

3. Окисний гомеостаз та збереженість гемопоетичної тканини пуповинної крові на етапах процесу кріоконсервування трансплантаційного матеріалу / Т.О. Калиниченко, М.Ю. Аношина, В.В. Балан [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2012. – Вип. 21, книга 3. – С. 111–116.

4. Чеснокова Н.П. Лекция 2. Особенности структуры и функции эритроцитарной мембраны / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1–2. – С. 328–331.

5. Патент на корисну модель № 21507 UA A01N1/00, 1/02, АК35/14 Спосіб підготовки ядровмісних клітин пуповинної крові до кріоконсервування / П.М. Перехрестенко, Г.Т. Глухенька, Т.О. Калиниченко. – № 2006 10727; заявл. 10.10.2006; опубл. 15.03.2007. // Бюл. № 3.

6. Аношина М.Ю. Оцінка перекисного окислення ліпідів у зразках кріоконсервованої пуповинної крові / М.Ю. Аношина, Т.О. Калиниченко, Г.Т. Глухенька // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2011. – № 3. – С. 12–15.

7. Red Blood Cell Polymorphism and Susceptibility to Plasmodium vivax / P.A. Zimmerman, M. U. Ferreira, R. E. Howes, O. Mercereau-Puijalon // Adv Parasitol. Author manuscript; available in PMC 2013 Jul 31. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728992/>

Надійшла 25.09.2017 року.

УДК 616.155.392.2 – 036.12-085

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІМУННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ

О.Я. Виговська

*ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини  
НАМН України», Львів*

**Резюме.** Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) може ускладнюватись імунними цитопеніями. Серед обстежених нами 34 хворих на ХЛЛ, найчастішою формою цитопенії була автоімунна гемолітична анемія (АГА) (22 хворих), рідше спостерігалась імунна тромбоцитопенія (ТТП) (6 хворих) та синдром Фішер-Івенса (4 хворих). У однієї хворої виявили парціальну червоноклітинну аплазію (ПЧА), і ще у однієї хворої, імунну нейтропенію (ІН). Автоімунна гемолітична анемія у 2 хворих розвинулась під час лікування лейкераном, у 2 пацієнтів після курсу СОР (циклофосфан, вінкристин, преднізолон) і у одного хворого після курсу ФС (флударабін, циклофосфан). Синдром Фішер-Івенса у одного хворого розвинувся під час лікування лейкераном. Із прогно-

стичних маркерів перебігу ХЛЛ у всіх хворих виявлялись високі показники CD38 та  $\beta$ 2-мікроглобуліну ( $\beta$ 2-MG). Генетичні маркери визначали у 12 хворих. У 2 хворих виявили del (11q) і ще у 2 хворих del (11q) в комбінації з del (17p). Згідно даних літератури, така асоціація спостерігається у 1% хворих на ХЛЛ і розцінюється як прогностично дуже несприятлива. Найкращі результати лікування були отримані при застосуванні схем з ритуксимабом.

**Ключові слова:** хронічна лімфоцитарна лейкемія, автоімунні ускладнення, автоімунна гемолітична анемія, імунна тромбоцитопенія, імунна нейтропенія, лікування.

## THE PECULIARITIES OF IMMUNE COMPLICATIONS OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

O. Vygovska

SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine», Lviv

**Resume.** Chronic lymphocytic leukemia (CLL) may be complicated by immune cytopenia. Among the 34 surveyed our patients with CLL, the most common form of autoimmune cytopenia was autoimmune hemolytic anemia (AIHA) (22 patients), with a lower frequency of immune thrombocytopenia (ITP) (6 patients) and Fisher-Evans syndrome (4 patients). One patient had pure red blood cell aplasia (PRBCA), and one patient had autoimmune neutropenia (AIN). Autoimmune hemolytic anemia developed in 2 patients treated with leukeran, in 2 patients after treatment COP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone), and in one patient after treatment FC (fludarabine, cyclophosphamide). Fisher-Evans syndrome developed in one patient during treatment with leukeran. Among prognostic markers of CLL in all patients revealed high rates of CD38 and the  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-MG). Genetic markers were determined in 12 patients. 2 patients we revealed with del (11q), and 2 patients with del (11q) in combination with del (17p). According to the literature, this association occurs in 1% of patients with CLL and is regarded prognostically very unfavorable. The best results were obtained by treatment in the in combination with rituximab.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, autoimmune complications, autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia, autoimmune neutropenia, treatment.

**Вступ.** Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) доволі часто ускладнюється імунними цитопеніями (ІЦ). Це імунна гемолітична анемія (АІГА), імунна тромбоцитопенія (ІТП), або комбінація гемолізу та тромбоцитопенії – синдром Фішер-Івенса. Рідкісними ускладненнями є імунна нейтропенія (ІН) та парціальна червоноклітинна аплазія (ПЧА). Ці ускладнення слід диференціювати з цитопеніями іншого генезу, зокрема недостатністю кістковомозкового кровотворення (метаплазія кісткового мозку лейкемічними лімфоцитами, пригнічення функції кісткового мозку хіміопрепаратами) [2, 9].

