

РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ

RARE HEMATOLOGICAL TUMORS AND SYNDROMES

Парциальная красноклеточная аплазия в сочетании с М-градиентом: обзор литературы и собственные клинические наблюдения

Pure Red Cell Aplasia with M-Gradient: A Literature Review and Clinical Experience

А.В. Пивник^{1,2}, А.А.Петренко¹, С.В. Кожурин³,
С.А. Марьина³

AV Pivnik^{1,2}, AA Petrenko¹, SV Kozhurin³, SA Mar'ina³

¹Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Российская Федерация, 117198

¹RUDN University, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, Russian Federation, 117198

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация, 111123

²AS Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 89 Entuziastov sh., Moscow, Russian Federation, 111123

³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

³National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Обоснование. Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) — редкий синдром, который характеризуется уменьшением количества предшественников эритроидных клеток в костном мозге. М-градиент, представленный одним классом тяжелых и одним типом легких цепей у больных ПККА, — редкое сочетание, которое выделено в отдельную форму заболевания.

Background. Pure red cell aplasia (PRCA) is a rare syndrome characterized by a decrease of erythroid progenitor cell count in the bone marrow. M-gradient with both a light and a heavy chain types in PRCA patients is a rare phenomenon which is considered to be a specific form of the disease.

Цель. Представить клиническую картину, возможности диагностики и результаты лечения ПККА, протекающей с М-градиентом.

Aim. To review a clinical presentation, diagnostic capabilities, and treatment outcomes of PRCA with M-gradient.

Материалы и методы. Анализ подвергнуты данные 10 пациентов. Эмпирически установлена наиболее эффективная схема лечения: циклофосфамид по 200–400 мг 2–3 раза в неделю до суммарной дозы 6–10 г и преднизолон ударными курсами 100–120 мг внутрь и 180–240 мг/сут в/в в течение 5 дней. На 6-й день инъекции преднизолона отменялись, а с 7-го дня начиналось снижение дозы препарата для приема внутрь с полной отменой через 2–3 дня. С интервалом 1 нед. курс повторялся 1–3 раза. У 4 больных проведен прицельный иммуноферментный анализ М-градиента с целью определить, является ли М-градиент суммой антител к эритрокариоцитам и антиидиотипическим антителом второго порядка к первым антителам.

Materials & Methods. The analysis included 10 patients. The most effective empirically established treatment program was 200–400 g of cyclophosphamide 2–3 times a week to a total dose of 6–10 g and loading courses of 100–120 mg of oral and 180–240 mg of intravenous prednisone daily within 5 days. On the 6th day prednisone injections were discontinued, and from the 7th day the oral dose of prednisone was gradually reduced to permanent discontinuation in 2–3 days. This treatment course was repeated 1–3 times at intervals of a week. Targeted enzyme immunoassay of M-gradient was performed in 4 patients in order to determine whether M-gradient is the sum of two antibody types, i.e. erythrocyte antibodies and secondary anti-idiotypic antibodies against primary antibodies.

Результаты. У 7 из 10 пациентов получены полные ремиссии ПККА в срок от 9 мес. до 22 лет наблюдения, у 3 — ремиссии не достигнуты. М-градиент представлен олигоклонами IgG ($n = 9$) и IgA ($n = 1$). При типировании он состоял из IgG λ ($n = 4$), IgG κ ($n = 5$) и IgA κ ($n = 1$). После выполнения иммуноферментного анализа М-градиента показано, что предполагаемые антитела первого и второго порядков не выявлены.

Results. The total of 7 out of 10 PRCA patients reached complete remission within the period from 9 months to 22 years of follow-up, in 3 patients no remission was achieved. M-gradient contained IgG ($n = 9$) and IgA ($n = 1$) oligoclones. In typing it consisted of IgG λ ($n = 4$), IgG κ ($n = 5$) and IgA κ ($n = 1$). M-gradient enzyme immunoassay showed no primary and secondary anti-idiotypic antibodies.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать гаммапатию при ПККА как результат олигоклональной гиперпродукции иммуноглобулинов без установленной патогенетической связи между М-градиентом и ПККА.

Conclusion. The obtained results allow to regard gammopathy in PRCA as an effect of oligoclonal hyper-immunoglobulin without any pathogenetic connection between M-gradient and PRCA.

Ключевые слова: парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, ПККА, анемия, М-градиент, моноклональная гаммапатия.

Keywords: partial red cell aplasia of the bone marrow, PRCA, anemia, M-gradient, monoclonal gammopathy.

Получено: 5 февраля 2018 г.

Принято в печать: 11 мая 2018 г.

Received: February 5, 2018

Accepted: May 11, 2018

Для переписки: Александр Васильевич Пивник, д-р мед. наук, профессор, ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация, 111123; тел.: 8(495)304-30-39; e-mail: pivnikav@gmail.com

For correspondence: Prof. Aleksandr Vasil'evich Pivnik, MD, PhD, 89 Entuziastov sh., Moscow, Russian Federation, 111123; Tel.: 8(495)304-30-39; e-mail: pivnikav@gmail.com

Для цитирования: Пивник А.В., Петренко А.А., Кожурин С.В., Марьина С.А. Парциальная красноклеточная аплазия в сочетании с М-градиентом: обзор литературы и собственные клинические наблюдения. Клиническая онкогематология. 2018;11(3):273–80.

