

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-39-46>

# Поражения почек при хроническом лимфолейкозе

**В.В. Черепанова<sup>1</sup>, А.Д. Сайдов<sup>2</sup>, З.Д. Михайлова<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; Россия, 603022 Нижний Новгород, пр-кт Гагарина, 23;<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38» Минздрава Нижегородской области; Россия, 603000 Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22**Контакты:** Валентина Васильевна Черепанова [cherepanova.v@inbox.ru](mailto:cherepanova.v@inbox.ru)

Хронический лимфолейкоз – самый частый вид лейкоза у взрослых. Поражение почек может быть диагностировано в дебюте заболевания или при его прогрессировании, рецидиве. В большинстве исследований поражение почек при этом заболевании верифицировано по результатам нефробиопсии. Результаты исследований последних десятилетий позволили определить широкий спектр поражений почек при лимфопролиферативных заболеваниях, включая лимфоидную инфильтрацию паренхимы органа, повреждение клубочков и канальцев, вызванное вырабатываемым В-клетками моноклональным белком (М-протеин), тромботическую микроангиопатию, усугубление коморбидной патологии, присоединившуюся инфекцию, паранеопластические реакции, синдром лизиса опухоли и токсическое поражение почек лекарственными средствами с повреждением клубочков, канальцев или сосудов почек.

В статье рассмотрены различные формы заболеваний почек, связанных с хроническим лимфолейкозом.

**Ключевые слова:** поражение почек при хроническом лимфолейкозе, моноклональная гаммапатия ренального значения, нефротический синдром, тубулоинтерстициальный нефрит, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, тромботическая микроангиопатия, амилоидоз, диагностика

**Для цитирования:** Черепанова В.В., Сайдов А.Д., Михайлова З.Д. Поражения почек при хроническом лимфолейкозе. Онкогематология 2025;20(3):39–46.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-39-46>

## Kidney damage in chronic lymphocytic leukemia

**V.V. Cherepanova<sup>1</sup>, A.D. Saydov<sup>2</sup>, Z.D. Mikhaylova<sup>2</sup>**<sup>1</sup>National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23 Gagarina Prospekt, Nizhny Novgorod 603022, Russia;<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 38, Nizhny Novgorod Ministry of Health; 22 Chernyshevskogo St., Nizhny Novgorod 603000, Russia**Contacts:** Valentina Vasil'evna Cherepanova [cherepanova.v@inbox.ru](mailto:cherepanova.v@inbox.ru)

Chronic lymphocytic leukemia is the most common type of leukemia in adults. Kidney damage can be diagnosed at the onset of the disease or during its progression, relapse. In most studies, kidney damage in this disease was verified by the results of biopsy. Studies of recent decades have identified a wide range of kidney lesions in chronic lymphocytic leukemia, including lymphoid infiltration of parenchyma, glomerular and tubular damage caused by a monoclonal protein (M-protein) produced by B cells, thrombotic microangiopathy, worsening of comorbid pathology, additional infection, paraneoplastic reactions, tumor lysis syndrome, and drug-induced toxic kidney injury with damage of glomeruli, tubules, or renal vessels.

In this article, we consider various forms of kidney disease associated with chronic lymphocytic leukemia.

**Keywords:** kidney damage in chronic lymphocytic leukemia, monoclonal gammopathy of renal significance, nephrotic syndrome, tubulointerstitial nephritis, chronic kidney disease, glomerulopathy, acute kidney injury, thrombotic microangiopathy, amyloidosis, diagnostics

**For citation:** Cherepanova V.V., Saydov A.D., Mikhaylova Z.D. Kidney damage in chronic lymphocytic leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(3):39–46. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-39-46>

## Введение

Хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкоза у взрослых. В европейских странах заболеваемость им составляет 5 случаев на 100 тыс. населения в год и увеличивается с возрастом. У лиц старше 70 лет она составляет более 20 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 69 лет [2]. В России ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 тыс. населения; медиана возраста на момент установления диагноза – 68 лет [3, 4].

Хронический лимфоидный лейкоз – злокачественное гематологическое заболевание, связанное с клональной пролиферацией В-клеток [4]. Диагноз устанавливают при выявлении более 5000 В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови с учетом того, что лимфоцитоз сохраняется более 3 мес. Существует 2 системы стадирования ХЛЛ: одна предложена К. Rai (1975), вторая – J. Binet (1981).

Установление стадии ХЛЛ не требует проведения исследований, кроме осмотра (число зон поражения) и анализа крови (уровень гемоглобина, тромбоцитов). Обе классификации выделяют 3 группы больных с разным прогнозом. В рамках большого международного проекта ключевые маркеры прогноза были суммированы в виде международного прогностического индекса ХЛЛ: наличие del(17) и/или TP53; мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулина (Ig); уровень  $\beta 2$ -микроглобулина; стадия; возраст пациентов. Каждому из этих показателей присвоен балл, отражающий отношение рисков прогрессирования и смерти [5]. Важными характеристиками клеток ХЛЛ являются наличие репертуара генов варибельной тяжелой цепи Ig (*IGHV*) и экспрессия стереотипных рецепторов В-клеток: фенотип CD19<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD79b<sup>dim</sup>, CD20<sup>dim</sup>, CD22<sup>dim</sup>, sIg<sup>dim</sup>, CD81<sup>dim</sup>, CD160<sup>dim</sup> [5, 6].

## Заболевания почек при хроническом лимфолейкозе

Сведения литературы о частоте поражения почек при ХЛЛ и индолентных лимфомах очень разнятся. В работе, проведенной в клинике Мейо на большом клиническом материале (ретроспективный анализ данных 4024 пациентов с ХЛЛ), обнаружили, что у 7,5 % пациентов с ХЛЛ на момент постановки диагноза имелись заболевания почек [6].