Імунні цитопенії можуть виникати на різних стадіях ХЛЛ, суттєво впливають на перебіг хвороби та вимагають особливих підходів до лікування. [6, 9, 20].

**Метою** даного дослідження було визначення особливостей перебігу імунних цитопеній у хворих на ХЛЛ, в залежності від форми цитопенії, часу виникнення ускладнення, проведення лікування.

**Матеріали і методи дослідження.** Під нашим спостереженням знаходилось 34 хворих на ХЛЛ, ускладнену імунними цитопеніями. Серед них: 18 чоловіків у віці 54–78 років та 16 жінок у віці 49–76 років.

Найчастішою формою імунної цитопенії була імунна гемолітична анемія (22 хворих) (III ст. Rai), рідше спостерігалась імунна тромбоцитопенія (6 хворих) (IV ст. Rai). Синдром Фішер-Івенса виник у 4 хворих (IV ст. Rai), імунна нейтропенія у 1 хворої (II ст. Rai), та парціальна червоноклітинна аплазія у 1 хворої (III ст. Rai).

Діагноз ХЛЛ у всіх хворих підтверджений імунофенотипуванням. У всіх хворих у периферичній крові виявилась В-клітинна популяція CD5<sup>+</sup>, CD 19<sup>+</sup>, CD 20<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>.

Діагноз імунної гемолітичної анемії встановлювали на основі швидкого наростання анемії, іктеричності склер та шкіри, непрямой білірубінемії, позитивного тесту Кумбса, ретикулоцитозу, збереженого еритроцитарного паростка гемопоезу в стернальному пунктаті. Імунну тромбоцитопенію встановлювали при наявності у хворого геморагічного синдрому, тромбоцитопенії у периферичній крові при збереженні показників червоної крові та достатньої кількості мегакаріоцитів у стернальному пунктаті. Для синдрому Фішер-Івенса притаманні комбінації синдромів гемолізу та тромбоцитопенії при наявності в стернальному пунктаті збережених червоного та мегакаріоцитарного паростків.

**Результати дослідження.** Розподіл хворих за віком, статтю та формою імунної цитопенії представлений в табл. 1.

Враховуючи особливості перебігу і, особливо, лікування хворих похилого віку, ми розділили їх на дві групи: < 65 років та > 65 років (табл.1). Як видно з даних таблиці гемолітична анемія та синдром Фішер-Івенса з однаковою частотою спостерігались серед жінок та чоловіків різних вікових груп. Імунна тромбоцитопенія частіше виникала у чоловіків молодшої групи (< 65 років).

В табл. 2 представлений час виникнення гемолітичної анемії в залежності від дати діагностування ХЛЛ.

Імунна гемолітична анемія частіше виникала на ранніх стадіях ХЛЛ у чоловіків. Так у 3-х хворих гемоліз виник як дебют хвороби, у 5 чоловіків впродовж року від діагностування ХЛЛ, і тільки у 2 хворих на 5-му чи

Таблиця 1 – Розподіл хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію за формою імунної цитопенії, статтю та віком

Імунна цитопенія	Чоловіки		Жінки		Разом
	< 65 років	> 65 років	< 65 років	> 65 років	
Гемолітична анемія	6	5	4	7	22
Тромбоцитопенія	4	1	0	1	6
С-м Фішер- Івенса	1	1	1	1	4
Нейтропенія	0	0	1	0	1
Червоноклітинна аплазія	0	0	0	1	1
	11	7	6	10	34

пізніше році хвороби. Серед жінок, тільки у однієї хворої ХЛЛ дебютувала гемолізом. У переважній більшості (6 хворих) гемоліз розвинувся на 5 році хвороби та пізніше.

Таблиця 2 – Час виникнення автоімунної гемолітичної анемії залежно від дати діагностування хронічної лімфоцитарної лейкемії

Час до виникнення АІГА	Чоловіки	Жінки
Дебют	3	1
До 12 місяців	5	0
До 24 місяців	1	1
До 36 місяців	0	2
До 48 місяців	0	1
До 60 місяців	1	3
>60 місяців	1	3

Імунна тромбоцитопенія у всіх хворих (5 чоловіків, 1 жінка) була першим проявом хвороби. Геморагічний синдром, тромбоцитопенія були причиною для обстеження хворих, що і дозволило встановити ХЛЛ. Синдром Фішер-Івенса у 2-х хворих виник на ранніх стадіях хвороби і у 2-х хворих на пізніх стадіях. Червоноклітинна аплазія діагностована у жінки 72 роки на 31 місяці від дати діагностики ХЛЛ. Імунна нейтропенія виникла на 156 місяці хвороби у хворої, ХЛЛ у якої діагностовано у 40 років.

В табл. 3 представлені показники периферичної крові у хворих з різними формами імунних цитопеній. У всіх хворих спостерігалось збільшення числа лейкоцитів, високий лімфоцитоз.

