у двох хворих. Лейкопенія у одного з цих пацієнтів супроводжувалась токсичним гепатитом, а у іншого виник алергічний дерматит. Проте, при призначенні відповідної супровідної терапії, ці ускладнення було ліквідовано. В основному через 2–3 тижні кількість лейкоцитів зростала до  $2,5-3,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Як видно з табл. 2, до початку терапії двохетапним методом, у периферичній крові пацієнтів

гематологічні показники були знижені. Після проведення курсу лікування ІФН  $\alpha$  з наступним застосуванням 2-CdA відмічено достовірну позитивну динаміку всіх параметрів периферичної крові (критерій Вілкоксона,  $p < 0,05$ ).

У 21 (95,5 %) хворого цієї терапевтичної групи констатовано повну клініко-гематологічну ремісію. У одного хворого (4,5 %) після вказаного курсу лікування наступила часткова ремісія. Через рік після терапії спостерігали зменшення розмірів селезінки (до лікування селезінка займала всю ліву половину черевної порожнини, після лікування – пальпувалася на 6 см нижче від реберної дуги), зріс рівень гемоглобіну (з 80 г/л до 130 г/л), число лейкоцитів зросло з 2,2 до  $4,3 \times 10^9$ /л, а відсоток лімфоцитів знизився з 49 до 20 %. Часткова ремісія у цього хворого утримується протягом 82 місяців.

Рецидив хвороби після проведеного двохетапного лікування спостерігався у 4 (18,2 %) хворих через 6, 16, 31 та 87 місяців.

Аналіз безподійного виживання хворих на ВКЛ після проведеного двохетапного лікування показав, що вирахувати медіану безподійного життя цих хворих не вдалось, оскільки рецидив хвороби констатовано менш як у 50 % пацієнтів, при тому 25 % досліджуваних жили 43,87 міс (рис. 1).

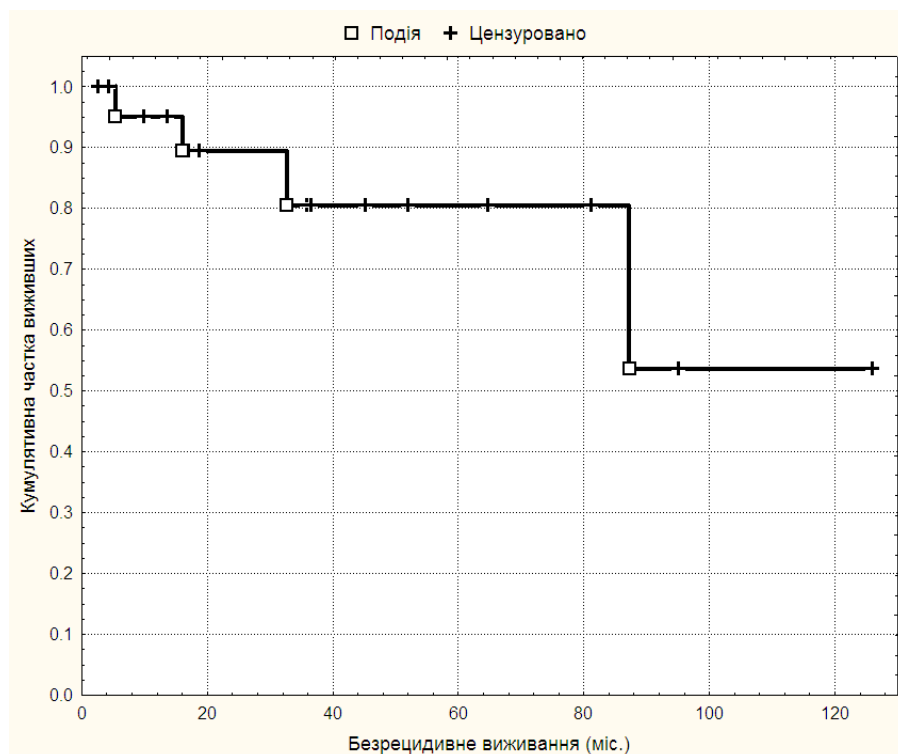


Рис. 1. Безподійне виживання хворих на ВКЛ після двохетапного курсу лікування

Двом пацієнтам двохетапний курс лікування проведений при рецидиві хвороби через 115 та 224 місяців після спленектомії.

До призначення ІФН рівень гемоглобіну у хворих був 70 і 103 г/л, кількість лейкоцитів  $28,0$  і  $8,7 \times 10^9$ /л при лімфоцитозі 78 і 86 %, рівень тромбоцитів коливався у межах  $159,0$  і  $58,0 \times 10^9$ /л.

