

- The Register of patients with chronic myeloid leukemia. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2013; 58(3): 3–8. (in Russian)
16. Vinogradova O.Yu., Turkina A.G., Khoroshko N.D. Organization of chronic myelocytic leukemia therapy. The First National Register of patients with chronic myelocytic leukemia: Analysis and prospects. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2008; 53(5): 54–8. (in Russian)
  17. Turkina A.G., Golenkov A.K., Napso L.I., Krylova I.V., Klitochenko T.Yu., Senderova O.M., Kim N.P. Russian Register for the treatment of chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: the results of years of work. *Effective pharmacotherapy. Oncology, hematology and radiology. Russian journal (Effektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, gematologiya i radiologiya)*. 2015; 10(1): 8–13. (in Russian)
  18. Kulikov S.M., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu., Tishchenko I.A., Galayko M.A., Lazareva O.V., et al. The incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to population-based study 2009–2012. *Therapeutic Archives. Russian journal (Terapevticheskiy arhiv)*. 2014; 86(7): 24–30. (in Russian)
  19. Turkina A.G., Vinogradova O.Yu., Khoroshko N.D., Vorobiev A.I. Russian Register of patients with chronic myeloid leukemia. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2007; 52(2): 7–11. (in Russian)
  20. Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Arkhipova N.V., Ivanova V.L., Klyueva O.V., Lunin V.V., et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal Hematology Departments in Moscow. *Therapeutic Archives. Russian journal (Terapevticheskiy arhiv)*. 2015; 87(7): 26–32. (in Russian)
  21. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Status of cancer care the population of Russia in 2014. <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf>. (in Russian)
  22. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2008 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 2010. (in Russian) [http://www.oncology.ru/service/statistics/\\_tumors/2008](http://www.oncology.ru/service/statistics/_tumors/2008)
  23. Savchenko V.G., ed. *Software treatment of diseases of the blood system*. vol. 2: Collection of diagnostic algorithms and protocols, treatment of diseases of the blood system. Moscow: Praktika; 2012. (in Russian)
  24. Federal State Statistics Service. (in Russian) [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/)

Поступила 03.02.17  
Принята к печати 10.02.17

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРА, 2017

УДК 616.155.392-06:616.24-008.64-036.11]-089:616.411-089.87

Галстян Г.М., Баженов А.В., Данишян К.И., Соркина О.М., Аль-Ради Л.С.,  
Коржова С.М., Клясова Г.А., Ковригина А.М.

### **РОЛЬ СПЛЕНЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНОЙ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Представлено клиническое наблюдение за больной волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ), у которой заболевание манифестировало двусторонней пневмонией на фоне опухолевого агранулоцитоза с развитием выраженной острой дыхательной недостаточности (ОДН), потребовавшей перевода больной на искусственную вентиляцию легких. Регресс ОДН и положительная динамика в течении пневмонии были достигнуты в результате спленэктомии, после которой нормализовалось число гранулоцитов крови, а также после назначения ворионазола. Проведение торакоскопической биопсии легкого не позволило выявить патогены, только после выполнения повторного бронхоальвеолярного лаважа удалось установить этиологическую причину поражения легких: грибы рода *Aspergillus*. Наличие мутации в гене *BRAF V600E* позволило начать терапию ингибитором BRAF-киназы вемурафенибом. В отличие от терапии цитостатическими препаратами это позволило избежать снижения лейкоцитов и прогрессию инфекционных осложнений. В последующем, через 4 мес у больной была достигнута клинико-гематологическая ремиссия заболевания.

**Ключевые слова:** волосатоклеточный лейкоз; инвазивный аспергиллез легких; острая дыхательная недостаточность; спленэктомия; биопсия легкого; мутация *BRAF V600E*; вемурафениб.

**Для цитирования:** Галстян Г.М., Баженов А.В., Данишян К.И., Соркина О.М., Аль-Ради Л.С., Коржова С.М., Клясова Г.А., Ковригина А.М. Роль спленэктомии в лечении острой дыхательной недостаточности у больной волосатоклеточным лейкозом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(1): 51-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-51-54>

*Galstyan G.M., Bazhenov A.V., Danishyan K.I., Sorkina O.M., Al-Radi L.S., Korzhov S.M., Klasova G.A., Kovrigina A.M.*

### **THE PLACE OF SPLENECTOMY IN THE TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY FAILURE IN THE PATIENT WITH HAIRY CELL LEUKEMIA**

*National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation*

The case report of the patient with hairy cell leukemia. The first manifestation of the disease was acute respiratory failure due to pneumonia. Initially, the clinical improvement was achieved due to splenectomy, which resulted in the increase of the blood granulocytic cells. A specific microbiological diagnosis was not established by

**Для корреспонденции:**

*Галстян Геннадий Мартинович*, доктор мед. наук, заведующий научно-клиническим отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: [grngalst@gmail.com](mailto:grngalst@gmail.com).