For citation: Pivnik AV, Petrenko AA, Kozhurin SV, Mar'ina SA. Pure Red Cell Aplasia with M-Gradient: A Literature Review and Clinical Experience. Clinical oncohematology. 2018;11(3):273–80.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-273-280

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-273-280

ВВЕДЕНИЕ

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) — редкий синдром, характеризующийся парциальной или полной редукцией эритрокариоцитов (< 5 % в миелограмме). Заболевание проявляется нормохромной, нормоцитарной анемией, ретикулоцитопенией менее 1 %, отмечается зависимость от трансфузий эритроцитной массы. Созревание клеток лейкоцитарного и тромбоцитарного рядов не нарушается. Содержание эритропоэтина повышено. Определяется перегрузка железом (высокое содержание ферритина и сывороточного железа), что приводит к пост-трансфузионному гемосидерозу паренхиматозных органов и кожи и, как результат, летальному исходу от декомпенсации кровообращения, цирроза печени и инфекции [1–5]. В основе ПККА лежит аутоиммунный процесс, что подтверждается обнаружением антител к МАЭМ (межвидовой антиген эритробластов млекопитающих) и антител к Pr1-антигену эритроцитов. К другим причинам относятся инфекция парвовируса В19 и синдром 5q–.

ПККА у взрослых в сочетании с М-градиентом — самостоятельная форма заболевания (согласно классификации ПККА, предложенной Л.И. Идельсоном и соавт. в 1983 г. [6]), когда в сыворотке крови больных определяется гомогенный иммуноглобулин, состоящий из одного класса тяжелых и одного типа легких цепей. На эритроцитах обнаруживаются анти-Pr1-антитела. Из наших 134 пациентов с ПККА у 10 (7,4 %) она сочеталась с М-градиентом.

Мы обнаружили только 10 публикаций в PubMed по теме, не проливающих свет на природу этого сочетания [7–14]. Наиболее существенной является публикация N. Korde и соавт. [15], в которой из 51 больного ПККА, наблюдавшихся с 2001 по 2013 г., М-градиент выявлен у 12. Из них 7 пациентов получали противомиеломную терапию с включением леналидомида, у 2 больных достигнута ремиссия ПККА, М-градиент исчез.

Цель исследования — представить клиническую картину, возможности диагностики и результаты лечения ПККА, протекающей с М-градиентом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 10 больных (4 женщины, 6 мужчин) ПККА с М-градиентом в возрасте 33–65 лет. Пациенты находились под наблюдением от 9 мес. до 22 лет (табл. 1). Ранее больные лечились в различных медицинских учреждениях от 3 мес. до нескольких лет с диагнозами: апластическая анемия, множественная миелома, хронический гепатит, миелодиспластический синдром. Основными методами лечения были регулярные трансфузии эритроцитной массы и кортикостероидные гормоны.

Сыворотки 10 больных исследованы стандартно, 4 из них — прицельно. М-градиент из сыворотки 4 больных выделен и охарактеризован в изоэлектрофокусировании и методом иммуноферментного анализа [9], поскольку ставилась задача определить, является ли М-градиент суммой двух типов антител: антител к эритрокариоцитам и антител второго порядка к первым антителам, т. е. антиэритрокариоцитарным.

В табл. 2 представлены некоторые лабораторные показатели пациентов с ПККА до получения ремиссии.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, показатели гемоглобина чрезвычайно низкие — менее 50 г/л, нередко до 30 г/л. В мазке эритроциты нормохромные, нормоцитарные. Содержание железа в сыворотке у всех пациентов превышало норму в несколько раз. Число ретикулоцитов у всех пациентов было низким, нередко они не выявлялись вовсе. Количество лейкоцитов $3–8 \times 10^9$ /л. Отмечено повышение числа лимфоцитов на 30–70 %. При динамическом наблюдении в течение десятилетия их уровень чаще соответствовал 30–50 %. Иммунофенотипирование, проведенное у пациента № 6 с 60 % лимфоцитов при числе лейкоцитов $3,4 \times 10^9$ /л, показало следующее: состав лимфоцитов гетерогенный. В-клетки не отличаются в целом от нормы. Среди Т-клеток выявлено увеличение активных форм в 2 раза, отмечена инверсия соотношения хелперов/супрессоров вдвое, т. е. функционально преобладают Т-супрессоры (CD8).