При исследовании в клинике Мейо лишь 49 больным из 4024 проведена биопсия почки по поводу почечной недостаточности и нефротического синдрома (44 пациента с ХЛЛ и 5 пациентов с лимфомой из малых лимфоцитов (ЛМЛ)), что составило 1,2 % всех обследованных [6]. Наиболее распространенные результаты биопсии: мембранопролиферативный гломерулонефрит ( $n = 10$ ; 20 %), хроническая лимфоцитарная лейкоэмическая интерстициальная инфильтрация

как первичная этиология ( $n = 6$ ; 12 %), тромботическая микроангиопатия ( $n = 6$ ; 12 %) и болезнь минимальных изменений ( $n = 5$ ; 10 %). В этом же исследовании отмечено, что острое повреждение почек (ОПП) развилось у 16 % пациентов с ХЛЛ в ходе наблюдения и было связано с пожилым возрастом, мужским полом и некоторыми характеристиками ХЛЛ (*IGHV* UM, CD49d<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, ZAP-70<sup>+</sup>, del17p<sup>-</sup> или del11q<sup>-</sup>). Эти пациенты реже получали терапию аналогами пуриновых нуклеозидов и чаще – монотерапию алкилирующими препаратами. Авторы пришли к выводу, что заболевания почек при диагностике ХЛЛ или во время наблюдения значительно снижали общую выживаемость по сравнению с пациентами без заболевания почек [6].

Во Франции в 1989–2014 гг. проведено многоцентровое клиническое исследование, включавшее всех пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, которым была выполнена биопсия почки (3950 биопсий) [7]. Обнаружено, что только в 15 случаях отмечалось поражение почек, из которых основным проявлением был нефротический синдром (50 %). При биопсии у 11 пациентов наблюдалось нарушение функции почек, у 7 – нефротический синдром, у 6 – диспротеинемия, у 3 – криоглобулинемия. Патология почек выявила специфичный для ХЛЛ/ЛМЛ моноклональный инфильтрат в 10 биопсиях, гломерулопатию – в 9 (5 – мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, 2 – болезнь минимальных изменений, 1 – гломерулонефрит с организованными микротрубочковыми моноклональными Ig-отложениями, 1 – амилоидоз легких цепей (AL-амилоидоз)). У 5 пациентов наблюдались интерстициальные гранулемы, приписываемые ХЛЛ/ЛМЛ. После лечения гематологического заболевания улучшение функции почек наблюдалось у 7 из 11 пациентов, а ремиссия нефротического синдрома – у 5 из 7. В ходе последующего наблюдения систематически наблюдалось обострение заболевания почек при отсутствии благоприятного ответа на гематологическое лечение [7]. Результаты исследований также показали, что нефротический синдром выявляется у ~63 % пациентов в течение 6 мес после постановки диагноза ХЛЛ, а заболевание почек – у ~15 % пациентов в течение 1 года до и после постановки диагноза.

В 2018 г. исследователи из Франции по результатам 16-летнего наблюдения сообщили, что поражение почек встречается редко и оценивается в 1,2 % случаев у пациентов с ХЛЛ [8]. Методом обнаружения поражения была биопсия почек. Причина биопсии – ОПП или развитие нефротического синдрома.

J. Kowalewska и соавт. считают, что при лимфо-пролиферативных заболеваниях наиболее часто с вовлечением почек протекает ХЛЛ/ЛМЛ (40 %), а диффузная В-крупноклеточная и НК/Т-клеточная лимфомы – в 2 раза реже (20 %) [9].

При В-клеточных лимфо-пролиферативных заболеваниях имеет место секрция моноклонального Ig,

легких цепей Ig, криоглобулина с формированием депозитов в клубочковых структурах и канальцах [10]. Если депозиты состоят из моноклональных Ig, заболевание именуется болезнью моноклональных депозитов, если из моноклональных легких цепей — болезнью депозитов легких цепей, если из моноклональных депозитов из легких и тяжелых цепей — болезнью депозитов легких и тяжелых цепей, или болезнью Рэндалла [10, 11].

*Моноклональная гаммапатия ренального значения* (МГРЗ) представляет собой новую нозологическую группу в современной нефрологии и онкогематологии. Концепция МГРЗ, предложенная Международной группой по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (МГ), подразумевает патологическое состояние, обусловленное пролиферацией клона В-клеток или плазматических клеток, не достигающего критериев, необходимых для начала лечения по онкогематологическим показаниям, но продуцирующего нефротоксичный моноклональный Ig, что приводит к специфическому повреждению почек с неуклонным прогрессированием ренальной дисфункции и ухудшением прогноза болезни [12, 13]. Результатом воздействия моноклонального белка на почечную паренхиму является неуклонное прогрессирование дисфункции почек вплоть до утраты функции органа, что в соответствии с единой позицией международного консенсуса гематологов и нефрологов определенно указывает на необходимость клон-ориентированного лечения МГРЗ, несмотря на отсутствие критериальных онкогематологических показаний [13].

Вырабатываемый моноклональный белок, называемый парапротеином или М-протеином, может обладать патологическими свойствами, которые реализуются различными путями, включая депозицию в органах и тканях, приводя к их повреждению. Клональные клетки могут продуцировать полноразмерную молекулу Ig или его часть (только легкую или тяжелую цепь). Возможны случаи с продукцией 2 изотипов легких цепей, 2 и более полноразмерных Ig. В зависимости от этапа дифференцировки В-клеток клональную пролиферацию можно разделить на лимфоцитарную, лимфоплазмочитарную и плазмоклеточную [14].

Как указано в консенсусе гематологов и нефрологов России по ведению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии, продуцируемый М-протеин при МГРЗ обладает нефротоксичностью и приводит к клинически значимому повреждению почек, а также других органов [10]. Нефротоксичный моноклональный Ig может вырабатываться как при низкой, так и при высокой опухолевой массе. Если имеют место основания для критериального диагноза злокачественной пролиферации клона В-клеточной линии дифференцировки и поражения почек, это говорит о том, что продуцируемый парапротеин нефротоксичен. Такие случаи не относят к МГРЗ, при формулировке диагноза на 1-е место ста-

вят гематологическую опухоль, а поражение почек считают осложнением. В случае нефротоксичности моноклонального парапротеина и небольшого клона диагноз должен быть определен как МГРЗ с расшифровкой характера поражения почек, ключевым в определении которого является морфологическое исследование почечной ткани. Согласно консенсусу Международной группы по изучению поражения почек и МГ 2019 г. понятие МГРЗ расширено по сравнению с 2012 г. [13]. В группу МГРЗ дополнительно включены такие В-клеточные/плазмоклеточные пролиферации, как тлеющая множественная миелома, тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема, моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, а также ХЛЛ и лимфомы низкой степени злокачественности (лимфома маргинальной зоны, мантийноклеточная лимфома, MALT-лимфома) — состояния, при которых клон продуцирует нефротоксичный Ig, но при этом не требует терапии по онкогематологическим показаниям.