Таблиця 3 – Показники периферичної крові у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, ускладнену імунними цитопеніями

Форма ускладнення	Гемоглобін (г/л) Медіана, Нижній- верхній квартиль	Еритроцити ( $\times 10^{12}/л$ ) Медіана, Нижній- верхній квартиль	Лейкоцити ( $\times 10^9/л$ ) Медіана, Нижній- верхній квартиль	Лімфоцити (%) Медіана, Нижній- верхній квартиль	Тромбоцити ( $\times 10^9/л$ ) Медіана, Нижній- верхній квартиль	Ретикулоцити (%) Медіана, Нижній- верхній квартиль	Білорубін мкмоль/л Медіана, Нижній- верхній квартиль
АГА	67,5 [53–88,5]	2,02 [1,5–2,7]	107 [44,5–157]	87 [75,5–90,5]	193 [146–236]	67 [52–127]	42 [37–72]
ІТП	134 [125–146]	4,7 [4,4–4,9]	55 [34–61]	82,5 [74–84]	34,5 [15–65]		
С-м Фішер- Івенса	49,5 [37–68]	1,45 [1,15–2,1]	155 [101,5–209]	95,5 [90–97,5]	45 [17,5–76]	44 [29–54]	60 [26–86]

У хворих з тромбоцитопенією число лейкоцитів було менше порівняно з двома іншими групами, хоча відсоток лімфоцитів був майже однаковий.

При ускладненні АГА виявлено низький вміст гемоглобіну та еритроцитів, ретикулоцитоз, непряму білірубінемію при нормальній кількості тромбоцитів. У хворих з ІТП кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну коливались в межах норми. Кількість тромбоцитів була суттєво знижена. У хворих з синдромом Фішер-Івенса показники червоної крові та число тромбоцитів суттєво знижені. У 21 хворого з АГА виявились теплові антитіла (позитивний прямий тест Кумбса). У однієї хворої спостерігався високий титр холододивних антитіл (1:8000).

Прогностичні маркери перебігу ХЛЛ досліджували під час імунного ускладнення (табл. 4). Так, рівень CD 38<sup>+</sup> клітин у всіх хворих був високий, за виключенням двох хворих з АГА (2% та 25% відповідно). У хворих з синдромом Фішер-Івенса вміст CD 38<sup>+</sup> клітин становив 28–83%.

Як видно з даних таблиці 4, рівень  $\beta_2$ -МГ у хворих з АГА та ІТП був значно вище нормальних показників, за винятком 2-х хворих з АГА, у яких рівень  $\beta_2$ -МГ становив 1,69 мг/мл та 2,65 мг/мл.

При ускладненні синдромом Фішер-Івенса, вміст  $\beta_2$ -МГ коливався від 6,8 мг/мл до 7,7 мг/мл.

У 12 хворих досліджувались генетичні маркери прогнозування перебігу ХЛЛ. У 2-х хворих з АГА виявлено del (11q) (у 11% та 100% клітин в окремих хворих). У 2-х хворих з ІТП виявлено одночасно del (11q) та del

Таблиця 4 – Прогностичні маркери перебігу хронічної лімфоцитарної лейкемії у хворих з імунними ускладненнями

Форма ускладнення	$\beta_2$ -МГ (мг/л) Медіана, Нижній-верхній кuartиль	CD38 (%) Медіана, Нижній-верхній кuartиль
АІГА	4,53 [3,44–5,2]	64,5 [55–69,5]
ІТП	4,64 [3,8–51]	63 [61–71]

(17p) (18% та 15% клітин відповідно у одного хворого та 16% та 29% клітин відповідно у другого хворого). У одного хворого del (13q) в 73% клітин.

Як видно з табл. 2, у 4 хворих АІГА була першим проявом ХЛЛ. Ще у 2-х хворих (чоловіки) діагноз ХЛЛ встановлено на II та III стадіях хвороби, у зв'язку з чим хворим призначено курс хіміотерапії за схемою СОР (циклофосфан, вінкрисдин, преднізолон). Після курсу почався гемоліз, тобто розвиток АІГА був зв'язаний з проведеним лікуванням. Ще у 2-х хворих гемоліз розвинувся на фоні лікування лейкераном. Серед хворих, у яких гемоліз розвинувся через тривалий час від діагностування ХЛЛ, 9 хворих лікування не отримували, 7 пацієнтів отримували короткі курси лейкерану, ще 2 хворих – курсову терапію СОР в різний час до розвитку гемолізу. Виникнення АІГА не було пов'язане з проводимим лікуванням.

При розвитку АІГА, 5 хворих отримували лікування стероїдними гормонами + лейкеран з нетривалими ремісіями. 4 хворим проводилось лікування за схемою СОР і 3 хворим за схемою СНОР (циклофосфан, вінкрисдин, доксорубіцин, преднізолон). У 2 хворих після курсів СОР спостерігались ремісії, одна хвора померла через рік від початку гемолізу, ще у одного хворого ефекту від лікування не було, хворий помер. Схема СНОР виявилась ефективною у одного хворого. Ще у одного хворого, при періодичному застосуванні схеми СНОР, рецидивування гемолізу тривало 2 роки, після того хворий помер. Одна хвора виявилась повністю резистентна до лікування СНОР і, при виникненні гострого гемолізу, померла на 58 місяці від діагностування ХЛЛ.

