

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-40-47



Сложности диагностики анемий у пациентов с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом

И.С. Пискунова, Т.Н. Моисеева, Л.С. Аль-Ради, Л.В. Пластинина, С.Р. Горячева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Инга Самвеловна Пискунова piskunova.i@blood.ru

При хроническом лимфоцитарном лейкозе цитопении встречаются достаточно часто и могут как предшествовать диагностике хронического лимфоцитарного лейкоза, так и возникать в любое время в течение заболевания. Чаще всего среди цитопений при хроническом лимфоцитарном лейкозе встречаются аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, парциальная красноклеточная аплазия. В то же время развитие цитопении может быть связано с вытеснением элементов нормального гемопоэза опухолевыми лимфоцитами. Очень важно точно установить причину цитопении при хроническом лимфоцитарном лейкозе, так как прогноз и терапия существенно отличаются.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, аутоиммунная гемолитическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, иммунная тромбоцитопения, синдром Фишера–Эванса

Для цитирования: Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С. и др. Сложности диагностики анемий у пациентов с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом. Онкогематология 2021;16(2):40–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-40-47.

Difficulties of anemia diagnosis in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia

I.S. Piskunova, T.N. Moiseeva, L.S. Al-Radi, L.V. Platinina, S.R. Goryacheva

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Inga Samvelovna Piskunova piskunova.i@blood.ru

Cytopenia commonly occurs in case of chronic lymphocytic leukemia. It can either precede the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia or appear at any time during the disease. Autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia, and partial red cell aplasia are most often found among cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. At the same time, the development of cytopenia may be associated with the displacement of normal hematopoiesis cells by tumor lymphocytes. It is very important to accurately diagnose and identify the cause of cytopenia in chronic lymphocytic leukemia, since the prognosis and therapy differ significantly.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, autoimmune hemolytic anemia, partial red cell bone marrow aplasia, immune thrombocytopenia, Fisher–Evans syndrome

For citation: Piskunova I.S., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S. et al. Difficulties of anemia diagnosis in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):40–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-40-47.

Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — В-клеточное лимфопрлиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются зрелые клональные лимфоциты с характерным иммунофенотипом CD5+, CD19+, CD20+, CD23+. Для установления диагноза ХЛЛ необходимо наличие абсолютного лимфоцитоза в крови ($>5 \times 10^9/\text{л}$) и иммунофенотипического подтверждения клонального лимфоцитоза

с характерным иммунофенотипом. ХЛЛ — болезнь преимущественно пожилых людей (медиана возраста 65 лет), однако встречаются случаи заболевания в более молодом возрасте [1]. В патогенезе ХЛЛ ключевую роль играют длительная антигенная стимуляция В-клеточного рецептора и генетические нарушения, которые обуславливают течение и прогноз заболевания.

С одной стороны, понимание биологии опухоли, внедрение в клиническую практику новых схем терапии,

в том числе с включением таргетных препаратов, позволили значительно продлить жизнь пациентов. С другой стороны, одним из важных результатов лечения является качество жизни пациентов. Анемия и сопутствующие ей клинические проявления — существенные факторы, негативно влияющие на продолжительность и качество жизни больных. На этапе первичной диагностики анемия выявляется у 30,1 % больных ХЛЛ [1]. Патогенез анемий у больных ХЛЛ сложен и гетерогенен. Среди частых причин выделяют угнетение костномозгового кроветворения за счет инфильтрации костного мозга клональными лимфоидными клетками и токсичность противоопухолевой терапии [2, 3]. Реже причинами анемии могут быть сопутствующие дефицитные состояния (дефицит железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты), гиперспленизм, почечная недостаточность, инфекции. Наиболее часто при ХЛЛ выявляются аутоиммунные причины депрессии красного ростка кроветворения — аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) и парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) костного мозга.

Представляем обзор патогенеза редких аутоиммунных осложнений при ХЛЛ и 3 клинических случая из практики.