В 1 случае зарегистрирована стойкая эозинофилия до 18 % лейкоцитов. Количество тромбоцитов

Таблица 1. Характеристика больных ПККА с М-градиентом (n = 10)

Пациент №	Пол, возраст (лет)	Продолжительность лечения до поступления в клинику, мес.	Продолжительность заболевания и наблюдения в клинике	Продолжительность ремиссии	Сопутствующие заболевания
1	М, 51	24	22,3 года	268 мес.	—
2	М, 42	12	8,6 года	1-я ремиссия 48 мес., 2-я ремиссия 3 мес.	Язвенная болезнь желудка, хронический гепатит с исходом в цирроз печени
3	М, 65	7	9 лет	1-я ремиссия 72 мес., 2-я ремиссия 5 мес.	Стеноз устья аорты, ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз
4	Ж, 50	10	6 лет	1-я ремиссия 3 мес., 2-я ремиссия 48 мес.	HBV-инфекция, цирроз печени, желчнокаменная болезнь (холецистэктомия), тромбоз вен нижних конечностей
5	М, 48	9	16 лет	72 мес. с рецидивом ПККА	Язвенный стеноз привратника
6	Ж, 39	12	10 лет	6 мес. с рецидивом ПККА	Желчнокаменная болезнь (холецистэктомия)
7	Ж, 50	84	17 лет	72 мес.	Туберкулез легких (лобэктомия); ДВКЛ, выявленная за год до смерти
8	М, 33	12	6 лет	Нет	HBV-инфекция
9	М, 39	3	9 мес.	Нет	Перфорация сигмовидной кишки, перитонит, летальный исход
10	Ж, 62	5	13 лет	Нет	Посттрансфузионный гемосидероз, цирроз печени, излеченная инфекция парвовируса В19

HBV — вирус гепатита В; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ПККА — парциальная красноклеточная аплазия.

у всех больных, кроме одного, не изменено. СОЭ увеличена у всех больных, в период анемии она превышала 40 мм/ч. Во время ремиссии анемии, несмотря на остающийся М-градиент, СОЭ не снижалась.

Пунктат костного мозга у всех больных был клеточным с достаточным количеством мегакариоцитов. Гранулоцитарный росток не изменен, в случае эозинофилии количество созревающих эозинофилов увеличено.

Красный росток у половины больных редуцирован до единичных эритрокариоцитов. У 1 пациента при минимальном уровне гемоглобина количество клеток красного ряда было нормальным, но в дальнейшем отмечалось их резкое сокращение. В 1 наблюдении нормальное число эритрокариоцитов вначале снизилось, затем отмечалась гиперплазия. У другого пациента картина неэффективного эритропоэза сменилась нормальным числом эритрокариоцитов. Эти находки соответствуют выявляемому при ПККА широкому диапазону изменений красного ростка от аплазии до гиперплазии (неэффективный эритропоэз) в период выраженной анемии. Увеличение количества лимфоцитов до 50 % отмечено у 2 больных, хотя при динамическом контроле миелограмм оно было непостоянным. Значительное повышение числа зрелых плазматических клеток (до 30 %) выявлено у 1 больной, местами — скопления, но через несколько лет наблюдения количество клеток уменьшилось до 5 %, хотя М-градиент в сыворотке оставался. У остальных 9 пациентов количество плазматических клеток варьировало от 1 до 10 %, в среднем составляя 7 %.

В трепанобиоптатах подвздошной кости клеточность костного мозга была нормальной с тенденцией к гипоплазии или гиперплазии примерно у равного числа больных. Количество мегакариоцитов было в норме. Изредка отмечался очаговый фиброз.

Таким образом, наряду с нормальной структурой костей скелета, включая череп, при динамическом

исследовании в течение многих лет четких данных за лимфопролиферативное заболевание, включая множественную миелому, не получено у 9 пациентов. У пациента № 7 диагностирована лимфома в исходе АИГА (аутоиммунная гемолитическая анемия, протекающая как ПККА [5]) с ретикулоцитопенией и М-градиентом, который выявлялся в течение 10 лет. За год до летального исхода у него диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) средостения с вовлечением лимфатических узлов выше диафрагмы. М-градиент в это время не выявлялся. Можно допустить, что это отражало течение периферической лимфопролиферации с продукцией IgАк и симптоматической АИГА с ретикулоцитопенией, неэффективным эритропоэзом. Применение 6-меркаптопурина, циклофосфамида, преднизолона для лечения АИГА сдерживало прогрессирование опухоли. АИГА была излечена.

Ретикулоцитопения и снижение числа эритрокариоцитов предопределили отсутствие гипербилирубинемии за счет непрямой фракции. Повышение уровня билирубина за счет прямой фракции наряду с увеличением активности аминотрансфераз отмечено у 3 больных. У 2 пациентов выявлен поверхностный антиген гепатита В (HBsAg). Перечисленные биохимические отклонения свидетельствуют о сывороточном гепатите на фоне многократных многолетних трансфузий эритроцитов. У пациентов развился хронический гепатит с исходом в цирроз печени, однако синтез фибриногена и протромбина оставался в пределах нормы.

Продолжительность жизни эритроцитов по показателям $t_{1/2} Cr^{51}$ у 3 больных составила 21–29 дней, у 2 — была на $1/3$ укороченной (16–17 дней). Эти показатели не свидетельствуют о выраженном гемолизе эритроцитов как ведущей причине анемии у данной категории больных.

Сывороточные антитела против антигенов эритрокариоцитов не обнаружены ни у 1 из 8 обследованных пациентов.