Препарати вводили у стандартній дозі. Курс лікування пацієнти перенесли задовільно.

Рівень гемоглобіну зріс до 112 і 116 г/л, кількість лейкоцитів становила  $5,3$  і  $7,2 \times 10^9$ /л при відсотку лімфоцитів 27 і 50 % відповідно, тромбоцити становили  $152,0$  і  $200,0 \times 10^9$ /л. В обох хворих досягнуто повну клініко-гематологічну ремісію. В одного пацієнта вона утримується вже 115 місяців, а в другого триває 91 місяць.

## 6. Обговорення результатів

Аналоги пуринових нуклеозидів на сьогоднішній день залишаються терапією вибору [3, 7, 10, 11]. Згідно даних численних досліджень, 2-CdA індукує клініко-гематологічну відповідь у 80–100 % хворих при медіані життя вільного від хвороби 10 років. [7, 10, 12]. Так, Else і співавт. [6], Dearden і співавт. [7], Zinzani і співавт. [12] повну довготривалу ремісію після одного курсу лікування спостерігали у 81–91 % пацієнтів. Основним негативним наслідком лікування 2-CdA є глибока мієлосупресія – аплазія кісткового мозку, яка стає причиною виникнення інфекційних, алергічних та токсичних ускладнень, які можуть стати причиною летального наслідку. Збільшення ризику виникнення опортуністичних інфекцій у хворих на ВКЛ

зумовлене, крім нейтропенії, також вираженою імуносупресією, зокрема зменшенням рівня CD4+ лімфоцитів і природних кіллерів (NK-клітин), а також недостатнім утворенням інтерферону- $\alpha$  [8, 13]. Наші спостереження також співпадають з літературними даними. Повну клініко-гематологічну ремісію досягнуто в 95,5 % пацієнтів. Незважаючи на високу ефективність 2-CdA, у різний час спостерігається рецидив хвороби. Так, Zinzani і співавт. [12] виявили рецидив у 52 % пацієнтів при спостереженні більш як 10 років. Else та співавт. [6] протягом 15 років спостереження констатували рецидив у 25 % хворих. В нашому дослідженні, після проведеного лікування, ми спостерігали рецидив у 18,2 % випадків. Завдяки застосуванню двохетапної схеми терапії вдалося уникнути тяжких ускладнень у більшості хворих.

Лише у двох пролікованих ми спостерігали глибоку лейкопенію в поєднанні з токсичним гепатитом в одному випадку та алергічним дерматитом в іншому.

## 7. Висновки

1. Проведення двохетапної схеми лікування призводить до повної ремісії у 95,5 % пацієнтів, та

у 4,5 % – до часткової відповіді. Рецидив хвороби констатовано у 18,2 % хворих.

2. Двохетапний метод лікування хворих на ВКЛ дозволяє отримати максимальний ефект без тяжких ускладнень терапії.

3. Така тактика лікування, в першу чергу, доцільна у хворих на пізніх стадіях хвороби та при значній цитопенії.

#### Література

1. Piris, M. Splenic B-cell lymphoma/leukaemia: unclassifiable [Text] / M. Piris, K. Foucar, M. Mollejo et. al.; S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris, E. S. Jaffe, S. A. Pileri, H. Stein et. al. (Eds.) // WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. – Lyon: IARC Press, 2008. – P. 191–193.

2. Forconi, F. Hairy cell leukaemia: biological and clinical overview from immunogenetic insights [Text] / F. Forconi // Hematological Oncology. – 2010. – Vol. 29, Issue 2. – P. 55–66. doi: 10.1002/hon.975

3. Jones, G. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant [Text] / G. Jones, N. Parry-Jones, B. Wilkins, M. Else, D. Catovsky // British Journal of Haematology. – 2012. – Vol. 156, Issue 2. – P. 186–195. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x

4. Grever, M. R. How I treat hairy cell leukaemia [Text] / M. R. Grever // Blood. – 2009. – Vol. 115, Issue 1. – P. 21–28. doi: 10.1182/blood-2009-06-195370

5. Yu, Y.-B. Combined treatment with splenectomy and cladribin in hairy cell leukemia in Taiwan: a clinicopathologic study of 5 cases [Text] / Y.-B. Yu, C.-Y. Li, C.-C. Chen, J.-Y. You, W.-K. Chau, H.-C. Hsu et. al. // Journal of the Chinese Medical Association. – 2007. – Vol. 70, Issue 12. – P. 551–555. doi: 10.1016/s1726-4901(08)70059-5