Патогенез аутоиммунной гемолитической анемии при хроническом лимфоцитарном лейкозе

Аутоиммунная гемолитическая анемия — гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов, которые вызваны неконтролируемой продукцией антител против собственных эритроцитов [4]. ХЛЛ — самое частое гематологическое заболевание, при котором встречается АИГА (4,3–9,7 %) [5]. Основные клинические проявления АИГА — снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества эритроцитов и увеличение абсолютного количества ретикулоцитов; отклонения параметров биохимических показателей крови — гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции), повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Важнейший этап диагностики — выявление фиксированных на эритроцитах неполных тепловых агглютининов с помощью прямого антиглобулинового теста (проба Кумбса). Наиболее часто при ХЛЛ выявляются аутоантитела с неполными тепловыми агглютинидами (от 3 до 10–25 %), хотя встречаются и другие серологические варианты [6, 7]. В ряде случаев АИГА предшествует клинической манифестации заболевания, нередко затрудняя своевременную диагностику и интерпретацию изменений. В литературе описана частота выявления положительной пробы Кумбса в зависимости от стадии заболевания по Vinet: при стадии А положительная проба Кумбса обнаружена у 2,9 % больных, при стадии В — у 10,5 %, при стадии С и прогрессировании заболевания — у 18,2 %. Кроме этого, установлено, что у 90 % больных с АИГА выявляются признаки прогрессирования ХЛЛ [8].

В патогенезе АИГА ключевую роль играет срыв иммунологической толерантности к собственным антигенам в результате ослабления Т-супрессорной функции иммунитета, контролирующей аутоагрессию. Активированные В-лимфоциты синтезируют антитела (иммуноглобулины (Ig), принадлежащие чаще всего к классу G, реже — к М и А) против неизмененных антигенов на поверхности эритроцитов. Установлено, что В-лимфоциты при ХЛЛ в 10 % случаев продуцируют антитела класса IgM, что приводит к внутрисосудистому гемолизу. В случае продукции антител класса IgG разрушение эритроцитов происходит только в макрофагах селезенки [9, 10]. Показано, что прогноз течения АИГА значительно лучше при выявлении антител класса IgG [8].

Механизм аутоагрессии при ХЛЛ до сих пор малоизучен. Предполагают, что клетки ХЛЛ могут действовать как антигенпрезентирующие клетки. В этом случае возможны их связывание с поверхностными Ig, интернализация, процессинг и презентация пептидов эритроцитарных антигенов клетками ХЛЛ Т-лимфоцитам, которые затем индуцируют формирование нормальными В-клетками образование антиэритроцитарного IgG [9–11]. Другой механизм может быть опосредован продукцией ингибиторных цитокинов клетками ХЛЛ, что может облегчать «ускользание» аутоиммунных клеток от апоптоза после взаимодействия с аутоантигенами и тем самым провоцировать срыв толерантности иммунной системы к собственным клеткам. В некоторых случаях клетки ХЛЛ могут быть непосредственными продуцентами моноклональных аутоантител, обычно IgM [12].

Клинический случай 1

Пациент, 49 лет, анамнез заболевания с августа 2013 г. Диагноз ХЛЛ установлен на основании выявления в крови абсолютного моноклонального В-клеточного лимфоцитоза (CD19+CD20+CD5+CD23+), увеличения периферических лимфатических узлов до 3–4 см, наличия В-симптомов. По месту жительства были проведены 2 курса полихимиотерапии по схеме FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), однако с учетом кратковременного эффекта (уменьшения размеров лимфатических узлов при сохраняющемся лимфоцитозе) далее были проведены другие ритуксимабсодержащие курсы: 4 цикла R-COP — без существенной динамики; 6 курсов R-CHOP. В связи с непрерывно рецидивирующим течением заболевания, недостаточным эффектом, развитием резистентности к химиотерапии пациент обследован в НМИЦ гематологии.

При обследовании пациента в октябре 2015 г.: состояние средней тяжести, обусловленное опухолевой интоксикацией (общая слабость, потливость, снижение массы тела), субфебрильной лихорадкой. Выявлены генерализованная лимфаденопатия (увеличение периферических, внутригрудных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов максимально до 5 см), спленомегалия +2 см

из-под реберной дуги (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) размер 158×62 мм). В гемограмме концентрация гемоглобина 125 г/л, количество эритроцитов $4,1 \times 10^{12}$ /л, ретикулоцитов $1,5$ %, тромбоцитов 172×10^9 /л, лейкоцитов $7,8 \times 10^9$ /л, лимфоцитов 50 %. Прямая проба Кумбса положительная в титре 1:2. В биохимическом анализе крови высокая активность ЛДГ – 822 Ед/л. При молекулярном исследовании выявлен немутированный статус генов IGHV. При флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) делеции 17p13 (TP53), 11q22 (ATM), 13q14, трисомия хромосомы 12 не обнаружены. При иммунофенотипическом исследовании клеток крови выявлена моноклональная популяция В-клеток CD19+CD20+CD5+CD23+. Таким образом, диагноз В-клеточного ХЛЛ (В-ХЛЛ) стадии В по Vinet был подтвержден.