Таблица 2. Лабораторные показатели больных ПККА в сочетании с М-градиентом до получения ремиссии ($n = 10$)

Показатели	Уровень	Число больных			
		абс.	%		
Гемоглобин, г/л	50–56	4	40		
	42–30	6	60		
Ретикулоциты, %	< 0,1	10	100		
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3–4	6	60		
	4,1–6	3	30		
	6,1–8	1	10		
Лимфоциты, %	< 30	3	30		
	30–40	4	40		
	41–50	2	20		
	51–70	1	10		
Эозинофилы, %	18	1	10		
Эритрокариоциты в костном мозге, %	Первичное обследование	0,4	1,9	4	40
		2	5	2	20
	Повторное обследование	6	20	2	20
		25	0,5	1	10
		60	12	1	10
Плазматические клетки в костном мозге, %	≥ 1	7	7	70	
	≥ 3	10	2	20	
	≥ 20 –30	1–5	1	10	
Клеточность костного мозга в трепанобиоптате	Нормальная	2	20		
	Повышена	5	50		
	Понижена	3	30		
Билирубин	Непрямой	Норма	9	90	
		Повышен	1	10	
Прямой	Норма	7	70		
	Повышен	3	30		
Аминотрансферазы (АЛТ, АСТ)	Норма	7	70		
	Повышены	3	30		
HBsAg	Не выявлен	8	80		
	Выявлен	2	20		
Фибриноген	Норма	10	100		
Протромбин	Норма	10	100		
Сывороточное железо	Норма	10	100		
Продолжительность жизни эритроцитов $t_{1/2}$, Cr ⁵¹ ($n = 5$), дни	21–28	3	60		
	16–17	2	40		
Сывороточные IgG-аутоантитела против антигена эритрокариоцитов ($n = 8$)	Нет	8	100		
Аутоантитела на эритроцитах	Прямая проба Кумбса ($n = 9$)	Нет	9	100	
		Да	8	100	
	Метод ELISA ($n = 1$)	Положительны	1	100	
Анти-Pr1 ($n = 6$)	Анти-IgA	4	66,7		
	Анти-IgG	2	33,3		
Эритропоэтин сыворотки ($n = 3$)	Норма	0	0		
	Повышен	3	100		
Цитогенетический анализ миелокариоцитов ($n = 6$)	Норма	6	100		
Содержание общего белка в сыворотке, г/л	70–80	3	30		
	81–90	3	30		
	91–97	4	40		

Показатели	Уровень	Число больных		
		абс.	%	
γ-глобулины, %	20–30	8	80	
	31–40	2	20	
Характеристика сывороточного М-градиента		IgGλ	4	40
		IgGκ	5	50
		IgAκ	1	10
Легкие цепи иммуноглобулинов в моче по данным электрофореза	Нет	10	100	
Деструкции костей скелета, включая череп	Нет	10	100	

ELISA — твердофазный иммуноферментный анализ; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; АГА — агрегат-гемагглютинация; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ПККА — парциальная красноклеточная аплазия.

Антитела на поверхности эритроцитов при исследовании в прямой пробе Кумбса не выявлены. При использовании агрегат-гемагглютинационной пробы антитела на эритроцитах обнаружены у всех 8 обследованных пациентов. У 4 больных антитела представлены IgA и у 4 — IgG. При определении специфичности выявлено, что у 6 пациентов антитела направлены против антигена, разрушаемого протеолитическим ферментом Pr1-антигена [16].

Показано, что депрессия красного ростка кроветворения осуществляется взаимодействием антител с Pr1-антигеном мембраны клеток красного ряда. Возможным вторым механизмом депрессии эритрокариоцитов может служить обнаруженная у пациента № 6 субпопуляция CD8 циркулирующих Т-лимфоцитов.

Содержание эритропоэтина в сыворотке и моче 3 обследованных больных оказалось высоким.

Концентрация общего белка в сыворотке 6 больных составила 70–90 г/л, у 4 — 91–97 г/л, причем в течение нескольких лет болезни она не оставалась постоянной. Клиники синдрома гипервязкости у пациентов этой группы не наблюдалась.

М-градиент состоял из IgGλ в 4 случаях, IgGκ — в 5 и IgAκ — в 1. Зависимости между течением болезни и типом легких цепей иммуноглобулинов не выявлено в группе с М-градиентом IgG. М-градиент IgA обнаружен у пациента № 7, у которого развилась ДВКЛ в финале болезни, а М-градиент, существовавший не менее 10 лет, к этому времени исчез.

Таким образом, лабораторные показатели характеризуют группу больных с выраженной анемией, которая почти всегда носит характер ПККА, реже протекает как неэффективный эритропоэз, всегда сочетается с М-градиентом IgG (κ/λ 1:1).

В табл. 3 представлены данные, отражающие динамику сывороточных иммуноглобулинов на протяжении болезни.