6. Else, M. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis [Text] / M. Else, C. E. Dearden, E. Matutes, J. Garcia-Talavera, A. Z. S. Rohatiner, S. A. N. Johnson et. al. // British Journal of Haematology. – 2009. – Vol. 145, Issue 6. – P. 733–740. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07668.x

7. Dearden, C. E. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia [Text] / C. E. Dearden, M. Else, D. Catovsky // Leukemia & Lymphoma. – 2011. – Vol. 52, Issue sup2. – P. 21–24. doi: 10.3109/10428194.2011.565093

8. Robak, T. Hairy-cell leukemia variant: Recent view on diagnosis, biology and treatment [Text] / T. Robak // Cancer Treatment Reviews. – 2011. – Vol. 37, Issue 1. – P. 3–10. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.05.003

9. Cornet, E. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia [Text] / E. Cornet, A. Delmer, P. Feugier, F. Garnache-Ottou, D. Ghez, V. Leblond et. al. // Annals of Hematology. – 2014. – Vol. 93, Issue 12. – P. 1977–1983. doi: 10.1007/s00277-014-2140-y

10. Sigal, D. S. Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia after a single course of cladribine [Text] / D. S. Sigal, R. Sharpe, C. Burian, A. Saven // Blood. – 2010. – Vol. 115, Issue 10. – P. 1893–1896. doi: 10.1182/blood-2009-10-251645

11. Naik, R. R. My treatment approach to hairy cell leukemia [Text] / R. R. Naik, A. Saven // Mayo Clinic Proceedings. – 2012. – Vol. 87, Issue 1. – P. 67–76. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.09.001

12. Zinzani, P. L. Hairy cell leukaemia [Text] / P. L. Zinzani, C. Pellegrini, V. Stefoni, E. Derenzini, L. Gandolfi, A. Broccoli et. al. // Cancer. – 2010. – Vol. 116, Issue 20. – P. 4788–4792. doi: 10.1002/ncr.25243

13. Cannon, T. Hairy cell leukemia: current concepts [Text] / T. Cannon, D. Mobarek, J. Wegge, I. A. Tabbara // Cancer Investigation. – 2008. – Vol. 26, Issue 8. – P. 860–865. doi: 10.1080/07357900801965034

#### References

1. Piris, M., Foucar, K., Mollejo, M. et. al.; Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H. et. al. (Eds.) (2008). Splenic B-cell lymphoma/leukaemia: unclassifiable. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 191–193.

2. Forconi, F. (2010). Hairy cell leukaemia: biological and clinical overview from immunogenetic insights. Hematological Oncology, 29 (2), 55–66. doi: 10.1002/hon.975

3. Jones, G., Parry-Jones, N., Wilkins, B., Else, M., Catovsky, D. (2011). Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant\*. British Journal of Haematology, 156 (2), 186–195. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x

4. Grever, M. R. (2009). How I treat hairy cell leukemia. Blood, 115 (1), 21–28. doi: 10.1182/blood-2009-06-195370

5. Yu, Y.-B., Li, C.-Y., Chen, C.-C., You, J.-Y., Chau, W.-K., Hsu, H.-C. et. al. (2007). Combined Treatment with Splenectomy and Cladribine in Hairy Cell Leukemia in Taiwan: A Clinicopathologic Study of 5 Cases. Journal of the Chinese Medical Association, 70 (12), 551–555. doi: 10.1016/s1726-4901(08)70059-5

6. Else, M., Dearden, C. E., Matutes, E., Garcia-Talavera, J., Rohatiner, A. Z. S., Johnson, S. A. N. et. al. (2009). Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. British Journal of Haematology, 145 (6), 733–740. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07668.x

7. Dearden, C. E., Else, M., Catovsky, D. (2011). Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. Leukemia & Lymphoma, 52 (sup2), 21–24. doi: 10.3109/10428194.2011.565093

8. Robak, T. (2011). Hairy-cell leukemia variant: Recent view on diagnosis, biology and treatment. Cancer Treatment Reviews, 37 (1), 3–10. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.05.003

9. Cornet, E., Delmer, A., Feugier, P., Garnache-Ottou, F., Ghez, D., Leblond, V. et. al. (2014). Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. Annals of Hematology, 93 (12), 1977–1983. doi: 10.1007/s00277-014-2140-y

10. Sigal, D. S., Sharpe, R., Burian, C., Saven, A. (2010). Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia after a single course of cladribine. Blood, 115 (10), 1893–1896. doi: 10.1182/blood-2009-10-251645