Перечень нозологий для включения в группу МГРЗ [10]:

- AL-амилоидоз;
- амилоидоз тяжелых цепей;
- болезнь отложения легких цепей Ig;
- болезнь отложения тяжелых цепей Ig;
- болезнь отложения тяжелых и легких цепей Ig;
- пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных Ig;
- иммунотактоидный гломерулонефрит;
- моноклональный фибриллярный гломерулонефрит;
- кристаллическая подоцитопатия, ассоциированная с МГ;
- С3-гломерулопатия, ассоциированная с МГ;
- тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с МГ;
- криогломерулонефрит в рамках криоглобулинемии I или II типа;
- проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями;
- кристаллический гистиоцитоз;
- тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с МГ;
- (крио)кристаллглобулинемический гломерулонефрит;
- иные формы гломерулопатий, связь которых с МГ доказана, в том числе гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране, ассоциированный с МГ, и мембранозная нефропатия, ассоциированная с МГ.

Заболевание почек, вызванное парапротеином, хорошо изучено при ХЛЛ и встречается в 2,5–60 % случаев [14].

Ряд ученых считают, что аномальное соотношение свободных легких цепей в сыворотке крови может быть выявлено примерно у 30–40 % пациентов с ХЛЛ [15]. Последние данные свидетельствуют о значительной

корреляции аномального соотношения свободных легких цепей с исходом лечения пациентов с ХЛЛ. Моноклональный белок, секретируемый клоном В-клеток, может либо напрямую участвовать в патогенезе поражений, как в случаях фибриллярной гломерулопатии, иммунотактоидной нефропатии, AL-амилоидоза или криоглобулинемии I/II типа, либо косвенно в случаях мембранопротерогенной гломерулонефрита, не связанных с криоглобулинемией [15].

Нефропатия, вызванная отложениями легких цепей, также описана у пациентов с ХЛЛ [6]. Наиболее распространенным поражением клубочков у пациентов с ХЛЛ является мембранозная гломерулопатия. В большинстве исследований у пациентов наблюдалась парапротеинемия [6, 15]. В этой подгруппе также довольно часто встречалась мембранозная гломерулопатия, ассоциированная с криоглобулином [6]. В случаях фибриллярных и иммунотактоидных заболеваний клубочков, наблюдаемых при ХЛЛ, результаты световой микроскопии указывали на мембранозную гломерулопатию, при этом у многих пациентов в крови обнаруживался циркулирующий моноклональный белок. Также сообщалось о случаях мембранопротерогенной гломерулонефрита, проявляющихся как гломерулонефрит С3, что указывает на косвенное повреждение вследствие активации альтернативной системы комплемента [16].

Несмотря на относительную частоту этого вида лейкоза, публикации о поражении почек при ХЛЛ встречаются редко, так как нефробиопсии этим больным выполняются не рутинно, а лишь при появлении нефротического синдрома или неясной почечной недостаточности; в результате о механизмах почечного поражения при ХЛЛ известно мало.

К настоящему времени опубликованы данные о 6 случаях фокально-сегментарного гломерулосклероза, ассоциированного с ХЛЛ [17].

*Системный амилоидоз* связан с ХЛЛ. В крупном исследовании, проведенном в клинике Мейо, рассмотрены все случаи ХЛЛ и амилоидоза [18]. За 20 лет выявлено 33 пациента, у 61 % из которых был AL-амилоидоз, а у 39 % — амилоидоз, не связанный с AL (не-Ig-амилоидоз). Из 18 пациентов с AL-амилоидозом, у которых были доступны результаты типирования, у 4 был только клон ХЛЛ, а у остальных 14 — клон плазматических клеток и клон ХЛЛ. У 6 пациентов обнаружены как плазматические клетки, так и клон ХЛЛ, которые имели общую легкую цепь. Пациенты с амилоидозом, связанным с ХЛЛ, получали препараты, направленные на В-клетки и плазматические клетки. Медиана выживаемости пациентов с амилоидозом, связанным с ХЛЛ, составила 38,9 мес [18]. У 9 пациентов упомянутой группы выявлен амилоидоз, не связанный с AL. Среди них были в основном пациенты с транстиретиновой формой амилоидоза ( $n = 7$ ), у 1 пациентки — амилоид инсулинового типа. Пациенты с не-AL-амилоидозом и ХЛЛ не получали лечения,

подавляющего пролиферацию клона плазматических клеток. Медиана общей выживаемости пациентов с не-AL-амилоидозом составила 61,4 мес, что намного выше, чем у пациентов с AL-амилоидозом и ХЛЛ [18]. Этим пациентам необходимы иммуноморфологическое исследование биоптата почки, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, а при подозрении на системный амилоидоз — также электрокардиография, эхокардиография/сцинтиграфия миокарда, исследование уровня NT-proBNP в крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия [18, 19].

По мнению ряда ученых, высокая распространенность аномального соотношения свободных легких цепей в сыворотке крови и увеличение числа свободных легких цепей в целом у пациентов с ХЛЛ заставляют сомневаться в том, что у части этих пациентов имеется недиагностированный AL-амилоидоз [13]. Как считается, поликлональные В-клетки взаимодействуют с микроокружением так же, как и опухолевые клетки, и сами могут быть активированы антигенной стимуляцией клона ХЛЛ. Это, в свою очередь, может передавать активирующие сигналы другим В- и Т-лимфоцитам. Возможно, что моноклональные свободные легкие цепи, полученные из опухоли, могут смешиваться с переменным числом свободных легких цепей сыворотки, вырабатываемых неклональными В-клетками в лимфогемопоетических тканях [16].

*Острое повреждение почек* у пациентов с лейкемией встречается часто. Этиология ОПП, возникающего при большинстве гематологических злокачественных новообразований, в том числе при ХЛЛ, разнообразна [19, 20]. Лимфоматозная инфильтрация почек может быть первичной, чаще — вторичной, является находкой почти в 50 % аутопсийного материала, клинически может проявляться ОПП [4, 21, 22].

По мнению R. Wanchoo и соавт., обезвоживание, сепсис и гипоперфузия, сердечная недостаточность, цирроз печени, прием таких лекарств, как диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а также инфекции (вирусные и бактериальные), медикаментозная (нефротоксичные препараты) или химиотерапевтическая интоксикация могут привести к ОПП у пациентов с ХЛЛ [14].