Таким образом, существенные изменения в содержании сывороточных иммуноглобулинов за время болезни, в большинстве случаев измеряемом годами,

Таблица 3. Содержание сывороточных иммуноглобулинов у больных ПККА в сочетании с М-градиентом в динамике (n = 10)

Пациент №	Возраст (время наблюдения)	Фаза болезни	М-градиент	IgG	IgA	IgM
				Норма, М ± m, МЕ/мл		
				152 ± 2,4	129 ± 2,4	283 ± 7,9
1	51 год (22,3 года)	Обострение	IgGκ	272	104	255
		Обострение	IgGκ	240	75	200
		Ремиссия	Есть	250	80	220
		Ремиссия	Есть	170	95	120
		Ремиссия	Есть	230	160	200
		Ремиссия	Есть	270	200	250
2	42 года (8,6 года)	Ремиссия	IgGκ	250	270	320
		Ремиссия	IgGκ	400	280	280
		Обострение	Есть	400	190	190
3	65 лет (9 лет)	Обострение	IgGκ	165	175	500
		Ремиссия	IgGκ	210	86	220
4	50 лет (6 лет)	Обострение	IgGλ	290	250	240
		Ремиссия	IgGλ	340	340	400
		Ремиссия	Есть	350	360	300
5	48 лет (16 лет)	Обострение	IgGλ	360	135	260
		Ремиссия	IgGλ	300	140	155
		Ремиссия	Есть	240	210	250
		Обострение	Есть	220	220	310
		Обострение	Есть	950	210	500
		Обострение	Есть	270	155	360
		Обострение	Есть	850	60	130
6	39 лет (10 лет)	Обострение	IgGλ	190	115	160
		Обострение	IgGλ	220	130	100
		Обострение	Есть	520	215	72
		Обострение	Есть	400	86	120
7	50 лет (17 лет)	Ремиссия	IgAκ	115	1100	70
		Ремиссия	IgAκ	110	900	60
		Ремиссия	Есть	230	31	390
		Ремиссия	Есть	240	30	580
8	33 года (6 лет)	Обострение	IgGλ	740	72	165
9	39 лет (9 мес.)	Обострение	IgGκ	260	196	320
10	62 года (13 лет)	Обострение	IgGκ	1000	—	—
		Обострение	IgGκ	331	196	86
		Обострение	IgGκ	195	270	79
		Обострение	IgGκ	275	230	28

не выявлены. Поразительной является стойкость М-градиента. Например, у пациента № 1 он сохранялся в течение 22 лет полной ремиссии ПККА. У пациентки № 7 прекратился синтез IgAκ за год до установления диагноза ДВКЛ.

В результате предшествующих многочисленных трансфузий эритроцитов кожа больных приобрела «дымчатый» оттенок. Периферические лимфатические узлы, селезенка и печень не увеличены. Изменения систем органов отражали сопутствующие заболевания (см. табл. 1).

Детальное изучение М-градиентов позволило исключить их опухолевое происхождение у 9 из 10 пациентов. В 1 наблюдении (пациентка № 7) М-градиент перестал определяться, но через несколько месяцев диагностирована ДВКЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Лечение больных анемией начиналось до поступления в специализированный стационар и включало трансфузии эритроцитов, назначение витаминов группы В, препаратов железа внутрь и паренте-

рально, анаболических гормонов и небольших доз преднизолона (4–10 мг в сутки). Препараты железа усиливали гемосидероз, преднизолон — склонность к инфекциям. Объем перелитых за многие годы болезни эритроцитов достигал 60–80 л на каждого пациента. Лечение, включая спленэктомию, и его результаты, а также причины летальных исходов у больных представлены в табл. 4.

Таким образом, больные наблюдались длительно: максимально 22 года, минимально 9 мес. У пациентки № 7, перенесшей в юности туберкулез легких и лобэктомию, развилась тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, повышением СОЭ, умеренной анемией. Применением 6-меркаптопурина, преднизолона, циклофосфида цитолиз купирован. Через некоторое время возникает АИГА с ретикулоцитопенией и гиперплазированным костным мозгом, появляются признаки гемолиза. Ремиссия достигается терапией хлорамбуцилом и преднизолоном, но регистрируется М-градиент IgAκ, персистирующий много лет после стойкой нормализации уровня гемоглобина. При очередном исследовании М-градиент не выявляется, уровень нормальных иммуноглобулинов снижен. Через год при биопсии подмышечного лимфатического узла