11 хворим, при виникненні гемолізу, застосовувались схеми з включенням ритуксимабу: R-СОР (ритуксимаб, циклофосфан, вінкрисдин, преднізолон) та R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфан, вінкрисдин, доксорубіцин, преднізолон). У 9 хворих після 4-6 курсів R-СОР чи R-СНОР спостерігались тривалі ремісії. Тільки один хворий виявився резистентний

до лікування (R-CHOP) і помер. У однієї хворої з наявністю холодових антитіл, після 4 курсів R-CHOP спостерігалась короткотривала ремісія. Надалі, хворий проводився плазмаферез і 4-разове введення ритуксимабу з інтервалами в тиждень, після чого настала ремісія, що триває (14 місяців до написання статті).

У одного хворого, після 6 курсів R-CHOP настала тривала ремісія. Гемолізу не було 32 місяці. Однак, у зв'язку з прогресуванням ХЛЛ (наростання лейкоцитозу, збільшення розмірів лімфатичних вузлів, печінки та селезінки), хворому проведено 3 курси R-FC (ритуксимаб, флударабін, циклофосфан), після чого почався важкий гемоліз, що не піддавався лікуванню R-CHOP і, у свою чергу, став причиною смерті хворого. Слід відзначити, що у даного хворого виявили делецію del (11q) у 100% проаналізованих клітин.

У зв'язку з тим, що імунна тромбоцитопенія була першим проявом ХЛЛ, лікування хворим проводилось з перших днів діагностування хвороби. Одному хворому проводилась монотерапія преднізолоном з частковим ефектом. Ще один хворий отримував лікування за схемою COP, пізніше курси бендамустину (у цього хворого виявлена del (17p) у 15% клітин та del (11q) у 18% клітин. Інша хвора отримувала лікування лейкеран + преднізолон та курси FCP (флударабін, циклофосфан, преднізолон). В обох хворих зменшилось число лімфоцитів, зменшились розміри лімфатичних вузлів, однак кількість тромбоцитів вище  $99 \cdot 10^9/\text{л}$  та  $85 \cdot 10^9/\text{л}$  (відповідно) не піднімалась. Двом хворим проводилась монотерапія ритуксимабом (чотири введення R в дозі  $375 \text{ мг}/\text{м}^2$  з інтервалом в тиждень). У обох хворих зросло число тромбоцитів до  $128 \cdot 10^9/\text{л}$  та  $145 \cdot 10^9/\text{л}$  і утримується впродовж 19 місяців. Один хворий отримав 6 курсів R-COP з підтримуючою терапією ритуксимабом раз в 3 місяці впродовж року. Повна клініко-гематологічна ремісія в нього утримується вже 33 місяці, незважаючи на наявність del (17p) у 29% клітин та del (11q) у 16% клітин.

Ускладнення перебігу ХЛЛ – синдром Фішер-Івенса спостерігали у 4 хворих. У одного із них, гемоліз і тромбоцитопенія розвинулись гостро на фоні прийому лейкерану. На лікування стероїдними гормонами ефекту не було. Хворий помер через місяць від розвитку синдрому Фішер-Івенса. При генетичному дослідженні у цього хворого виявлено del (13q) у 73% клітин. Двом хворим проводилось лікування за схемою CHOP з короткочасним ефектом. Одна хвора отримала лікування за схемою R-COP, в результаті чого настала ремісія. Генетичних мутацій у цієї хворої не виявлено.

У однієї хворої через 31 місяць від діагностики ХЛЛ, розвинулась червоноклітинна аплазія (кількість лейкоцитів у периферичній крові  $12 \cdot 10^9/\text{л}$ , лімфоцитів – 73%, в стернальному пунктаті лімфоцитів – 31%,

еритрокаріоцитів – 3,2%). Хворій проводилась терапія стероїдними гормонами та трансфузія концентрату еритроцитів. Імунну нейтропенію ми спостерігали у хворої на 156 місяці від діагностики ХЛЛ. Попередньо хвора отримала 4 курси R-FC. Зниження числа лейкоцитів до  $1,4 \cdot 10^9/\text{л}$  спостерігалось через 6 місяців після закінчення останнього курсу. Ліквідацію ускладнення вдалось добитись призначенням стероїдних гормонів і стимуляторів гранулоцитопоезу.

Серед 18 хворих з «раннім» (до року) виникненням імунного ускладнення, 3 хворих померли через 6 – 38 місяців від діагностики ХЛЛ. Інші 15 знаходяться під нашим спостереженням від 16 до 98 місяців.

Із 16 хворих з «пізнім» ускладненням імунною цитопенією, 4 померли на 58 – 72 місяці від діагностики ХЛЛ. 12 хворих заходяться під нашим спостереженням від 36 до 170 місяців від початку захворювання.

На рисунках 1, 2, 3 представлені криві виживання обстежених нами хворих.