С учетом неблагоприятных факторов прогноза (немутированный статус, непрерывно рецидивирующее течение заболевания на фоне 1-й линии терапии) с ноября 2015 г. была начата терапия ибрутинибом в редуцированной дозе 280 мг/сут (в связи с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации до 66 мл/мин). На 25-й день терапии ибрутинибом пациент обратился с жалобами на субфебрилитет, ринит, сухой кашель. Появился кожный геморрагический синдром в виде петехиальных высыпаний в области нижних конечностей. При осмотре отмечена нормализация размеров периферических лимфатических узлов, печени, селезенки. В клиническом анализе крови выявлены анемия (уровень гемоглобина 86 г/л), глубокая тромбоцитопения (отсутствие тромбоцитов по данным анализатора – 0×10^9 /л), количество лейкоцитов 7×10^9 /л. В качестве одного из возможных механизмов развития глубокой цитопении рассматривалась вероятная гематологическая токсичность на фоне терапии ибрутинибом, в связи с чем препарат был временно отменен. Однако при дополнительном обследовании выявлены антитромбоцитарные антитела – 690 % (норма до 200 %) и положительная прямая проба Кумбса в титре 1:4–1:8, в связи с чем была диагностирована АИГА в сочетании с иммунной тромбоцитопенией (синдром Фишера–Эванса).

Определена тактика терапии: начата глюкокортикостероидная терапия (преднизолон из расчета 1 мг/кг), возобновлена терапия ибрутинибом в терапевтической дозе 420 мг/сут. Геморрагический синдром был купирован в течение нескольких дней терапии преднизолоном, на 25-й день был достигнут прирост показателей крови – уровни гемоглобина 126 г/л, тромбоцитов 153×10^9 /л. Прямая проба Кумбса положительная в титре 1:2. С 4-й недели терапии было начато постепенное снижение дозы преднизолона вплоть до полной отмены, цитопения не рецидивировала. Через 12 мес терапии ибрутинибом достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (без оценки минимальной остаточной болезни): нормальные показатели крови; по данным УЗИ размеры периферических и висцеральных лимфатических узлов, селезенки не увеличены; прямая проба Кумбса отрицательная. До нас-

тоящего времени пациент без прогрессии ХЛЛ, продолжает получать терапию ибрутинибом. Процесс лечения проиллюстрирован на рис. 1.



Рис. 1. Динамика показателей крови (концентрации гемоглобина, тромбоцитов) в период терапии преднизолоном
Fig. 1. Dynamics of blood parameters (hemoglobin level, platelets count) during prednisone therapy

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай развития АИГА в сочетании с иммунной тромбоцитопенией (синдром Фишера–Эванса). Терапия аутоиммунной цитопении глюкокортикостероидами на фоне продолжения лечения основного заболевания ибрутинибом позволила купировать аутоиммунные осложнения ХЛЛ и достичь ремиссии заболевания.

Патогенез парциальной красноклеточной аплазии костного мозга

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга – синдром, характеризующийся глубокой анемией и отсутствием ретикулоцитов вследствие избирательного угнетения красного ростка кроветворения (отсутствие или резкое снижение количества эритрокариоцитов в костном мозге). Уровень гемоглобина у пациентов с ПКА, как правило, ниже 50 г/л, что сопровождается потребностью в заместительных трансфузиях эритроцитарной взвесью.

Различают врожденную форму ПКА (анемия Даймонда–Блекфена) и приобретенную (вторичную). Вторичная ПКА описана при многих опухолях, наиболее часто в сочетании с неходжкинской лимфомой [12]. По данным литературы, ПКА диагностируют примерно у 1 – 6 % пациентов с ХЛЛ [13].

В основе развития вторичной ПКА лежат иммунологические механизмы. В отличие от антител, характерных для АИГА с неполными тепловыми агглютининами, антитела, снятые с поверхности эритроцитов больных ПКА, фиксируются ко всем донорским эритроцитам, кроме обработанных папаином

(анти-Pr(proteolytic)Id-антитела). Лабораторная диагностика ПККА основана на выявлении избирательной аплазии красного ростка кроветворения и обнаружении в сыворотке крови анти-PrId-антител.