*Тромботическая микроангиопатия* также зарегистрирована у пациентов с ХЛЛ. P. Strati и соавт. наблюдали 6 пациентов с ХЛЛ с тромботической микроангиопатией [6]. Четверо из шести пациентов имели ответ на лечение ХЛЛ, одному потребовалась трансплантация стволовых клеток, а у другого одновременно развился рак легких. У всех 6 пациентов наблюдались клинические проявления ОПП, протеинурия, гемолиз, анемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы, наличие шизоцитов в периферическом мазке, а также низкий уровень гаптоглобина.

Актуальной проблемой онкогематологической практики, ассоциированной с развитием ОПП и высокой летальностью, является синдром лизиса опухоли (СЛО).

*Синдром лизиса опухоли* — электролитные нарушения, наиболее распространенное неотложное состояние в онкологии, частота которого достигает 26 % при остром лимфобластном лейкозе высокой степени злокачественности [23]. СЛО возникает в результате быстрого высвобождения внутриклеточного содержимого бластных клеток в кровотоки спонтанно либо в ответ на противораковую терапию. Биохимически он характеризуется гиперурикемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией и гипокальциемией. Критерии электролитных нарушений по Каиро—Бишопу: уровень калия 6 ммоль/л или 25 % увеличение от исходного уровня; уровень фосфора 4,5 мг/дл или 25 % увеличение от исходного уровня; снижение уровня кальция >25 % от исходного; уровень мочевой кислоты 8 мг/дл или 25 % увеличение от исходного уровня (в течение 3–7 дней после начала терапии). Критерии СЛО: лабораторные и не менее 1 из следующих клинических: уровень креатинина 1,5 верхней границы нормы; судороги; сердечная аритмия или внезапная смерть.

Патофизиология ОПП, вызванного СЛО, включает внутриканальцевую обструкцию и воспаление, вызванные выпадением кристаллов мочевой кислоты, фосфата кальция и/или ксантина [23–25]. Предшествующая дисфункция почек способствует выпадению кристаллов внутри канальцев. Рекомендации по профилактике СЛО включают увеличение объема жидкости во всех группах риска, применение аллопуринола в группах среднего и высокого риска и применение рекомбинантной уратоксидазы (расбуриказы) в группах высокого риска. Эффективность диуретиков и ошелачивания мочи спорна и варьирует [23, 24].

Развитие органной недостаточности у онкогематологических больных вызывает существенные затруднения в проведении противоопухолевой терапии; сочетание органной дисфункции и вынужденное изменение схем противоопухолевой терапии ухудшают прогноз. Современные методы профилактики и лечения органной недостаточности позволяют успешно решать сложные клинические задачи.

*Токсичность, связанная с лечением.* Стандартом лечения пациентов с ХЛЛ без сопутствующих заболеваний является химиоиммунотерапевтический режим, включающий аналог пурина флударабин в сочетании с циклофосфамидом и ритуксимабом [4]. Однако этот комбинированный режим остается токсичным для большинства пациентов с ХЛЛ из-за возраста и сопутствующих заболеваний, в частности повышенного риска инфекционных осложнений [5]. За последние несколько лет лечение ХЛЛ постепенно эволюционировало от схем, оказывающих значительное влияние на долгосрочные результаты и связанных с сопутствующей токсичностью, к использованию новых препа-

ратов, которые целенаправленно воздействуют на нарушенные сигнальные пути. Эти достижения стали возможны благодаря недавнему пониманию биологии ХЛЛ, роли микроокружения и сигнальных механизмов, которые обеспечивают выживание и размножение злокачественного клона ХЛЛ. К этим таргетным препаратам относятся моноклональное антитело обинтузумаб, ингибиторы тирозинкиназы Брутона ибрутиниб и акалабрутиниб, ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы иделалисиб и ингибитор BCL-2 венетоклакс [4, 5, 26]. Эти новые препараты демонстрируют беспрецедентную клиническую эффективность, особенно у пациентов с исторически низкими показателями ответа на лечение, например с заболеванием высокого риска (без мутаций *IGHV*). Поскольку эти препараты появились относительно недавно, важно изучить их потенциальное воздействие на почки.

### Диагностика поражения почек при хроническом лимфолейкозе

С учетом клинических рекомендаций 2024 г. для постановки диагноза ХЛЛ требуются общий анализ крови и иммунофенотипическое исследование с использованием многоцветной проточной цитофлуориметрии, которое предпочтительнее выполнять по крови. Диагностические критерии ХЛЛ [4]:

- моноклональный В-клеточный лимфоцитоз >5 000 клеток в 1 мкл крови;
- фенотип CD19<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD79b<sup>dim</sup>, CD20<sup>dim</sup>, CD22<sup>dim</sup>, sIg<sup>dim</sup>, CD81<sup>dim</sup>, CD160<sup>dim</sup>;
- рестрикция легких цепей (κ либо λ);
- >30 % лимфоцитов в костном мозге.

Диагноз устанавливают при выявлении в крови >5 000 В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови при условии, что лимфоцитоз сохраняется более 3 мес.

При лейкозах и лимфомах в моче выявляется эритроцитурия и иногда, особенно на начальных стадиях поражения, макрогематурия. Почечная недостаточность развивается крайне редко [27]. При дисфункции канальцев могут быть ренальная глюкозурия, электролитные нарушения, ренальный тубулярный ацидоз, полный синдром Фанкони [11, 13].

Существующие лабораторные тесты, включая уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации и протеинурию, не имеют высокой диагностической и прогностической ценности [28]. В качестве новых биомаркеров для диагностики и мониторинга хронической болезни почек, сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек, ОПП, в том числе при химиотерапии, рассматривается повышение или снижение экспрессии отдельных микроРНК в почечной ткани или биологических жидкостях (в том числе в моче). Наиболее ценными стали данные о микроРНК-181a, содержание которой в экзосомах оказалось примерно в 200 раз ниже у пациентов с хронической болезнью почек, чем у здоровых людей. Описанная ранее

у пациентов с нефротическим синдромом и реципиентов почечного трансплантата микроРНК-181a предложена в качестве потенциального биомаркера для ранней диагностики хронической болезни почек [28]. В другом исследовании показано, что профиль экспрессии микроРНК различается в костном мозге и лимфатических узлах в зависимости от типа В-клеточной лимфомы [29].