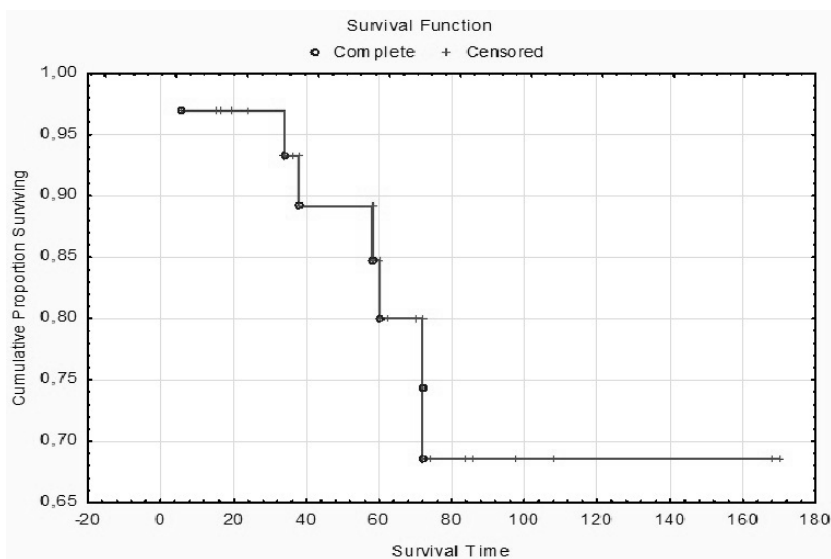


Рис. 1. Криві виживання хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, ускладнену імунними цитопеніями.



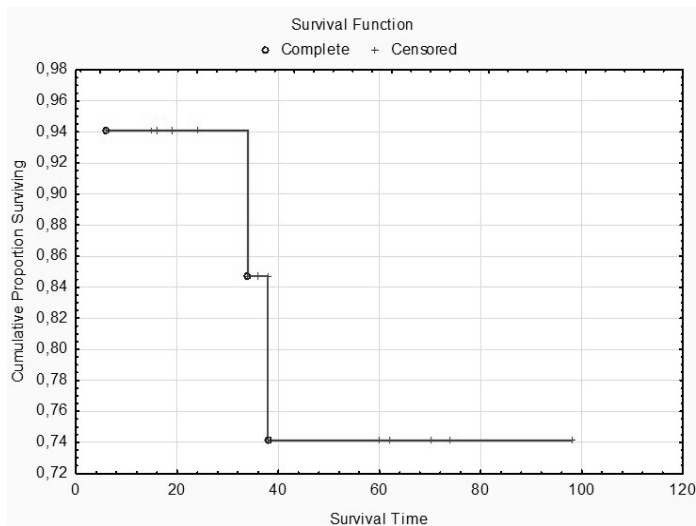


Рис. 2. Криві виживання хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, імунна цитопенія у яких розвинулась на ранніх стадіях хвороби (до 12 місяців).

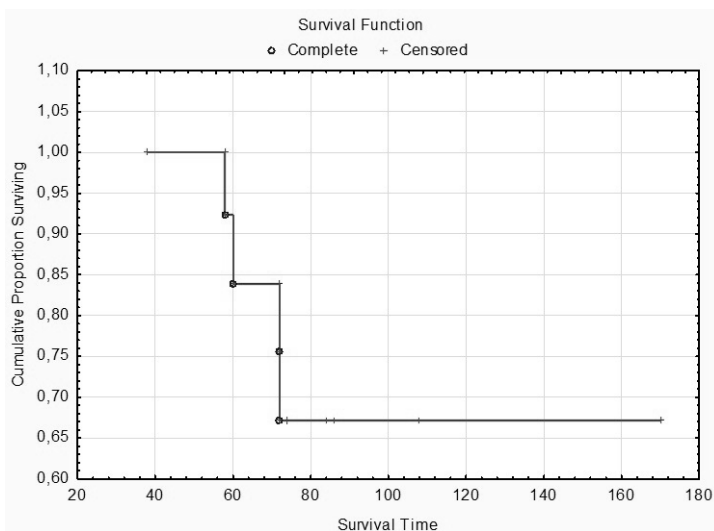


Рис. 3. Криві виживання хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, імунна цитопенія у яких розвинулась на пізніх стадіях хвороби.

**Обговорення.** Частота імунних ускладнень у хворих на ХЛЛ, згідно даних різних авторів, коливається від 4,3% до 9,7% [8, 9, 23]. Найчастішим імунним ускладненням є гемолітична анемія – 5–10% хворих [23], 7% хворих [8]. Рідше спостерігається ІТП: 1-5% [15, 23]. Рідкісними ускладненнями є: імунна нейтропенія та парціальна червоноклітинна аплазія – 1% хворих [6, 7]. Згідно з даними С. Zent і N. Kay [23], серед усіх форм ІЦ, у 50–60% хворих спостерігається комбінація гемолізу і тромбоцитопенії – синдром Фішер-Івенса.

Серед обстежених нами хворих, найбільш частою формою також була АІГА (22 хворих), однак синдром Фішер-Івенса ми спостерігали тільки у 4 хворих, що не співпадає з даними С. Zent і спів. [23].