Среди причин развития ПККА при ХЛЛ могут быть поражение костного мозга парвовирусом В19, продукция антиэритроцитарных антител (как при АИГА) и антител к рецепторам эритропоэтина, цитотоксическое воздействие активированных лимфоцитов CD8+ [14]. Чаще всего у больных ПККА выявляют специфический вирус (парвовирус В19), избирательно поражающий эритрокариоциты костного мозга. Инфицированность вирусом в популяции достаточно велика – 60–70 % лиц имеют антитела к этому вирусу, механизм передачи – воздушно-капельный и трансфузионный [15]. Основными клетками-мишенями вируса являются эритробласты, в которых блокируются процессы дифференцировки до эритроцитов. Проникновение вируса в клетки происходит через Р-антиген эритроцитов. При отсутствии экспрессии Р-антигена на эритроблестах развивается устойчивость к заражению парвовирусной инфекцией [16].

В основе тактики лечения ПККА лежат принципы терапии АИГА: назначение глюкокортикостероидов позволяет достичь ремиссии в 30–60 % случаев, однако ремиссии непродолжительные – у 80 % пациентов возникает рецидив ПККА в течение 1 года [17]. Большие успехи достигнуты при применении иммуносупрессивной терапии (циклоспорин А, циклофосфамид, антилимфоцитарный глобулин) – ремиссии в результате лечения этими препаратами достигнуты у 73 % пациентов, что еще раз косвенно подтверждает иммунный характер ПККА [18]. Опубликованы данные о достижении устойчивых, длительных ремиссий при применении моноклональных антител – ритуксимаба и алемтузумаба [19, 20]. При этом терапия иммуносупрессивными препаратами и/или моноклональными антителами позволит излечить ПККА без достижения ремиссии ХЛЛ.

Клинический случай 2

У пациентки, 67 лет (1950 года рождения), диагноз В-ХЛЛ стадии С по Vinet был установлен в сентябре 2017 г. на основании выявления лимфоцитарного лейкоцитоза (уровни лейкоцитов $60 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов 56 %) с характерным иммунофенотипом лимфоцитов ($CD5+CD19+CD20+CD22+CD23+CD25+FM7+CD11c+$), анемии (уровень гемоглобина 59 г/л), периферической лимфаденопатии с максимальным размером до 56 мм (подмышечный лимфатический узел). С сентября 2017 г. была начата специфическая терапия хлорамбуцилом в дозе $10 \text{ мг}/\text{м}^2$.

В октябре 2017 г. пациентка обратилась в НМИЦ гематологии. При обследовании в анализе крови выявлена анемия – уровни гемоглобина 64 г/л, эритроцитов $1,9 \times 10^{12}/\text{л}$, средний объем эритроцита 89 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 31 пг, количест-

во ретикулоцитов 1,05 %, лейкоцитоз $26 \times 10^9/\text{л}$ (палочкоядерные 3 %, сегментоядерные 24 %, количество лимфоцитов 70 %, моноцитов 2 %, базофилов 1 %), количество тромбоцитов в пределах нормальных значений – $157 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 13 мм/ч. При FISH клеток костного мозга делеция 17p не выявлена, в 96 % ядер клеток обнаружена делеция 13q14. В миелограмме выявлено расширение лимфоидного ростка до 60,2 %, эритроидный росток сужен до 14 %. По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение активности ЛДГ до 553 Ед/л, остальные параметры в пределах нормальных значений. Проба Кумбса отрицательная. Таким образом, гемолитический характер анемии был исключен, генез анемии оставался неясен.

С учетом анемии от терапии с включением флударабина было решено воздержаться, принято решение о проведении курса полихимиотерапии по схеме RCD (ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон). После 1-го курса отмечено снижение количества лейкоцитов до нормальных значений, однако сохранялась глубокая анемия, которая была расценена как специфическое проявление инфильтрации костного мозга. Второй курс был проведен по схеме FCR-lite без динамики по анемии (сохранялась зависимость от трансфузионной терапии эритроцитарной взвесью).

Проводилась ревизия возможных причин стойкой анемии. При дополнительном вирусологическом исследовании крови обнаружена ДНК парвовируса В19, что наряду с сужением красного ростка в костном мозге позволило установить диагноз ПККА. В качестве терапии парвовирусной инфекции пациентке было введено 20 г внутривенного Ig (№ 2 с интервалом 2 мес). На этом фоне достигнут положительный эффект в виде повышения концентрации гемоглобина до нормальных значений и исчезновения ДНК парвовируса В19. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением, в ремиссии В-ХЛЛ с периодом наблюдения 24 мес. Этапы лечения приведены на рис. 2.