Нефромегалия развивается не у всех пациентов с ХЛЛ. Она может поражать одну или обе почки и возникает в результате диффузной или узловой инфильтрации паренхимы лейкоэмическими клетками [14]. При этом почки увеличиваются в размере и определяются пальпаторно. При массивной инфильтрации может появляться боль в пояснице, а при ультразвуковом исследовании обнаруживаются увеличенные размеры почек [27]. Другие аномалии включают единичные или множественные узелки, а также клиновидные или географические области, которые после внутривенного введения контрастного вещества усиливаются в меньшей степени, чем прилегающая нормальная почечная паренхима.

Диагностика амилоидоза почек включает анализ мочи (альбуминурия/протеинурия), биохимический анализ крови (уровни щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы), электрофорез белков сыворотки крови, ультразвуковое исследование почек и ультразвуковую доплерографию почечных артерий [30]. При подозрении на AL-амилоидоз необходима биопсия почки, слизистой оболочки прямой кишки, десны. Для выявления амилоида необходимо окрашивание препаратов ткани красителем конго красный с последующей микроскопией в поляризованном свете. Окончательный диагноз амилоидоза устанавливают при выявлении конгофильных масс, обладающих способностью к яблочно-зеленому или желтоватому свечению в поляризованном свете. Для более точной диагностики амилоидоза также применяют метод окра-

шивания тиофлавином Т, который дает светло-зеленое свечение амилоида. При подозрении на AL-амилоидоз рекомендуют производить трепанобиопсию костного мозга. Современная морфологическая диагностика амилоидоза предусматривает его обязательное типирование, поскольку тип определяет терапевтическую тактику, иммуногистохимическое исследование с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка (специфические антитела против AA-белка, легких цепей Ig, транстретина и  $\beta 2$ -микроглобулина). В редких случаях целесообразно применение методов протеомного анализа амилоида [30].

Диагностика внепочечной обструкции осуществляется по ультразвуковому исследованию, мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии [8].

Заболевания почек при диагностике лимфопролиферативных заболеваний (ХЛЛ) или во время наблюдения значительно снижали общую выживаемость по сравнению с пациентами без заболеваний почек [13].

### Заключение

Поражение почек чаще диагностируют при В-клеточных лимфоидных опухолях, протекающих с секрецией моноклональных Ig и криоглобулина, в сравнении с другими онкогематологическими заболеваниями. При ХЛЛ поражение почек может быть связано с лимфоидной инфильтрацией, повреждением клубочков и канальцев, нарушениями электролитного баланса, повреждениями, связанными с присоединением инфекций, токсичностью лечения. Все это снижает общую выживаемость пациентов. Необходимы дальнейшие исследования особенностей нефропатий, связанных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей. Знание почечной токсичности ХЛЛ важно для гематологов и нефрологов в клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S. et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006;107(1):265–76. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2508
- Dores G.M., Anderson W.F., Curtis R.E. et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol* 2007;139(5):809–19. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06856.x
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.).
- Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. 2024. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.).
- Никитин Е.А. Диагностика хронического лимфолейкоза и мониторинг эффективности терапии. В кн.: Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение. Под ред. Е.А. Никитина, В.В. Птушкина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 480 с. Nikitin E.A. Diagnosis of chronic lymphocytic leukemia and monitoring of therapy effectiveness. In: Chronic lymphocytic leukemia. Modern diagnostics and treatment. Eds.: E.A. Nikitin,