Таблица 4. Лечение, включая спленэктомию, и его результаты

Пациент №	Лечение	Масса		Гистологическая картина	Ремиссия	Причина смерти
		селезенки, г	г			
1	В 1-й ремиссии: г/т, ДФ 30 мг/кг/сут, т/э, П 150 мг в/м + 80 мг внутрь 7 дней с отменой в течение 4 мес. На фоне терапии П назначался ЦФ 400 мг в/в через день, СД 6,2 г за 1 мес. В рецидиве: ЦФ СД 6 г + П 150 мг в/м + 80 мг внутрь 7 дней, отмена через 2 мес. Во 2-й ремиссии: ЦФ СД 38 г за 18 мес.	—	—	1-я ремиссия через 12 нед. терапии на 4 мес. 2-я ремиссия через 7 нед. терапии на 22 года	—	
2	Терапия: г/т, П 15–50 мг, т/э, АЗ СД 47 г за 7 мес., ЦФ СД 6,4 г В 1-й ремиссии: без терапии 48 мес. В рецидиве: ЦФ СД 10 г + П 240 мг в/м 5 дней, 3 цикла, с/э + П 120 мг с последующей отменой + МТ 20 мг/нед. в/м 3 нед. — через 3 нед. после с/э 2-я ремиссия	400	—	Структура селезенки сохранена, фолликулов мало, они мелкие, без реактивных центров, полнокровие красной пульпы	1-я ремиссия на 48 мес. 2-я ремиссия на 3 мес.	Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, постнекротический цирроз печени
3	12 мес. г/т, П 150 мг в/м + 60 мг внутрь 5 дней, 3 цикла + ЦФ СД 10,6 г — 1-я ремиссия продолжительностью 6 лет В рецидиве через 1 год: ЦФ СД 8 г + П 200 мг/сут 5 дней, 2 цикла, затем МТ 10 мг/нед. в/в 8 нед. — через 4 мес. от начала терапии 2-я ремиссия	—	—	—	1-я ремиссия на 6 лет 2-я ремиссия на 5 мес.	Инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз
4	20 мес. г/т, ЦФ СД 9,2 г + П 100 мг/сут 5 дней с медленной отменой — 1-я ремиссия В рецидиве через 3 мес.: ЦФ СД 10 г, затем с/э + МТ 10 мг/нед. в/м 6 нед., затем ХЛ 10 мг/сут 6 нед. — 2-я ремиссия	480	—	Структура селезенки сохранена, фолликулы обычного строения. В красной пульпе очаги миелоидного кроветворения. Гемосидероз	1-я ремиссия на 3 мес. 2-я ремиссия на 4 года	Острая надпочечниковая недостаточность на фоне вирусной инфекции, гемосидероз паренхиматозных органов, цирроз печени
5	12 мес. г/т, следующие 7 мес.: П 300 мг/сут в/м 5 дней, 3 цикла + ЦФ СД 21 г — ремиссия В рецидиве: 6 лет только г/т, следующие 3 года: ЦФ СД 7,8 г + П 240 мг/сут в/м 5 дней, 3 цикла, затем цитарабин 20 мг/сут п/к 21 день, затем МТ 15 мг/нед. в/м 8 нед., затем ХЛ 6 мг/сут 8 нед.	—	—	—	Ремиссия на 6 лет с рецидивом и отсутствием ремиссии следующие 9 лет	Кровотечение из язвы желудка, стеноз привратника
6	12 мес. г/т, П 100 мг/сут 5 дней, с/э + ЦФ СД 6 г, МТ 20 мг в/м, СД 370 мг за 14 дней — ремиссия В рецидиве: плазмаферезы, ЦФ СД 10 г, ХЛ СД 640 мг, П 80 мг/сут 5 дней, ЦФ СД 21 г, МТ СД 90 мг, АЗ СД 9 г — без ремиссии	150	—	Структура селезенки сохранена, фолликулы редуцированы, обеднение красной пульпы клеточными элементами	Ремиссия на 6 мес. с рецидивом следующие 7 лет	Анемия, недостаточность кровообращения, гемосидероз паренхиматозных органов
7	84 мес. терапии до поступления в клинику: 6-МП 150 мг/сут, П 80 мг/сут, ЦФ СД 10 г — купирование тромбоцитопении и анемии. При поступлении рецидивы ПККА купированы проводимой в течение 48 мес. терапией ХЛ + П — ремиссия продолжительностью 72 мес.	—	—	—	72 мес. ремиссии	ДВКЛ, пневмония, посттуберкулезный пневмосклероз
8	72 мес. вне ремиссии: г/т, с/э, плазмаферезы 5 л, ЦФ СД 8 г + П 100 мг/сут 5 дней, 2 цикла, МТ 15 мг/нед. в/в 4 нед., ХЛ 10 мг/сут 8 нед.	300	—	Структура селезенки сохранена, частичная редукция фолликулов	Вне ремиссии	Двусторонняя сливная пневмония, гемосидероз, анемия, подострый экстракапиллярный продуктивный гломерулонефрит
9	9 мес. вне ремиссии: г/т, эритропозин 1700 МЕ п/к 3 раза в неделю 3 нед., пульс-терапия П 100 мг/сут внутрь + метилпреднизолон 80 мг/сут в/м через день 5 дней, 2 цикла, ЦФ СД 5,2 г	—	—	—	Вне ремиссии	Перфорация сигмовидной кишки, перитонит, повторные операции, непроходимость кишечника, пневмония, анемия
10	От специфической терапии отказалась, г/т, ДФ 30 мг/кг/сут	—	—	—	Вне ремиссии	—

6-МП — 6-меркаптопурин; АЗ — азатиоприн; г/т — гемотрансфузия; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ДФ — дефероксамин; МТ — метотрексат; П — преднизолон; ПККА — парциальная красноклеточная аплазия; СД — суммарная доза; с/э — спленэктомия; т/э — тимэктомия; ХЛ — хлорамбуцил; ЦФ — циклофосфамид.