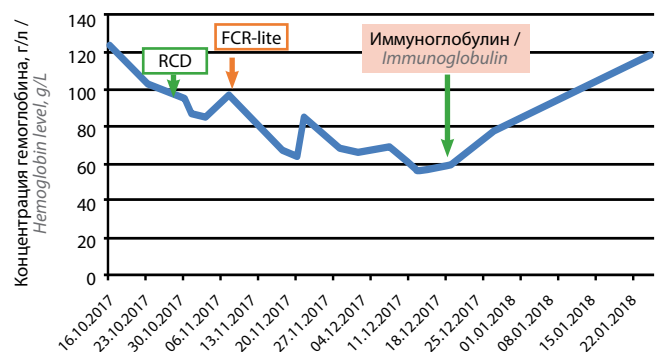


Рис. 2. Динамика концентрации гемоглобина в период иммунохимиотерапии и терапии иммуноглобулином. RCD – ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон; FCR-lite – флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб
Fig. 1. Dynamics of hemoglobin level during immunochemotherapy and immunoglobulin therapy. RCD – rituximab, cyclophosphamide, dexamethasone; FCR-lite – fludarabine, cyclophosphamide, rituximab

Описание данного клинического случая свидетельствует о необходимости исключения инфицирования парвовирусом В19 во всех случаях стойкой анемии при ХЛЛ.

Редко в клинической практике встречаются случаи дебюта В-ХЛЛ с синдрома цитопении, обусловленной лимфоидной инфильтрацией костного мозга и уменьшением количества элементов нормального гемопоэза. В гемограмме вместо типичного лимфоцитарного лейкоцитоза отмечается нормальное либо сниженное количество лейкоцитов с нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией. Выявление инфильтрации костного мозга патологическими лимфоцитами с характерным иммунофенотипом позволит безошибочно установить диагноз В-ХЛЛ. Однако возникают трудности в определении терапевтической стратегии, так как применение большинства цитостатических препаратов (флударабин, бендамустин и др.) в процессе лечения приводит к развитию агранулоцитоза и повышает риск развития тяжелых инфекционных осложнений.

Клинический случай 3

Пациент, 39 лет (1980 года рождения), в анамнезе в 2010 г. оперативное лечение по поводу рака левого яичка с последующей химиотерапией; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. В феврале 2017 г. больной отметил появление прогрессирующей слабости, стойкой фебрильной лихорадки. Обратился к терапевту по месту жительства, при обследовании выявлена анемия (уровень гемоглобина до 46 г/л), в связи с чем проводились заместительные гемотрансфузии. При обращении к гематологу в апреле 2017 г. в гемограмме выявлены анемия (уровень гемоглобина до 81 г/л) на фоне трансфузий, тромбоцитопения до 50×10^9 /л, относительный лимфоцитоз до 67 % при нормальном уровне лейкоцитов $4,2 \times 10^9$ /л. При иммунофенотипическом исследовании крови данных о наличии лимфопролиферативного заболевания не получено. По данным исследования костного мозга в миелограмме: уровень лимфоцитов 74,5 %, эритроидный ряд 0 %, мегакариоциты единичные в препарате. По результатам УЗИ органов брюшной полости размеры печени и селезенки в пределах нормальных значений, в проекции ворот селезенки визуализируются небольшие лимфатические узлы максимальным размером 25×14 мм. По данным рентгенографии органов грудной клетки средостение не расширено, легкие без очаговых и инфильтративных изменений. С предварительным диагнозом апластической анемии пациент находился на стационарном лечении, где проводились заместительные трансфузии компонентов крови.

В мае 2017 г. выполнено повторное обследование. В миелограмме уровень лимфоцитов 84,3 %, эритроидный ряд 0 %, мегакариоциты единичные в препарате. По данным иммунофенотипического исследования клеток костного мозга выявлен клон с иммунофенотипом периферической В-клеточной CD5+ лимфомы с экспрессией CD79b и CD20. При цитогенетическом исследовании костного мозга

делящихся клеток не обнаружено. Трепанобиопсия костного мозга не выполнялась. На основании результатов проведенных обследований по месту жительства был установлен диагноз ХЛЛ. С июня 2017 г. больному проведен 1 курс иммунохимиотерапии по схеме R-COP без существенного эффекта.