- V.V. Ptushkin 2<sup>nd</sup> edn, revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 480 p.
- Strati P., Nasr S.H., Leung N. et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica* 2015;100(9):1180–8. DOI: 10.3324/haematol.2015.128793
  - Poitou-Verkinder A.L., Francois A., Drieux F. et al. The spectrum of kidney pathology in B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a 25-year multicenter experience. *PLoS One* 2015;10(3):e0119156. DOI: 10.1371/journal.pone.0119156
  - Vial R., Daniel L., Devos M. et al. [Chronic lymphoid leukemia and renal complication: report on 10 cases from Marseille over 16 years]. *Rev Med Interne* 2018;39(8):612–7. (In French). DOI: 10.1016/j.revmed.2018.05.006
  - Kowalewska J., Nicosia R.F., Smith K.D. et al. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42(6):896–903. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.09.009
  - Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Терапевтический архив* 2020;92(7):10–22. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000659  
Smirnov A.V., Afanasyev B.V., Poddubnaya I.V. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2020;92(7):10–22. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000659
  - Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Новые аспекты патофизиологии и патоморфологии поражений почек при злокачественных опухолях. *Клиническая онкогематология* 2015;8(4):390–6. DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-379-389  
Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S. New aspects of pathophysiology and pathomorphology of kidney lesions in malignant tumors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2015;8(4):390–6. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-379-389
  - Leung N., Bridoux F., Hutchison C.A. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–5. DOI: 10.1182/blood-2012-07-445304
  - Leung N., Bridoux F., Batuman V. et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–9. DOI: 10.1038/s41581-018-0077-4
  - Wanchoo R., Bernabe Ramirez C., Barrientos J., Jhaveri K.D. Renal involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Kidney J* 2018;11(5):670–80. DOI: 10.1093/ckj/sfy026
  - Mataschke J., Eisele L., Sellmann L. et al. Abnormal free light chain ratios are significantly associated with clinical progression in chronic lymphocytic leukemia: a new prognostic factor? *Blood* 2009;114(22):1237. DOI: 10.1182/blood.V114.22.1237.1237
  - Chauvet S., Frémeaux-Bacchi V., Petitprez F. et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood* 2017;129(11):1437–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-737163
  - Аниконова Л.И., Ряснянский В.Ю., Макарьева Е.Ю., Воробьева О.А. Фокально-сегментарный гломерулосклероз, ассоциированный с хроническим лимфолейкозом: клинический случай и литературный обзор. *Нефрология* 2016;20(6):101–10.  
Anikonova L.I., Rysnyanskiy V.Yu., Makar'eva E.Yu., Vorob'eva O.A. Focal segmental glomerulosclerosis associated with chronic lymphocytic leukaemia: case report and literature review. *Nefrologiya = Nephrology* 2016;20(6):101–10. (In Russ.).
  - Kourelis T.V., Gertz M., Zent C. et al. Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2013;88(5):375–8. DOI: 10.1002/ajh.23413
  - Lanore J.J., Brunet F., Pochard F. et al. Hemodialysis for acute renal failure in patients with hematologic malignancies. *Crit Care Med* 1991;19(3):346–51. DOI: 10.1097/00003246-199103000-00011
  - Громова Е.Г. Почечная недостаточность у онкогематологических больных (обзор литературы). *Онкогематология* 2021;16(4):59–63. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-59-63  
Gromova E.G. Renal failure in patients with hematological malignancies (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):59–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-59-63
  - Monfared A., Orangpoor R.O., Fakheri T.F., Falahatkar S. Acute renal failure and bilateral kidney infiltration as the first presentation of non-Hodgkin lymphoma. *Iran J Kidney Dis* 2009;3(1):50–3.
  - Ткаченко Н.Я., Варясин В.В., Жукова М.Е. и др. Поражение почек при диссеминированной неходжкинской лимфоме (лимфосаркоме) – случай почечной недостаточности вследствие билатеральной лимфоматозной инфильтрации. *Нефрология и диализ* 2001;3(4):457–61.  
Tkachenko N.Ya., Varyasin V.V., Zhukova M.E. et al. Renal involvement in disseminated non-Hodgkin's lymphoma (lymphosarcoma) – a case of renal failure due to bilateral lymphomatous infiltration. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2001;3(4):457–61. (In Russ.).
  - Hochberg J., Cairo M.S. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica* 2008;93(1):9–13. DOI: 10.3324/haematol.12327
  - Tosi P., Barosi G., Lazzaro C. et al. Consensus conference on management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008;93(12):1877–85. DOI: 10.3324/haematol.13290
  - Cheson B.D., Heitner Enschede S., Cerri E. et al. Tumor lysis syndrome in chronic lymphocytic leukemia with novel targeted agents. *Oncologist* 2017;22(11):1283–91. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0055
  - Nie G., Sun L., Zhang C. et al. Clinicopathological features and individualized treatment of kidney involvement in B-cell lymphoproliferative disorder. *Front Immunol* 2022;13:903315. DOI: 10.3389/fimmu.2022.903315
  - Быкова О.Г., Ни А., Шуматова Т.А. и др. Клинический случай почечных проявлений в дебюте диффузной В-клеточной лимфомы у подростка. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2023;(2):94–7. DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-94-97  
Bykova O.G., Ni A., Shumatova T.A. et al. Clinical case of renal manifestations in the onset of diffuse large B-cell lymphoma in a teenager. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2023;(2):94–7. (In Russ.). DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-94-97
  - Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Циркулирующие микроРНК как потенциальные биомаркеры хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2019;91(6):131–6. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000046  
Aytbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Circulating microRNAs as potential biomarkers of chronic kidney disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(6):131–6. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000046
  - Veryaskina Y.A., Titov S.E., Kovynev I.B. et al. MicroRNA expression profile in bone marrow and lymph nodes in B-cell lymphomas. *Int J Mol Sci* 2023;24(20):15082. DOI: 10.3390/ijms242015082
  - Лысенко Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия* 2020;29(1):13–24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24  
Lysenko L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy* 2020;29(1):13–24. (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24

**Вклад авторов**

В.В. Черепанова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, обзор литературы, написание, редактирование и окончательное утверждение текста статьи;

А.Д. Сайдов, З.Д. Михайлова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, обзор литературы, написание текста статьи.

**Authors' contribution**

V.V. Cherepanova: concept and design development, data collection and processing, literature review, article writing and editing, final article approval;

A.D. Saydov, Z.D. Mikhaylova: concept and design development, data collection and processing, literature review, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.В. Черепанова / V.V. Cherepanova: <https://orcid.org/0000-0002-7730-3988>

А.Д. Сайдов / A.D. Saydov: <https://orcid.org/0000-0001-9602-6245>

З.Д. Михайлова / Z.D. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-47-51>

# Дифференциально-диагностический поиск при гиперэозинофильном синдроме

А.С. Бузук<sup>1</sup>, Е.В. Чернова<sup>1</sup>, А.В. Колосков<sup>1</sup>, В.Н. Марченко<sup>2</sup><sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница №26»; Россия, 196247 Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8**Контакты:** Александра Сергеевна Бузук [buzuk.sasha1105@gmail.com](mailto:buzuk.sasha1105@gmail.com)

Идиопатический гиперэозинофильный синдром характеризуется стойким повышением количества эозинофилов в сыворотке крови  $>1,5 \times 10^9/\text{л}$  в течение 4 нед и отсутствием каких-либо клинических и лабораторно-инструментальных данных, позволяющих предположить этиологию данного феномена. Не всегда удается подтвердить реактивный характер эозинофилии или выявить клональное заболевание.

В статье представлен клинический случай дифференциально-диагностического поиска причины гиперэозинофилии у пациента.

**Ключевые слова:** гиперэозинофильный синдром, клональная эозинофилия, молекулярно-генетическое исследование, реактивная эозинофилия

**Для цитирования:** Бузук А.С., Чернова Е.В., Колосков А.В., Марченко В.Н. Дифференциально-диагностический поиск при гиперэозинофильном синдроме. Онкогематология 2025;20(3):47–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-47-51>

## Differential diagnostic search for hypereosinophilic syndrome

A.S. Buzuk<sup>1</sup>, E.V. Chernova<sup>1</sup>, A.V. Koloskov<sup>1</sup>, V.N. Marchenko<sup>2</sup><sup>1</sup>City Hospital No. 26; 2 Kostyushko St., Saint Petersburg 196247, Russia;<sup>2</sup>I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia**Contacts:** Aleksandra Sergeevna Buzuk [buzuk.sasha1105@gmail.com](mailto:buzuk.sasha1105@gmail.com)

Idiopathic hypereosinophilic syndrome is characterized by a persistent increase in serum eosinophil counts  $>1.5 \times 10^9/\text{L}$  for 4 weeks and the absence of any clinical, laboratory and instrumental data suggesting the etiology of this phenomenon. It is not always possible to confirm the reactive nature of eosinophilia or identify clonal disease.