**For correspondence:**

*Galstyan Gennadiy M.*, MD, PhD, DSc, head of ICU Department of the National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: [gengalst@gmail.com](mailto:gengalst@gmail.com).

**Information about authors:**

Galstyan G.M., <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>; Bazhenov A.V., <http://orcid.org/0000-0001-9597-8148>; Danishyan K.I., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>; Sorkina O.M., <http://orcid.org/0000-0002-5669-6639>; Al-Radi L.S., <http://orcid.org/0000-0002-6702-9575>; Korzhova S.M., <http://orcid.org/0000-0002-6596-6450>; Klyasova G.A., <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>; Kovrigina A.M. <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>.

thoracoscopy and lung biopsy. However after surgery bronchoalveolar lavage was revealed invasive aspergillosis. Successful treatment with voriconazole was started. BRAF-V600E mutation was searched out. After the clinical improvement the therapy with vemurafenib was started. This treatment helps to avoid further neutropenia and progression of infection complications. The clinical and hematological remission was achieved within 4 months.

**Key words:** hairy cell leukemia; acute respiratory failure; invasive aspergillosis; splenectomy; lung biopsy; BRAF-V600E mutation; vemurafenib.

**For citation:** Galstyan G.M., Bazhenov A.V., Danishyan K.I., Sorkin O.M., Al-Radi L.S., Korzhov S.M., Klasowa G.A., Kovrigina A.M. The place of splenectomy in the treatment of acute respiratory failure in the patient with hairy cell leukemia. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2017; 62(1): 51-54. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-51-54>

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

**Acknowledgments.** Financial support is not available.

Received 12 January 2017

Accepted 10 February 2017

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – хроническое В-клеточное лимфолиферативное заболевание, протекающее с поражением костного мозга, селезенки и одно-, двух- или трехростковой цитопенией. При морфологическом исследовании крови или костного мозга обнаруживаются не менее 5% характерных лимфоидных клеток (мононуклеаров) среднего или большого размера с фестончатой или ворсинчатой цитоплазмой. Частота встречаемости ВКЛ составляет 1 случай на 150 тыс. населения, что составляет 2% от всех лейкозиев. Как правило, заболевание характеризуется индолентным течением и благоприятным прогнозом [1–3]. Наиболее распространенной причиной неблагоприятного исхода ВКЛ являются инфекционные осложнения, которые регистрируют у 30–70% больных [2, 3]. Развитию инфекционных нарушений у больных ВКЛ способствуют длительные гранулоцитопения и моноцитопения [2, 4].

До 1984 г. спленэктомия была единственным эффективным методом лечения ВКЛ. В результате удаления селезенки уменьшается объем опухолевого клона, и ликвидируется синдром гиперспленизма, который играет ведущую роль в генезе цитопении [2]. После оперативного вмешательства у 40–70% больных нормализовались показатели гемограммы [5], однако этот эффект был непродолжителен: 4-летняя выживаемость составила всего 51% [6]. С 1984 г. для лечения ВКЛ начали применять интерферон  $\alpha$  (ИНФа), который отвечает за дифференцировку опухолевых клеток в форму, менее чувствительную к действию ростовых факторов [2, 3, 7]. Применение в терапии ВКЛ ИНФа позволило достичь частичной ремиссии у 70% больных, полной ремиссии у 20%, а безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 73% [2, 8].

С 1990-х годов для лечения ВКЛ стали применять аналоги пуриновых нуклеозидов, которые необратимо ингибируют фермент аденозиндезаминазы или являются нечувствительными к его действию, что ведет к внутриклеточному накоплению дезоксирибонуклеотидов и гибели опухолевых лимфоидных клеток [2, 3]. Ремиссия при лечении аналогами пуриновых нуклеозидов достигалась у 85–90% больных, 5-летняя безрецидивная выживаемость – у 90% [1, 9, 10]. Одним из существенных негативных эффектов применения препаратов из группы пуриновых аналогов, таких как 2-хлордезоксиаденозин (кладрибин) и 2-дезоксикоформин (пентастатин), является длительная миелосупрессия, которая сопровождается инфекционными осложнениями [4, 9].