В июле 2017 г. пациент был направлен в НМИЦ гематологии для уточнения диагноза и тактики ведения. Данные клинического анализа крови: уровни гемоглобина 95 г/л, тромбоцитов 54×10^9 /л, лейкоцитов $2,88 \times 10^9$ /л (палочкоядерные 12 %, сегментоядерные 38 %, количество лимфоцитов 42 %, моноцитов 8 %). По данным иммунофенотипического исследования клеток крови В-лимфоциты представлены популяцией CD19+к-/л-CD5+CD23+CD25+CD200+CD22+CD20-CD79b-CD43-CD20-, которая может соответствовать ХЛЛ на фоне терапии ритуксимабом. Данные иммунохимического анализа крови: уровни нормальных Ig в пределах референсных значений. При вирусологическом исследовании ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, герпес-вируса 6-го типа, парвовируса В19 не выявлена, обнаружены антитела класса IgG к цитомегаловирусу в титре 1:3200. Выполнена трепанобиопсия крыла подвздошной кости; при гистологическом исследовании морфологическая картина характеризует поражение при лимфоме/лейкозе, при иммуногистохимическом исследовании клетки лимфоидной инфильтрации CD19+, CD5+, CD23+. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга: материал неинформативен. Таким образом, был подтвержден диагноз В-ХЛЛ стадии С, атипичное течение (отсутствие лимфоцитоза, выраженной лимфаденопатии, 3-ростковая цитопения).

С учетом наличия глубокой цитопении проведение стандартных курсов полихимиотерапии с включением флударабина или бендамустина не представлялось возможным, в связи с чем были даны рекомендации по лечению по схеме RCD. С июля по ноябрь 2017 г. больному было проведено 3 курса RCD. На фоне терапии отмечены незначительное улучшение лабораторных показателей крови и уменьшение зависимости от трансфузий гемокомпонентов.

С учетом недостаточного эффекта от терапии пациент был повторно обследован в НМИЦ гематологии в ноябре 2017 г. В гемограмме сохранялись анемия (уровень гемоглобина 67 г/л), тромбоцитопения (62×10^9 /л), лейкопения ($1,9 \times 10^9$ /л) (палочкоядерные 3 %, сегментоядерные 62 %, количество лимфоцитов 30 %, эозинофилов 4 %, моноцитов 1 %), СОЭ 85 мм/ч. По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение активности аланинаминотрансферазы до 744 Ед/л, аспартатаминотрансферазы до 541 Ед/л, уровней щелочной фосфатазы до 139 Ед/л, билирубина до 28,9 мкмоль/л, железа до 57 мкмоль/л, ферритина до 1500 нг/мл, С-реактивного белка до 26 %. Данные морфологического исследования костного мозга: уровень лимфоцитов 68 %, увеличено количество моноцитов до 6,4 %, редукция эритроидного ряда 1,2 %, мегакариоциты единичные. При гистологическом исследовании костного мозга

морфологическая картина характеризует субстрат В-ХЛЛ с признаками реактивной миелодисплазии. При стандартном цитогенетическом исследовании клеток костного мозга выявлен клон с гипоплоидным набором хромосом и комплексными нарушениями кариотипа: потерей Y-хромосомы, моносомией по хромосоме 6, дериватом хромосомы 10, делецией длинного плеча хромосомы 13, робертсоновской транслокацией *der* (21;22).

С учетом повышения активности печеночных трансаминаз, отрицательных результатов теста на вирусные гепатиты было заподозрено развитие токсического гепатита, в связи с чем пациент получал симптоматическую терапию, терапию преднизолоном в дозе 90 мг/сут в течение недели с последующим снижением дозы.

На этом фоне состояние без динамики, сохранялись повышение активности печеночных трансаминаз, гипоальбуминемия, появление периферических отеков, уровень гемоглобина составлял 46 г/л. По данным компьютерной томографии наблюдалась картина правосторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии. С учетом тяжести состояния пациента, обусловленной инфекционными осложнениями, глубокой цитопенией, печеночной дисфункцией, были начаты массивная антибактериальная терапия, эмпирическая противовирусная терапия ганцикловиром 10 мг/кг/сут. На фоне терапии течение вирусной инфекции было купировано, состояние стабилизировалось.

С учетом глубокой цитопении на фоне инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками, инфекционных осложнений был проведен курс противоопухолевой терапии кладрибином 10 мг/сут подкожно в 1–2-й дни, дексаметазоном 8 мг/сут в 1–4-й дни (с 22.01.2018 по 23.01.2018). На этом фоне была достигнута положительная динамика — отмечалось восстановление показателей клинического и биохимического анализов крови, регрессировали инфекционные осложнения. В гемограмме через 3 мес после применения кладрибина (апрель 2018 г.): уровни гемоглобина 150 г/л, тромбоцитов 163×10^9 /л, лейкоцитов $5,2 \times 10^9$ /л, лимфоцитов 31 % (сегментоядерные 55 %). Таким образом, после ведения 20 мг кладрибина была достигнута ремиссия В-ХЛЛ (рис. 3).