The article presents a clinical case of differential diagnostic search for the cause of hypereosinophilia in a patient.

**Keywords:** hypereosinophilic syndrome, clonal eosinophilia, molecular genetic study, reactive eosinophilia

**For citation:** Buzuk A.S., Chernova E.V., Koloskov A.V., Marchenko V.N. Differential diagnostic search for hypereosinophilic syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(3):47–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-47-51>

### Введение

Повышение количества эозинофилов в клиническом анализе крови — нередкое явление, однако специфичность данного лабораторного показателя относительно невысока и требует дальнейшего дифференциально-диагностического поиска. В клинической практике можно выделить 2 группы эозинофилий: повышение количества эозинофилов  $>0,6 \times 10^9/\text{л}$  называют эозинофилией, а повышение  $>1,5 \times 10^9/\text{л}$  — гиперэозинофилией [1].

Самыми частыми и распространенными причинами повышения количества эозинофилов являются аллергические реакции и инвазии гельминтами [2, 3]. Аллергические реакции имеют яркую клиническую картину и обычно не вызывают затруднений в постановке диагноза. Диагностический поиск, направленный на выявление тех или иных групп гельминтов, тоже, как правило, не сопровождается диагностическими трудностями. В связи с этим дифференциально-диагностический поиск других возможных причин

развития гиперэозинофилии начинается после исключения указанных патологических состояний. Известно достаточно большое число заболеваний, сопровождающихся повышением уровня эозинофилов. К ним относятся системные заболевания соединительной ткани, патология желудочно-кишечного тракта, системы крови, атопические расстройства [3, 4].

Идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС) является крайне редкой патологией, чаще всего поражает людей в возрасте 20–50 лет; по некоторым данным литературы средний возраст на момент постановки диагноза составил 57 лет [3, 5]. Клиническая картина варьирует в зависимости от поражаемого органа-мишени, так как, несмотря на отсутствие этиологического фактора развития гиперэозинофилии, наиболее опасными при данном состоянии являются возможные осложнения [6].

Идиопатический гиперэозинофильный синдром является диагнозом исключения и диагностируется в тех случаях, когда установить причину развития гиперэозинофилии не удалось [3]. С учетом широкого диапазона дифференциально-диагностического поиска необходим комплексный подход к выявлению вторичных, потенциально излечимых причин гиперэозинофильного синдрома.

В статье описывается клинический случай пациентки с гиперэозинофилией.

### Клинический случай

**Пациентка А., 49 лет, 26.08.2024 госпитализирована в городскую клиническую больницу в связи с выявлением гиперэозинофилии на догоспитальном этапе: по данным клинического анализа крови от 22.08.2024 выявлен лейкоцитоз —  $26,67 \times 10^9/\text{л}$ ; уровень эозинофилов 75 %; остальные показатели без особенностей.**

Из анамнеза заболевания известно, что с начала июля 2024 г. пациентку периодически беспокоят боли умеренной интенсивности в тазобедренных суставах. Ранее за медицинской помощью она не обращалась.

На момент осмотра состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы чистые, обычной окраски, атопических проявлений не обнаружено. Видимые слизистые оболочки чистые. Доступные для пальпации лимфатические узлы не увеличены. При оценке дыхательной системы отклонений не обнаружено. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. на обеих руках, частота сердечных сокращений 80 уд/мин. Живот при поверхностной и глубокой пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. Отеков нет.

Анамнез жизни: без особенностей. Со слов пациентки, хронических заболеваний нет. Гиперчувствительные реакции на ингаляционные (пыльца, бытовая пыль), пищевые (морепродукты, орехи, пищевые добавки), лекарственные аллергены отрицает. Семейный анамнез без особенностей. Вредные привычки (курение, употребление алкоголя) отрицает.

Результаты полного клинического анализа крови от 26.08.2024: уровень гемоглобина 130 г/л, эритроцитов  $4,14 \times 10^{12}/\text{л}$ , лейкоцитов  $55,7 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилов  $46,4 \times 10^9/\text{л}$  (83 %), нейтрофилов  $4,79 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов  $2,4 \times 10^9/\text{л}$ ; скорость оседания эритроцитов 33 мм/ч.

Пациентка предъявляла жалобы на боли в области левого плечевого сустава, плеча и предплечья, в связи с чем на начальном этапе диагностики принято решение об исключении экстренной коронарной патологии. Результаты анализа крови на тропонин I от 26.08.2024: 1177 нг/л. По данным электрокардиограммы от 26.08.2024 сведений об остром ишемическом процессе не получено. Высокая концентрация тропонина I расценена как вторичное проявление гиперэозинофилии. Показатели биохимического анализа крови от 26.08.2024: уровень аланинаминотрансферазы 18 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы 38 ЕД/л, С-реактивного белка 46 мг/л, лактатдегидрогеназы 650 Ед/л, ферритина 413,5 мкг/л.

На данном этапе также были исключены аллергические заболевания кожи, пищевые, лекарственные эозинофилии и гельминтозы.

На следующем этапе диагностического поиска были исключены аллергические заболевания дыхательной системы: аллергический ринит, бронхиальная астма, эозинофильная пневмония.

Для определения наличия поражения системы желудочно-кишечного тракта выполнены фиброгастродуоденоскопия и фиброколоноскопия с биопсией от 02.09.2024. По данным биопсии сведений об эозинофильном поражении органов желудочно-кишечного тракта не получено. Также выполнена компьютерная томография органов брюшной полости от 02.09.2024: данных о наличии очаговых и инфильтративных изменений органов брюшной полости, забрюшинного пространства не получено.

Динамически продолжался контроль за сердечно-сосудистой системой с оценкой концентрации тропонина I. Контроль анализа крови на тропонин I от 28.08.2024: 1543 нг/л. Контроль электрокардиограммы от 28.08.2024: без значимых изменений по сравнению с 26.08.2024. Выполнена эхокардиография от 27.08.2024: локальных нарушений сократимости нет; фракция выброса левого желудочка — 57 %; признаков диастолической дисфункции не выявлено. Также в динамике проведена оценка данных компьютерной томографии органов грудной полости от 02.09.2024: компьютерно-томографическая картина интерстициального отека легких; двусторонний малый гидроторакс; малый гидроперикард. Данные изменения рассмотрены как вторичные проявления гиперэозинофильного синдрома.