Выявление в 2011 г. мутации *BRAF* V600E у больных классической формой ВКЛ позволило разработать и успешно применить в клинической практике ингибитор *BRAF*-киназы вемурафениб, который даже при первично-рефрактерном течении ВКЛ позволял достичь ответа на терапию у 95% больных [1, 11–13]. Мутация *BRAF* V600E приводит к активации каскада одного из сигнальных путей (RAS-RAF-MEK-ERK) в отсутствие ростовых факторов, что ведет к избыточной пролиферации и нарушению дифференцировки лимфоидных клеток, которые и формируют опухолевый клон [14]. Применение вемурафениба снижает число пациентов с минимальной резидуальной болезнью [15, 16].

Несмотря на широкий арсенал препаратов для лечения ВКЛ, инфекционные осложнения, возникающие в дебюте заболевания, в ряде случаев затрудняют проведение лечения.

Представляем клиническое наблюдение больной, у которой ВКЛ манифестировал тяжелыми инфекционными осложнениями, в лечении которых решающую роль сыграла спленэктомия.

У больной С., 45 лет, заболевание манифестировало в июле 2015 г. маточным кровотечением вследствие миомы матки, по поводу которого она была госпитализирована в стационар одной из районных больниц, где при обследовании были выявлены спленомегалия (по данным ультразвукового исследования размер селезенки составил 300 × 120 мм), тромбоцитопения ( $22 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия (гемоглобин 62 г/л) и абсолютный лимфоцитоз (лейкоциты периферической крови  $13 \times 10^9/\text{л}$ , 90% лейкоцитов представлены «ворсинчатыми» лимфоцитами). Врач-морфолог районной больницы заподозрил ВКЛ. Больной была начата заместительная терапия компонентами крови (концентратами эритроцитов, тромбоцитов). В результате проводимой терапии кровотечение было остановлено, после чего больную выписали, и она самостоятельно обратилась за медицинской помощью в отделение гематологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНКИ), где у нее диагностировали двустороннюю пнев-

монию, осложнившуюся острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Возбудитель пневмонии не был верифицирован. Проводили эмпирическую антибактериальную терапию цефтриаксоном, пиперациллином/тазобактамом, ванкомицином, флуконазолом, эртапенемом, имипенемом. С целью уменьшения выраженности ОДН были назначены глюкокортикоидные (ГКС) гормоны. Состояние больной оставалось тяжелым, и для дальнейшего лечения ее перевели в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, где в связи с тяжестью состояния ее сразу перевели в отделение реаниматологии и интенсивной терапии.

При поступлении состояние больной было крайне тяжелым, тяжесть обусловлена в первую очередь ОДН, гипоксемией. При осмотре больная была в сознании, возбуждена, жаловалась на выраженную одышку, ощущение нехватки воздуха, при незначительной физической нагрузке тахипноэ достигало 40 дыханий в минуту, гипертермия до 38,7 °С. Кожные покровы бледно-серого цвета, отмечались периферические отеки нижних конечностей. На электрокардиограмме выраженная синусовая тахикардия до 135 в минуту, признаки перегрузки правых отделов сердца. АД 130/80 мм рт. ст. При аускультации грудной клетки дыхание проводилось во все отделы, но резко было снижено в базальных отделах, где выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. Парциальное давление кислорода в артериальной крови ( $\text{PaO}_2$ ) составило 51 мм рт. ст. при фракции вдыхаемого кислорода ( $\text{FiO}_2$ ) 80% (коэффициент  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  64, в норме более 300), концентрация сывороточного лактата 3,5 ммоль/л. Больной была начата неинвазивная вентиляция легких с фракцией вдыхаемого кислорода 100%, сатурация гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметрии оставалась не выше 92%. На компьютерной томограмме органов грудной клетки, выполненной в день поступления, на всем протяжении обоих легких (за исключением верхушки левого легкого) определялись альвеолярно-интерстициальные инфильтраты различной плотности и размеров, расположенные как в периферических отделах, так и субплеврально, частично сливавшиеся в участки консолидации (рис. 1).