Спустя 2 года ремиссии, в марте 2020 г., на фоне появления общей слабости в гемограмме были выявлены снижение уровней гемоглобина до 102 г/л и тромбоцитов до 90×10^9 /л, лейкоцитоз до 13×10^9 /л, увеличение периферических лимфатических узлов до 4 см. В мае 2020 г. в гемограмме — анемия 96 г/л, макроцитоз (средний объем эритроцита 106 фл), тромбоцитопения тяжелой степени (3×10^9 /л), уровень лейкоцитов $9,5 \times 10^9$ /л, лимфоцитоз 83 % (сегментоядерные 8 %), СОЭ 83 мм/ч. В миелограмме отмечена инфильтрация костного мозга лимфоцитами 93,2 %. В трепанобиоптате наблюдалась

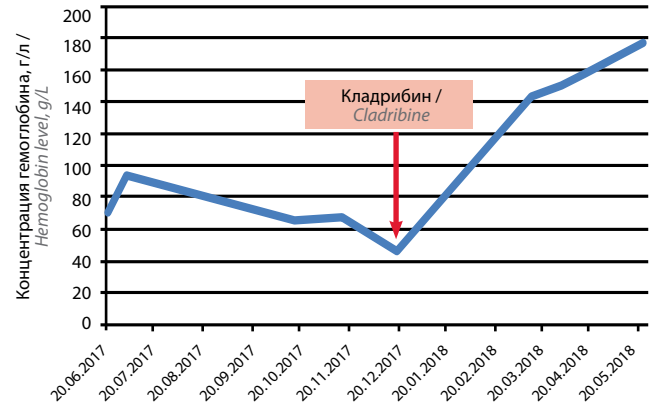


Рис. 3. Динамика концентрации гемоглобина до лечения кладрибином и после него

Fig. 3. Dynamics of hemoglobin level before and after cladribine therapy

диффузно-интерстициальная лимфоидная инфильтрация. При иммунофенотипировании клеток костного мозга выявлена моноклональная популяция В-лимфоцитов CD19+κ(low)CD5+CD23+CD43+CD81—CD79b—. При УЗИ органов брюшной полости обнаружена внутрибрюшная, забрюшинная лимфаденопатия (до 5 см), размер селезенки 148 × 52 мм, паренхима с диффузно-очаговой лимфоидной инфильтрацией. Установлена картина раннего рецидива В-ХЛЛ, требующего начала специфической терапии.

Таким образом, в тех случаях, когда цитопения при ХЛЛ обусловлена тотальной инфильтрацией костного мозга лимфоцитами и применение стандартных курсов химиотерапии может привести к усугублению аплазии костного мозга и критической нейтропении, использование кладрибина может рассматриваться в качестве альтернативной терапевтической стратегии.