Імунні цитопенії слід диференціювати з цитопеніями іншого генезу, зокрема, недостатністю кістковомозкового кровотворення. Так, під час спостереження за 1750 хворими на ХЛЛ, впродовж 10 років, в клініці Mayo, цитопенія не зумовлена прийомом цитостатиків, встановлена у 24% хворих. Серед них, у 54% хворих діагностовано ураження кісткового мозку, у 18% виявлені імунні цитопенії, у 11% хворих цитопенія не була пов'язана з ХЛЛ, у 4% пацієнтів розцінена як ускладнення тривалого лікування, і у 3% як наслідок гіперспленізму [20]. Згідно з даними літератури, прогноз хворих з ІЦ кращий, ніж з метапластичними. Згідно з даними А. Gaman [12], медіана виживання хворих з ІТП становить 5,7 років, а з метастатичною тромбоцитопенією, – 2,8 років. Суттєве значення має час виникнення імунного ускладнення. Так, хворі у яких ІЦ виникла на ранніх стадіях ХЛЛ мають коротше виживання, ніж аналогічні хворі без імунних ускладнень [6, 11]. Однак, хворі з пізніми клінічними стадіями ХЛЛ з ІЦ мають краще виживання, ніж хворі з цитопенією, зумовленою ураженням кістковомозкового кровотворення [2, 9]. Серед обстежених нами хворих ІЦ частіше розвивалась на ранніх стадіях ХЛЛ (18 хворих).

Відомо, що АІГА зумовлена наявністю антиеритроцитарних антитіл теплових класу IgG, що виявляються за допомогою прямого антиглобулінового тесту Кумбса [19]. Серед обстежених нами хворих з АІГА, прямий тест Кумбса був позитивний у 21 хворого, тобто гемоліз у цих хворих був зумовлений наявністю теплових антитіл. У однієї хворої виявлені холодові аглютиніни у дуже високому титрі (1:8000), тобто гемоліз був зумовлений холододовими антитілами. Згідно з даними літератури, антитіла, що викликають ІТП у хворих на ХЛЛ, – поліклональні, високоафінні IgG, спрямовані проти поверхневого антигену тромбоцитів GPIIb [23]. Визначати ці антитіла в наших умовах не було можливості.

У значній кількості повідомлень, виникнення ІЦ пов'язують з прийомом алкілюючих препаратів [11]. С. Moreno і спів. [5], у 5% хворих на

ХЛЛ, які лікувались хлорабуцилом, спостерігали імунні ускладнення. Значно частіше виникнення ПЦ пов'язують з прийомом аналогів пуринових нуклеозидів. Внаслідок лікування флударабіном, розвиток ПЦ спостерігали у 11% хворих [19]. Рідше ПЦ спостерігалась після курсової терапії флударабін+ циклофосфан – 5% [19], і тільки у 1% хворих при застосуванні схеми R-FC (ритуксимаб, флударабін, циклофосфан) [4]. Описаний випадок виникнення АІГА у 70-річної жінки після лікування бендамустином [13]. Т. Rider і спів. [17] описали гострий гемоліз у хворої на ХЛЛ через 4 тижні від початку лікування ібрутинібом.

Серед обстежених нами хворих, важкий гемоліз розвинувся у двох хворих після лікування лейкераном і у двох хворих безпосередньо після курсу СОР (циклофосфан, вінкристин, преднізолон). У одного із цих хворих гемоліз був ліквідований курсовою терапією R-СНОР. При прогресуванні хвороби (без гемолізу) хворому призначено схему FC, після чого розвинувся гострий гемоліз, що не піддавався терапії, хворий помер. Ще у одного хворого під час лікування лейкераном розвинувся синдром Фішер-Івенса. Слід відзначити, що у цього хворого була виявлена del (11q) у 100% клітин. Дані літератури і наші спостереження свідчать, що у частини хворих на ХЛЛ виникнення ПЦ може бути пов'язане з прийомом різних цитостатичних середників, однак у більшості хворих причину виникнення ПЦ встановити не вдалось. А. Gaman і спів. [12] повідомляють, що частіше ПЦ спостерігається у хворих старшого віку, чоловічої статі, при високому лейкоцитозі та немутованому IGHV. У низці повідомлень також відзначають частіше виникнення ПЦ у хворих з немутованим IGHV [4, 6, 9, 15, 20]. Крім того, як несприятливі маркери щодо виникнення ПЦ відзначають наявність del (11q), високі показники ZAP70, CD38,  $\beta_2$ -МГ [4, 6, 8, 20]. У обстежених нами хворих також спостерігались високі показники CD38 та  $\beta_2$ -МГ.

Серед обстежених нами хворих, генетичні маркери прогнозування перебігу ХЛЛ визначились у 12 хворих. У 2 хворих виявили del (11q) і ще у 2 хворих – del (11q) та del (17p). Згідно з даними літератури, del (11q) спостерігається у 20% хворих на ХЛЛ [12], а у обстежених нами хворих del (11q) виявлена у 1/3 хворих, тобто значно частіше ніж у хворих на ХЛЛ без імунних ускладнень.