Диагноз ВКЛ был подтвержден на основании клинической картины заболевания (спленомегалия, двухростковая цитопения в виде анемии 76 г/л, тромбоцитопении  $34 \times 10^9/\text{л}$ ), изменений в лейкоцитарной формуле (лейкоциты  $4,2 \times 10^9/\text{л}$ , из них 74% «ворсинчатые» клетки, 5% гранулоциты, 21% лимфоциты) и иммунофенотипического исследования лимфоцитов периферической крови, где выявлен клон клеток (17%) с фенотипом, характерным для ВКЛ:  $\text{CD19}^+\text{CD20}^{\text{high}}\text{CD5}^+\text{CD23}^+\text{CD103}^+\text{CD25}^+\text{CD11}^+\text{LAIR}^+\text{CD123}$ . В лимфоцитах периферической крови выявлена гетерозиготная мутация гена *BRAF*, приводящая к аминокислотной замене V600E. При гистологическом исследовании трепанобиоптата в костно-мозговых полостях выявлялся рыхлый интерстициальный лимфоидный инфильтрат из клеток небольших размеров с округло-овальными и неправильной формы ядрами, умеренно выраженной светлой цитоплазмой. Эритроидный росток был очагово расширен, омоложен, гранулоцитарный росток сужен с преобладанием промежуточных генераций, мегакариоцитарный росток сужен. В костном мозге морфологическая картина характеризовала субстрат ВКЛ.

В первые же сутки госпитализации больной выполнили фиброbronхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). Результаты микроскопии жидкости БАЛ, включая флуоресцентную микроскопию с окраской калкофлюором белым, были неинформативными. Культура микроорганизмов, включая исследование на легионеллы, также не выявлена. Показатели индекса оптической плотности антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в жидкости БАЛ и в крови были отрицательными. Поиск *Pneumocystis jirovecii* в жидкости БАЛ методом непрямой иммунофлуоресцентной микроскопии и с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) тоже дал отрицательный результат. Начата эмпирическая антибактериальная терапия: дорипенем 1500 мг/сут, ванкомицин 1000 мг/сут. Поскольку нельзя было исключить инвазию грибами легких, легионеллез, пневмоцистную пневмонию, несмотря на отрицательные результаты исследования жидкости БАЛ, была начата терапия амфотерицином В в дозе 0,8 мг/кг (всего 50 мг/сут), моксифлоксацином в дозе 400 мг/сут, триметоприм/сульфаметоксазолом в дозе 20 мг/кг/сут (пересчет на триметоприм). Несмотря на проводимое лечение, ОДН прогрессировала, выросла одышка до 40 дыханий в минуту, появились признаки гипоксической энцефалопатии. Спустя три суток больная была интубирована и начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). ИВЛ проводили в управляемом по объему режиме, с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ)

12 мбар, с дыхательным объемом 580 мл, фракцией кислорода 80%, при этом  $\text{PaO}_2$  составляло 72 мм рт. ст.,  $\text{SaO}_2$  – 93%. Прогрессировала цитопения: гемоглобин 79 г/л, тромбоциты  $39 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $6,1 \times 10^9/\text{л}$  (гранулоциты 5%, или  $0,3 \times 10^9/\text{л}$ ), нарастала лихорадка до  $39,5^\circ\text{C}$ , что препятствовало назначению специфической терапии ВКЛ как интерфероном, так и кладрибином. Этиология легочного поражения оставалась неизвестной. Прогрессировала ОДН, фракция вдыхаемого кислорода была постепенно увеличена до 90%, поэтому 03.09.15 было принято решение о выполнении с диагностической целью торакоскопической биопсии легкого. В то же время, учитывая невозможность проведения лекарственной терапии ВКЛ и значительные размеры селезенки, с целью уменьшения объема опухолевого клона и ликвидации синдрома гиперспленизма было решено при благополучном исходе торакоскопической биопсии легкого вторым этапом попытаться выполнить спленэктомию.

Оперативное вмешательство было выполнено 04.09.15. Учитывая выраженную ОДН, торакоскопическую биопсию легкого проводили в условиях разнолегочной вентиляции. Для этого больной установили двухпросветную интубационную трубку Робертшоу, бронхиальный конец которой был заведен в левый главный бронх. Вентиляцию легких проводили двумя респираторами. В оперируемом правом легком через трахеальное отверстие трубки Робертшоу с помощью респиратора ViPAP Vision создавали постоянное положительное давление (continuous positive airway pressure – CPAP) 5–10 мбар с помощью кислородно-воздушной смеси. Незначительно раздутое при этом легкое позволяло работать хирургам, поддерживая оксигенацию. Левое легкое вентилировали через бронхиальный конец трубки Робертшоу с помощью наркозно-дыхательного аппарата Drager Primus в управляемом по объему режиме (дыхательный объем 4 мл/кг) с ПДКВ 10 мбар, фракцией кислорода 80–100% в условиях миорелаксации рокурением бромидом и тотальной внутривенной анестезии пропофолом и фентанилом. Благодаря подобной тактике удалось поддерживать оксигенацию крови не ниже 90% по данным пульсоксиметрии. При ревизии плевральной полости плевра была интактна, выпота не было. На висцеральной поверхности правого легкого в различных отделах (в большей степени в нижней доли) как субплеврально, так и в толще паренхимы легкого определялись множественные, полиморфного вида инфильтративные очаги, местами сливного характера, размером от 2 до 5 см, плотноэластической консистенции. После ревизии была выполнена красная резекция участка специфической инфильтрации в 10-м сегменте справа. Материал отправили на гистологическое, цитологическое, бактериологическое, вирусологическое исследование. После окончания торакоскопической биопсии правая плевральная полость была дренирована.