Заключение

Несвоевременная диагностика и неадекватное лечение цитопенических состояний могут существенно усугубить тяжесть состояния пациента. Во всех случаях развития необъяснимой цитопении требуются тщательная ревизия диагноза, проведение дифференциальной диагностики возможных причин цитопении, в том числе аутоиммунного, вирусного и иного генеза. До настоящего времени остается нерешенным вопрос об оптимальной последовательности отдельных этапов терапии аутоиммунных осложнений, в особенности трудно диагностировать причину развития цитопении на фоне проведения специфического лечения. Данных в этой области недостаточно, и необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных схем лечения в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Truong P.T., Parhar T., Hart J. et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33(5):465–8. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181b4b147.
2. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
3. Robak T., Dmoszynska A., Solal-Céligny P. et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749–55. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.4556.
4. Цветаева Н.В., Никулина О.Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий. М., 2014. 19 с. Доступно по: <http://zdravalt.ru/upload/iblock/2df/2df466acfd766adc77c674f89183bc2c.pdf>. [Tsvetaeva N.V., Nikulina O.F. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemias. Moscow, 2014. 19 p. Available at: <http://zdravalt.ru/upload/iblock/2df/2df466acfd766adc77c674f89183bc2c.pdf>. (In Russ.)].
5. Moreno C., Hodgson K., Ferrer G. et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 2010;116(23):4771–6. DOI: 10.1182/blood-2010-05-286500.
6. Barcellini W., Montesano R., Clerici G. et al. *In vitro* production of anti-RBC antibodies and cytokines in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2002;71(3):177–83. DOI: 10.1002/ajh.10210.
7. Волкова М.А. Хронический лимфолейкоз. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2001. С. 376–392. [Volkova M.A. Chronic lymphocytic leukemia. *Clinical oncohematology*. Moscow: Meditsina, 2001. Pp. 376–392. (In Russ.)].
8. Visco C., Barcellini W., Maura F. et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2014;89(11):1055–62. DOI: 10.1002/ajh.23785.
9. Kipps T.J., Carson D.A. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood* 1993;81(10):2475–87.
10. Hodgson K., Ferrer G., Montserrat E., Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica* 2011;96(5):752–61. DOI: 10.3324/haematol.2010.036152.
11. Rogers K.A., Woyach J.A. Secondary autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2016;43(2):300–10. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.02.011.
12. Strati P., Caligaris-Cappio F. A matter of debate in chronic lymphocytic leukemia: is the occurrence of autoimmune disorders an indicator of chronic lymphocytic leukemia therapy? *Curr Opin Oncol* 2011;23(5):455–60. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328348c683.
13. Ягужинская О.Е., Пивник А.В., Февралева И.С. и др. Диагностика инфекции парвовирусом В19 у гематологических больных в сочетании с парциальной красноклеточной аплазией костного мозга. *Терапевтический архив* 2001;73(8):50–6. [Yaguzhinskaya O.E., Pivnik A.V., Fevrалева I.S. et al. Diagnosis of parvovirus B19 infection in hematological patients in combination with partial red cell bone marrow aplasia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2001;73(8):50–6. (In Russ.)].
14. Robert T., Means Jr. Pure red cell aplasia. *Blood* 2016;128:2504–9. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717140.
15. Кравченко С.К., Браун К.Е., Грин С. и др. Диагностика В19 парвовирусной инфекции у больных анемиями. *Сибирский онкологический журнал. Проблемы гематологии и переливания крови* 1996;2:30–4. [Kravchenko S.K., Braun K.E., Grin S. et al. Diagnosis of B19 parvovirus infection in patients with anemia. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. Problemy gematologii i perelivaniya krovi = Siberian Journal of Oncology. Problems of Hematology and Blood Transfusion* 1996;2:30–4. (In Russ.)].
16. Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю. Парвовирус В19 человека: характеристика возбудителя, распространение и диагностика обусловленной им инфекции. *Инфекция и иммунитет* 2013;3(4):311–22. [Lavrentyeva I.N., Antipova A.Yu. Human parvovirus B19: virus characteristics, distribution and diagnostics of parvovirus infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2013;3(4):311–22. (In Russ.)].
17. Sawada K., Fujishima N., Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol* 2008;142(4):505–14. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07216.x.
18. Keel S., Abkowitz J.L. Pure red cell aplasia and Diamond–Blackfan anemia. In: *Clinical Hematology*. Eds.: Young N.S., Gerson S.L., High K.A. Mosby Elsevier, Philadelphia, USA, 2006. Pp. 169–180.
19. Stasi R., Del Poeta G., Stipa E. et al. Response to B-cell-depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;110(8):2924–30. DOI: 10.1182/blood-2007-02-068999.
20. Rodon P., Breton P., Courouble G. Treatment of pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anemia in chronic lymphocytic leukaemia with Campath-1H. *Eur J Haematol* 2003;70(5):319–21. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00055.x.

Вклад авторов

И.С. Пискунова: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Т.Н. Моисеева, Л.С. Аль-Ради: непосредственное участие в лечении пациентов, помощь в подготовке рукописи, окончательное одобрение рукописи;

Л.В. Пластинина, С.Р. Горячева: сбор и анализ данных, участие в лечении пациентов.

Authors' contributions

I.S. Piskunova: data analysis, literature review, article writing;

T.N. Moiseeva, L.S. Al-Radi: participation in the patient treatment, article writing, final approval of the article;

L.V. Plastinina, S.R. Goryacheva: data collection and analysis, participation in the patient treatment.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Пискунова / I.S. Piskunova: <https://orcid.org/0000-0003-1571-3161>

Т.Н. Моисеева / T.N. Moiseeva: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>

Л.С. Аль-Ради / L.S. Al-Radi: <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>

Л.В. Пластинина / L.V. Plastinina: <https://orcid.org/0000-0001-5396-2113>

С.Р. Горячева / S.R. Goryacheva: <https://orcid.org/0000-0003-3906-9171>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patients gave written informed consent to the publication of their data.