Динамический контроль клинического анализа крови от 02.09.2024: уровень лейкоцитов  $79,66 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилов  $65,45 \times 10^9/\text{л}$  (82 %), нейтрофилов  $8,25 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов  $4,34 \times 10^9/\text{л}$ ; скорость оседания эритроцитов 20 мм/ч. Контроль уровня тропонина I от 02.09.2024: 1871 нг/л.

Эозинофилия может наблюдаться при различных заболеваниях соединительной ткани, наиболее часто встречается при васкулите Чарджа—Стросса. Для подтверждения диагноза необходимо набрать  $\geq 6$  баллов по классификационным критериям, предложенным в 2022 г. Американской коллегией ревматологов и Европейским альянсом ассоциаций ревматологов.

Проведена электронейромиография для оценки множественного мононеврита от 03.09.2024: выявленные данные указывают на косвенные признаки негрубого поражения переднего спинномозгового корешка L4—5 слева с негрубыми дистальными дегенеративными изменениями. Обнаружены антитела к протеиназе-3. При критериальном подсчете получено 3 балла. Для подтверждения васкулита Чарджа—Стросса необходимо набрать минимум 6 баллов. Купирование болей в тазобедренных суставах и отсутствие каких-либо других проявлений суставного синдрома позволили исключить ревматологическую патологию на данном этапе диагностики.

Гематологическая патология включает 2 основных заболевания, сопровождающихся выраженным повышением количества эозинофилов в периферической крови: хронический эозинофильный лейкоз и ИГЭС, диагностируемый при исключении всех иных возможных причин эозинофилии.

Выполнено цитологическое исследование костного мозга: гранулоцитарный росток расширен за счет клеток эозинофильного ряда, увеличено количество незрелых эозинофилов — 47,8 %. Эритроидный росток сужен, нормобластический. Мегакарициты в достаточном количестве, 30 % — моноглобулярные и малые формы (рис. 1).

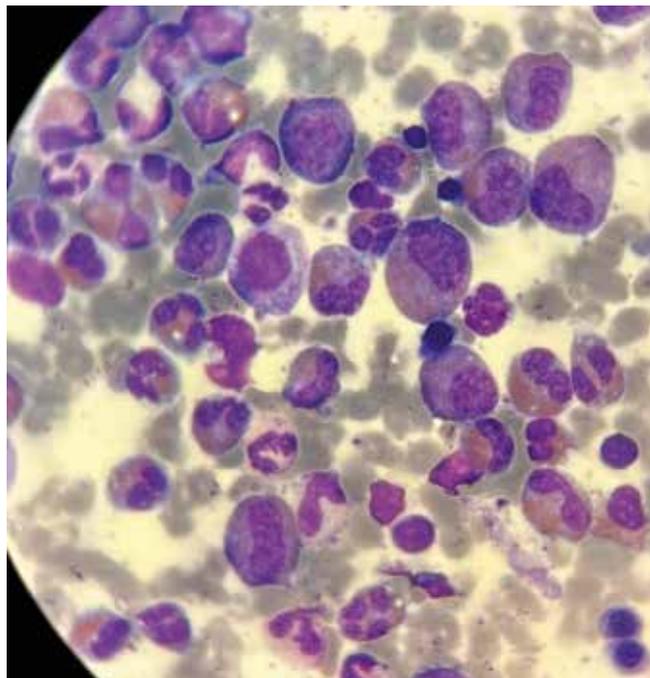


Рис. 1. Результаты цитологического исследования аспирата костного мозга

Fig. 1. Cytological examination of bone marrow aspirate

С учетом того что для верификации диагноза хронического эозинофильного лейкоза по диагностическим критериям необходимо увеличение количества бластных клеток  $> 2$  % в периферической крови и/или  $> 5$  % в костном мозге, по данным миелограммы диагноз не подтверждался.

Для подтверждения или исключения наличия ИГЭС выполнены цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследования с определением наличия мутаций в гене *JAK2* (V617F), 12-м экзоне гена *JAK2*, транслокации *BCR-ABL*, *ETV6/PDGFRB* от 02.09.2024: генетических поломок и мутаций не обнаружено.

По данным гистологического исследования костного мозга миелоидная ткань распределена равномерно, занимает 65—75 % объема межблочных пространств. Лейкоэритробластическое соотношение 15:1. Гранулоцитарный росток значительно расширен, сдвиг вправо, представлен преимущественно эозинофильными гранулоцитами. Эритроидный росток сужен, нормобластический, с очаговой тенденцией к мегалобластичности. Количество мегакарицитов неравномерно повышено. Гистологическая картина может соответствовать ИГЭС.

Выполнено исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* костного мозга на *PDGFRB*, *FGFR1*, *PDGFRA*: получен отрицательный результат.

03.09.2024 пациентка пожаловалась на приступ удушья, расцененный как ангионевротический отек. Начата неотложная глюкокортикостероидная терапия: преднизолон 1 мг/кг перорально. Этиологический фактор аллергической реакции не установлен. На фоне терапии пациентка не предъявляла жалоб, отмечались динамическое уменьшение эозинофилии, снижение уровня тропонина I. Терапия продолжалась в течение госпитализации до выписки.

С учетом имеющихся данных 11.09.2024 на основании миелоцитарного сдвига в формуле клинического анализа крови, расширения гранулоцитарного ростка преимущественно за счет клеток эозинофильного ряда по данным гистологического и цитологического исследований костного мозга, а также исключения вторичных причин эозинофилии сформулирован диагноз: ИГЭС, миелолиферативная форма.

Данный диагноз рассматривается как промежуточный. Принято решение о динамическом наблюдении. На момент выписки 16.09.2024 пациентка чувствует себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет. Данные клинического анализа крови: уровень лейкоцитов  $39,01 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилов  $25,68 \times 10^9/\text{л}$  (65,9 %), нейтрофилов  $9,68 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов  $2,05 \times 10^9/\text{л}$ ; скорость оседания эритроцитов 10 мм/ч. Уровень тропонина I от 15.09.2024 — 67,99 нг/л.

### Обсуждение

Впервые при описании ИГЭС выделено 3 признака, характерных для данного синдрома:

- 1) сохраняющаяся не менее 6 мес гиперэозинофилия периферической крови (количество эозинофилов  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$  и  $\geq 10$  %);