11. Naik, R. R., Saven, A. (2012). My Treatment Approach to Hairy Cell Leukemia. Mayo Clinic Proceedings, 87 (1), 67–76. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.09.001

12. Zinzani, P. L., Pellegrini, C., Stefoni, V., Derenzini, E., Gandolfi, L., Broccoli, A. et. al. (2010). Hairy cell leukemia. *Cancer*, 116 (20), 4788–4792. doi: 10.1002/cncr.25243

13. Cannon, T., Mobarek, D., Wegge, J., Tabbara, I. A. (2008). Hairy Cell Leukemia: Current Concepts. *Cancer Investigation*, 26 (8), 860–865. doi: 10.1080/07357900801965034

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Виговська Я. І.  
Дата надходження рукопису 12.09.2016

**Пелень Наталія Володимирівна**, молодший науковий співробітник, лікар-гематолог, відділення гематології з лабораторною групою, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», вул. Генерала Чупринки, 45, м. Львів, Україна, 79044  
E-mail: nataliya.knysh27@gmail.com

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2.036.8 :612.141

## ВПЛИВ ТРИВАЛОСТІ ПЕРІОДУ ВИЗНАЧЕННЯ ДОМАШНЬОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ НА ОЦІНКУ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ У РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

© К. М. Амосова, Ю. В. Руденко

*Зіставлення протоколів визначення домашнього АТ різної тривалості довело, що скорочення періоду вимірювання з 7-и до 3-х і 5-и днів може вплинути на визначення величини САТ і ДАТ на початку лікування, а в разі триденного періоду – на діагностичні можливості щодо контролю ефективності антигіпертензивної терапії та встановлення фенотипів АГ при тривалому спостереженні*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, домашній артеріальний тиск, антигіпертензивне лікування

**Aim.** The assessment of diagnostic possibilities of protocols of home arterial pressure (AP) measuring of different duration for the control of antihypertensive therapy efficacy.

**Methods.** The data of home AP of 236 patients as to its value, frequency of attaining the recommended level and phenotype of arterial hypertension (AH) for 3–5–7 days of measuring were compared. The coefficients of Cohen's kappa and Leen's correlation coordination were studied.

**Results.** The coordination of mean AP values with the data of 7-days measuring was worsened most essentially at the reduction of measuring period to 3 days. The determination of home AP, according to the data of 5-days measuring comparing with 5-days one has no essential impact on the assessment of antihypertensive therapy efficacy as to the attainment of recommended level and establishing of AH phenotypes but worsens it at 3-days one.

**Conclusion.** The reduction of the period of home AP measuring from 7 to 3 and 5 days can influence the values of CAT and HAT at the beginning of treatment and in the case of 3 days period it can influence the diagnostic possibilities as to the efficacy control of antihypertensive therapy

**Keywords:** arterial hypertension, arterial pressure, home arterial pressure antihypertensive treatment

### 1. Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається провідним чинником ризику та основною причиною смертності від серцево-судинних хвороб [1]. На неї страждає не менш ніж 25 % дорослого населення світу та близько третини мешканців України [2]. Головним критерієм ефективності лікування АГ згідно сучасних рекомендацій є зниження офісного АТ понад 140/90 мм рт. ст., проте у реальній клінічній практиці такого результату, попри призначену антигіпертензивну терапію, вдається досягти менш ніж в половині пацієнтів [1, 3]. Отже нагальною потребою стає наявність надійного інструменту контролю АТ. Провідні кардіологічні товариства вважають, що одним з рішень проблеми може стати залучення пацієнтів до самостійного моніторингу АТ у домашніх умовах [4, 5].

### 2. Обґрунтування дослідження

За останні роки проведено низку досліджень, що довели цінність домашнього АТ, як методу діагностики підвищеного АТ, феноменів маскованої гіпертензії і гіпертензії «білого халату», його прогностичну значущість, а також позитивний вплив на прихильність пацієнтів до лікування та ефективність антигіпертензивної терапії [6–9]. Проте, оптимальний підхід до оцінки величини домашнього АТ (тривалості періоду вимірювання, кількості вимірювань на день, врахування вимірювань, що здійснені у перший день) залишається предметом дискусій. Найбільш поширеною рекомендацією є парні вимірювання вранці та увечері протягом 7-ми днів [4, 5]. Однак, у основних дослідженнях, на які спираються рекомендації експертів, кількість днів визначення домашнього АТ коливалась від 2-х до 28-ми, а кіль-