установлен диагноз ДВКЛ, и вскоре больная умирает от генерализации опухолевого процесса.

Из остальных 9 больных у 6 достигнуты ремиссии ПККА, у 4 из них ремиссии стойкие, многолетние, с максимальной продолжительностью 22 года. У 2 больных (№ 5 и 6) были получены ремиссии с последующим рецидивом, а у 3 (пациенты № 8, 9 и 10) не были достигнуты вовсе.

Эффективной оказалась эмпирически подобранная схема терапии: на фоне введения циклофосфида в дозе 200–400 мг 2–3 раза в неделю до суммарной дозы 6–10 г назначали преднизолон короткими ударными курсами 100–120 мг внутрь и 180–240 мг/сут в/в в течение 5 дней. На 6-й день парентеральный преднизолон отменялся, а с 7-го дня — таблетированный за 2–3 дня. С интервалом 1 нед. этот курс повторяли 1–3 раза. При наличии противопоказаний для перорального приема кортикостероидных гормонов (язва желудка, двенадцатиперстной кишки) препарат вводили только внутривенно в дозе, втрое превышающей дозу для приема внутрь (например, 300 мг в/в вместо 100 мг внутрь). У пациента № 1 первая ремиссия ПККА получена таким образом в течение 4 мес. терапии, а рецидив удалось купировать за 7 нед. Продолжительность 2-й ремиссии составила 22 года.

У 2 больных с подозрением на тимому проведена тимэктомия. Гистологическая картина в удаленных вилочковых железах соответствовала жирозамещенному тимусу. Однако выполнение тимэктомии к ремиссии не привело. Одному из этих пациентов после неудачи консервативной терапии удалили селезенку, ремиссия у него была получена позже комбинированной терапией циклофосфид + ударные курсы преднизолона.

Спленэктомия выполнена 4 больным. Масса удаленных селезенок составила 150–450 г. При гистологическом исследовании селезенок в 1 случае выявлена миелоидная метаплазия, что в условиях многолетней ПККА, вероятно, отражает компенсаторный миелопоэз.

Причинами смерти в условиях ремиссии ПККА стали пневмония, язвенные желудочные кровотечения, надпочечниковая недостаточность, т. е. осложнения предшествующей многолетней терапии кортикостероидами и иммунодепрессантами.

Показано, что М-градиент представлен олигоклонами IgG ($n = 9$) и IgA ($n = 1$), при типировании состоял из IgG λ в 4 случаях, IgG κ — в 5 и IgA κ — в 1. После выполнения иммуноферментного анализа М-градиента предполагаемых антител первого и второго порядков не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдая в течение длительного времени 10 больных ПККА с М-градиентом, мы поставили перед собой несколько задач, среди которых:

- выяснить возможную связь между постоянным М-градиентом и возникновением ремиссий ПККА;
- охарактеризовать М-градиент.

У 6 из 9 больных (без учета пациентки № 7) получены полные ремиссии ПККА (см. табл. 4), из которых

4 были многолетние. Независимо от того, какая схема лечения применялась, была ремиссия первой или повторной, короткой или длительной, у наблюдаемых больных М-градиент оставался пожизненно.

В литературе описана полная ремиссия ПККА с исчезновением М-градиента при применении противоопухолевой терапии множественной миеломы, включавшей леналидомид [15].

Предпринята попытка охарактеризовать специфичность М-градиента, т. е. изучить антительную активность составляющих его олигоклонов к антигену эритрокариоцитов (МАЭМ) и выявить антиидиотипические антитела к антителам первого порядка. Такой специфичности не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представлены данные по ПККА в сочетании с М-градиентом. Приведены данные по клинике, морфологии, диагностике, результатам лечения и наблюдений в срок от 9 мес. до 22 лет, указаны причины смерти. У 7 из 10 больных получены ремиссии комбинацией 2–3-месячного применения циклофосфида и 2–4 ударных курсов преднизолона, из них у 4 пациентов ремиссии были многолетние (максимальная 22 года).

Подробно представлена иммунологическая и иммунохимическая характеристика М-градиента. Показано, что в сыворотке больных нет антител к эритрокариоцитам, ни прямых, ни антиидиотипических. М-градиент представлен олигоклонами IgG ($n = 9$) и IgA ($n = 1$). При типировании обнаружены IgG λ в 4 наблюдениях, IgG κ — в 5 и IgA κ — в 1. Они персистируют пожизненно вне зависимости от характера ремиссии (полная, частичная, первая или повторная, многолетняя или короткая). Полученные данные позволили рассматривать гаммапатию при ПККА как результат олигоклональной гиперпродукции иммуноглобулинов, без установленной патогенетической связи между М-градиентом и ПККА.

На эритроцитах обнаружены аутоантитела к Pr1-антигену без выраженного гемолиза эритроцитов.

Этот вариант ПККА, не охарактеризованный подробно в литературе, следует считать формой с благоприятным прогнозом в отличие от идиопатической ПККА у взрослых.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.А. Петренко, А.В. Пивник.

Предоставление материалов исследования:

А.В. Пивник, С.В. Кожурин, С.А. Марьина.