Слід відзначити, що у 2 хворих del (11q) виявлялась одночасно з del (17p), що згідно з даними літератури, є рідкісним та характеризує особливо несприятливий прогноз. Так, Р. Greipp і спів. [16], при визначенні генетичних маркерів у 2184 хворих на ХЛЛ, del (17p) виявили у 7% хворих, del (11q) – у 11% хворих, асоціацію del (17p) та del (11q) тільки у 1% хворих. Середня тривалість життя цієї групи хворих була найкоротшою (1,9

років), в той час як у хворих з del (17p) – 3,1 років, а з del (11q) – 4,8 років. Спостереження за виявленими нами хворими продовжується.

Відомо, що перша лінія лікування при виникненні ІЦ – стероїдні гормони. Тривала відповідь на стероїдні гормони спостерігається у 1/3 хворих [23], 52% хворих [15]. При рецидивах рекомендують імунодепресанти, зокрема циклоспорин А [10]. Короткотривалий ефект спостерігається при застосуванні імуноглобулінів для в/в введення [23].

Відзначається також ефективність комбінованої хіміотерапії: при застосуванні схеми COP повна ремісія ІЦ середньою тривалістю 13,5 міс. спостерігалась у 75% хворих [1].

Останнім часом доведена ефективність ритуксимабу (R) при ускладненні ХЛЛ імунними цитопеніями [9, 12].

Більшої ефективності досягають при комбінації R з хіміопрепаратами – схема R-CD (ритуксимаб, циклофосфан, дексаметазон) [3], R-COP [21]. При резистентних формах – алемтузумаб – антиCD52 [22]. Описано випадок ефективності ібрутинібу при резистентній АІГА до преднізолону і схеми COP [14]. У хворих із суттєвим збільшенням селезінки, при резистентності до терапевтичних методів лікування, рекомендують спленектомію [18].

Спостереження над 233 спленектомованими хворими на ХЛЛ, ускладнену ІТП впродовж 10 років показало, що 88% хворих відповіли на спленектомію [18].

Застосування стероїдних гормонів як першої лінії лікування, серед обстежених нами хворих призводило, як правило, до короткотривалої ремісії, імунного ускладнення. Більш ефективним було лікування за схемами COP чи СНОР. Ремісії спостерігались частіше, тривалість їх була більшою, однак 4 хворих із цієї групи померли в період ІЦ на 5-6 році від діагностики ХЛЛ. 11 хворим проведено лікування за сферою R-COP чи R-СНОР. Тільки один хворий виявився резистентний до такої терапії та помер через 2 роки від діагностики ХЛЛ. У всіх інших настала тривала ремісія. Однак, у одного із цих хворих через 32 міс. настав рецидив ХЛЛ без гемолізу, у зв'язку з чим, призначено схему R-FC. На таке лікування швидко розвинувся рецидив гемолізу, який не піддавався лікуванню. Хворий помер.

Добрі результати ми спостерігали при застосуванні ритуксимабу як монотерапії у 2 хворих на ІТП та однієї хворої на АІГА, зумовлену холодними аглютинінами. Після 4-ох введень ритуксимабу з тижневими інтервалами, ремісія у цих хворих триває 14-19 міс. (на час оформлення статті).

Як відомо, в загальноприйнятих класифікаціях ХЛЛ, анемія і тромбоцитопенія без встановлення їх причини, є основою для діагностики

пізніх стадій ХЛЛ (III, IV Rai та С за Binet), однак ІЦ на протигагу метапластичним краще піддаються лікуванню і суттєво не впливають на тривалість життя [6, 20].

Дані літератури та наші спостереження свідчать, що включення ритуксимабу в схеми лікування ІЦ у хворих на ХЛЛ, значно покращило прогноз хвороби. Коли ІЦ виникла на ранніх стадіях хвороби і у хворого немає лімфаденопатії, збільшення селезінки, невисокий лімфоцитоз, збережений в кістковому мозку червоний та мегакаріцитарний паростки, оптимальним заходом є монотерапія ритуксимабом в дозі 375 мг/кг маси – 4 введення з тижневим інтервалом. При наявності збільшення лімфатичних вузлів, селезінки, значному лімфоцитозі у разі виникнення ІЦ, найбільш доцільним є застосування схем R-COP чи R-CHOP залежно від віку хворого.

### Висновки

1. Найчастішою формою імунної цитопенії у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію є імунна гемолітична анемія. У 2 хворих автоімунна гемолітична анемія розвинулась в процесі лікування лейкераном, у 2 хворих після курсу хіміотерапії за схемою COP і у одного хворого після курсу FC.

2. Автоімунна гемолітична анемія з однаковою частотою спостерігається серед чоловіків та жінок різних вікових груп.

3. Автоімунна гемолітична анемія і, особливо, імунна тромбоцитопенія частіше виникають у чоловіків на ранніх стадіях хронічної лімфоцитарної лейкемії.

4. У 32 хворих спостерігались високі показники CD38 та  $\beta 2$ -мікроглобуліну.

5. Серед 12 хворих, яким визначались генетичні маркери прогнозу, у двох хворих виявлено del (11q) і ще у 2 хворих del (11q) та del (17p). Така асоціація є рідкісною (1% хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію) і особливо несприятливою.