Сбор и обработка данных: А.А. Петренко, А.В. Пивник.**Анализ и интерпритация данных:** А.А. Петренко, А.В. Пивник.**Подготовка рукописи:** А.А. Петренко, А.В. Пивник.**Окончательное одобрение рукописи:** А.В. Пивник, А.А. Петренко.**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Japson JH, Lovenstein L. Panhypoplasia in the bone marrow. 1. Demonstration of a plasma factor with anti-erythropoietin-like activity. *Can Med Assoc J.* 1968;99(3):99–101.
2. Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах. Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. М.: Медиум, 2012. Т. 2. С. 438–41.
[Grinshpun LD, Pivnik AV, eds. Geriatricheskaya gematologiya. Zabolevaniya sistemy krovi v starshikh vozrastnykh gruppakh. (Geriatric hematology. Blood disorders in elderly patients.) Moscow: Medium Publ.; 2012, vol. 2. pp. 438–41. (In Russ)]
3. Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, Abkowitz JL. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implications for therapy. *Blood.* 1996;87(11):4831–8.
4. Lacy MQ, Kurtin PJ, Tefferi A. Pure red cell aplasia: association with large granular lymphocyte leukemia and the prognostic value of cytogenetic abnormalities. *Blood.* 1996;87(7):3000–6.
5. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд. перераб. и доп. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 3. С. 274–85.
[Vorob'ev AI, ed. Rukovodstvo po gematologii. (Guidelines on hematology.) 3rd revised edition. Moscow: Newdiamed Publ.; 2005, vol. 3. pp. 274–85. (In Russ)]
6. Идельсон Л.И., Тер-Григоров В.С., Пивник А.В., Эткин А.Ф. Клинико-иммунологические особенности парциальной красноклеточной аплазии сочетанной с моноклональной гаммапатией. *Терапевтический архив.* 1983;8:75–9.
[Idel'son LI, Ter-Grigoriev VC, Pivnik AV, Etkin AF. Clinical and immunological profile of pure red cell aplasia together with monoclonal gammopathy. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1983;8:75–9. (In Russ)]
7. Пивник А.В. Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга: клиника, вопросы патогенеза, диагностика, лечение: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1978.
[Pivnik AV. Partzial'naya krasnokletochnaya aplaziya kostnogo mozga: klinika, voprosy patogeneza, diagnostika, lechenie. (Pure red cell aplasia in bone marrow: clinical presentation, pathogenesis, diagnostics, treatment.) [dissertation] Moscow; 1978. (In Russ)]
8. Андреева Н.Е., Чернохвостова Е.В. Иммуноглобулинопатии. М.: Медицина, 1985. 240 с.
[Andreeva NE, Chernokhvostova EV. Immunoglobulinopatii. (Immunoglobulinopathy.) Moscow: Meditsina Publ.; 1985. 240 p. (In Russ)]
9. Эткин А.Ф., Пивник А.В., Мамиляева З.Х. Олигоклональная парапротеинемия при парциальной аплазии костного мозга. *Гематология и трансфузиология.* 1987;4:31–4.
[Etkin AF, Pivnik AV, Mamilyaeva ZKh. Oligoclonal paraproteinemia in partial red cell aplasia in the bone marrow. *Gematologiya i transfuziologiya.* 1987;4:31–4. (In Russ)]
10. Kobayashi T, Hanada T, Sato Y, et al. A case of pure red cell aplasia with monoclonal gammopathy: immune-mediated inhibition of erythropoiesis. *Rinsho Ketsueki.* 1987;28(11):2029–33.
11. Balducci L, Hardy C, Dreiling B, et al. Pure red blood cell aplasia associated with paraproteinemia: in vitro studies of erythropoiesis. *Haematologia (Budap).* 1984;17(3):353–7.
12. Gu H, Lee WI, Jeon Y, et al. Pure Red Cell Aplasia Associated with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Literature Review. *Clin Lab.* 2017;63(2):373–8. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160730.
13. Murate T, Ohashi H, Ichikawa A, et al. A case of pure red cell aplasia with monoclonal gammopathy. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 1992;81(8):1263–5.
14. Shimmyozu K, Tara M, Okadome T, et al. Pure red cell aplasia with monoclonal gammopathy and von Willebrand disease. *Rinsho Ketsueki.* 1990;31(9):1468–73.
15. Korde N, Zhang Y, Loeliger K, et al. Monoclonal gammopathy-associated pure red cell aplasia. *Br J Haematol.* 2016;173(6):876–83. doi: 10.1111/bjh.14012.
16. Идельсон Л.И., Койфман М.М., Горина Л.Г., Оловников А.М. Применение агрегат-гемагглютинационной пробы и других методов для диагностики аутоиммунной гемолитической анемии с отрицательной прямой пробой Кумбса. *Проблемы гематологии.* 1975;6:91–9.
[Idel'son LI, Koifman MM, Gorina LG, Olovnikov AM. Application of an aggregate-hemagglutination test and other assays for the diagnosis of autoimmune hemolytic anaemia with a negative direct antiglobulin test. *Problemy gematologii.* 1975;6:91–9. (In Russ)]