6. Найкращі результати лікування отримані при застосуванні схем, що включали ритуксимаб.

### Література

1. Імунні ускладнення хронічної лімфоїдної лейкемії: порівняльна характеристика клінічної ефективності та змін імунотипу в процесі терапії преднізолоном та комбінації вінкрестину з преднізолоном / Я.І. Виговська, В.О. Логінський, Ю.С. Кароль [та ін.] // Онкологія. – 2000. – № 2. – С. 260–263.

2. Прогностичне значення характеру цитопенії у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію / Я.І. Виговська, В.О. Логінський, Ю.С. Кароль [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2002. – № 6 (2). – С. 5–11.

3. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia / M. Kaufman, S.A. Limaye, N. Driscoll [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. – 2009. – Vol. 50(6). – P. 892–899.
4. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment / K. Hodgson, G. Ferrer, A. Pereira [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2011. – Vol. 154(1). – P. 14–22.
5. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance / C. Moreno, K. Hodgson, G. Ferrer [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116 (23). – P. 4771–4776.
6. Autoimmune Hemolytic Anemia In Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Is Associated With IgVH Status / C. Visco, E. Novella, E. Peotta [et al.] // *Haematologica*. – 2010. – Vol. 95. – P. 1230–1232.
7. Autoimmune neutropenia following therapy for chronic lymphocytic leukaemia: a report of three cases / L. Roberts, G. Lucas, L. Green [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2007. – Vol. 136(2). – P. 348–349.
8. Hodgson K. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review / K. Hodgson, G. Ferrer, E. Montserrat // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96(5). – P. 752–761.
9. Chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia treated with rituximab: a retrospective study of 21 patients / G. D'Arena, S. Capalbo, L. Laurenti [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2010. – Vol. 85(6). – P. 502–507.
10. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia / J. Cortes, S. O'Brien, J. Loscertales [et al.] // *Cancer*. – 2001. – Vol. 92(8). – P. 2016–2022.
11. Dearden, C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia / C. Dearden // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. – 2008. – P. 450–456.
12. Gaman, A.M. Immune Thrombocytopenia in Chronic Lymphocytic Leukemia / A.M. Gaman, M.A. Gaman // *Journal of Blood Disorders & Transfusion*. – 2014. – Vol. 5. – P. 198.
13. Haddad H. Bendamustine-induced immune hemolytic anemia in a chronic lymphocytic leukemia patient: A case report and review of the literature / H. Haddad, F. Mohammad, Q. Dai // *Hematol. Oncol. Stem. Cell. Ther.* – 2014. – Vol. 7(4). – P. 162–164.
14. Ibrutinib is an effective treatment of autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia / S. Manda, N. Dunbar, C. Marx-Wood [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2015. 170(5). – P. 734–736.
15. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia / C. Visco, M. Ruggeri, M. L. Evangelista [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 111(3). – P. 1110–1116.
16. Patients with chronic lymphocytic leukaemia and clonal deletion of both 17p13.1 and 11q22.3 have a very poor prognosis / P.T. Greipp, S.A. Smoley, D.S. Viswanatha [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2013. – Vol. 163(3). – P. 326–333.

17. Rider T. Autoimmune haemolytic anaemia occurring during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia / T. Rider, R. Grace, J. Newman // *British Journal of Haematology*. – 2016. – Vol. 173(2). – P. 326–327.

18. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years / N. Vianelli, F. Palandri, N. Polverelli [et al.] // *Haematologica*. – 2013. – Vol. 98(6). – P. 875–880.

19. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia / C. Dearden, R. Wade, M. Else [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 111(4). – P. 1820–1826.

20. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma / C.S. Zent, W. Ding, S.M. Schwager [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2008. – Vol. 141. – P. 615–621.

21. Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone / D.A. Bowen, T.G. Call, T.D. Shanafelt [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. – 2010. – Vol. 51(4). – P. 620–627.

22. Treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia in B-cell chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab (humanized CD52 monoclonal antibody) / C. Karlsson, L. Hansson, F. Celsing [et al.] // *Leukemia*. – 2007. – Vol. 21(3). – P. 511–514.

23. Zent C. S. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / C.S. Zent, N.E. Kay // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2010. – Vol. 23(1). – P. 47–59.

*Надійшла 24.10.2017 року.*

УДК 577.213/.216: 577.213/.215

## **ВИЗНАЧЕННЯ МУТАЦІЇ V617F ГЕНА JAK2 ПРИ ХРОНІЧНИХ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**

**М.І. Вороняк, М.В. Кокоруж, І.М. Юрчишак, С.П. Міляшкевич**

*ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини  
НАМН України», Львів*

**Резюме.** В роботі обґрунтована доцільність діагностування мутації V617F гена JAK2 при підозрі на хронічні мієлопроліферативні захворювання та проаналізовано результати обстеження 123 хворих на наявність даної мутації.

**Ключові слова:** мієлопроліферативні захворювання, мутація V617F, ген JAK2, алель, гетерозигота, гомозигота.