Вторым этапом оперативного вмешательства была спленэктомию. Выполнена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии брюшной полости выявлено 250 мл светлой асцитической жидкости. Селезенка была значительно увеличена, бобовидной формы, темно-вишневого цвета, нижний ее полюс находился над входом в малый таз. В проекции нижнего полюса имелся массивный очаг инфаркта. Была выполнена спленэктомию без осложнений, суммарная кровопотеря составила 300 мл. Масса удаленной селезенки 3500 г, размер  $32 \times 21 \times 7$  см.

При исследовании биоптата легкого этиологию легочного поражения установить не удалось. Не были выявлены бактерии (окраска по Граму, культуральное исследование), микобактерии туберкулеза (окраска по Цилю–Нильсену), грибы (окраска калькофлюором белым, культуральное исследование), пневмоцисты (реакция непрямой иммунофлюоресценции, ПЦР), вирусы (ПЦР). При гистологическом исследовании биоптата ткани легкого обнаружены признаки интерстициальной пневмонии, лимфоплазмозитарная инфильтрация с примесью гистиоцитов стенок альвеол, в просвете альвеол – альвеолярные макрофаги, фибрин. Таким образом, проведенная биопсия легкого не позволила установить этиологию легочного поражения.

При макроскопическом исследовании селезенки выявлены субкапсулярные некрозы от 0,5 до 1,5 см в диаметре, выступающие над поверх-



Рис. 1. Компьютерная томография больной С. от 01.09.15. Видны субтотальная альвеолярно-интерстициальная пневмония, жидкость в полости перикарда, плевральных полостях, лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов.

ностью ткани макропрепарата. При микроскопическом исследовании в селезеночных тяжах определялась диффузная инфильтрация небольшими лимфоидными клетками с округло-овальными и неправильной формой ядрами, умеренно выраженной светлой вакуолизированной цитоплазмой, красная пульпа была резко полнокровна, лимфоидный инфильтрат разрушал стенки сосудов синусоидного типа с формированием экстрavasатов эритроцитов, «озер» крови (рис. 2 на 4-й стр. обложки). Морфологическая картина удаленной селезенки была характерна для ВКЛ.

После спленэктомии в течение короткого времени отмечено увеличение количества гранулоцитов в периферической крови. На 3-е сутки после оперативного вмешательства, количество лейкоцитов периферической крови составило  $22,4 \times 10^9/\text{л}$ , из них гранулоциты составили 13%, или  $2,9 \times 10^9/\text{л}$ , а количество ворсинчатых клеток в периферической крови уменьшилось с 76 до 22% (рис. 3).

После оперативного вмешательства состояние больной оставалось тяжелым: сохранялись фебрильная лихорадка, выраженная ОДН. Проводили ИВЛ в режиме, управляемом по давлению с ПДКВ 16 см вод. ст., пиковое давление в дыхательных путях поддерживали на уровне 34–35 мм вод. ст., фракция вдыхаемого кислорода 60–70%, при этом  $\text{PaO}_2$  составляло 65–70 мм рт. ст. Через 3 дня после операции у больной развился правосторонний пневмоторакс: появился сброс воздуха по дренажам, установленным в плевральную полость, сформировался легочно-плевральный свищ. Параметры ИВЛ изменили таким образом, чтобы пиковое давление не превышало 30 см вод. ст., однако сброс воздуха по дренажам сохранялся. В связи с отсутствием положительной динамики в состоянии больной на 10-е сутки после операции были повторно выполнены фибробронхоскопия и БАЛ. Среди полного комплекса исследований жидкости БАЛ положительным оказалось только определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан). Индекс оптической плотности галактоманнана в жидкости БАЛ составил 5,8 (положительные значения от 1,0 и выше). В соответствии с международными рекомендациями у больной был диагностирован инвазивный аспергиллез легких, входящий в категорию «вероятный» [17]. В наличии были факторы риска (гранулоцитопения более 10 дней, лечение ГКС), радиологические проявления в легких, микологическое подтверждение (положительный антиген *Aspergillus* в жидкости БАЛ). К терапии был добавлен вориконазол

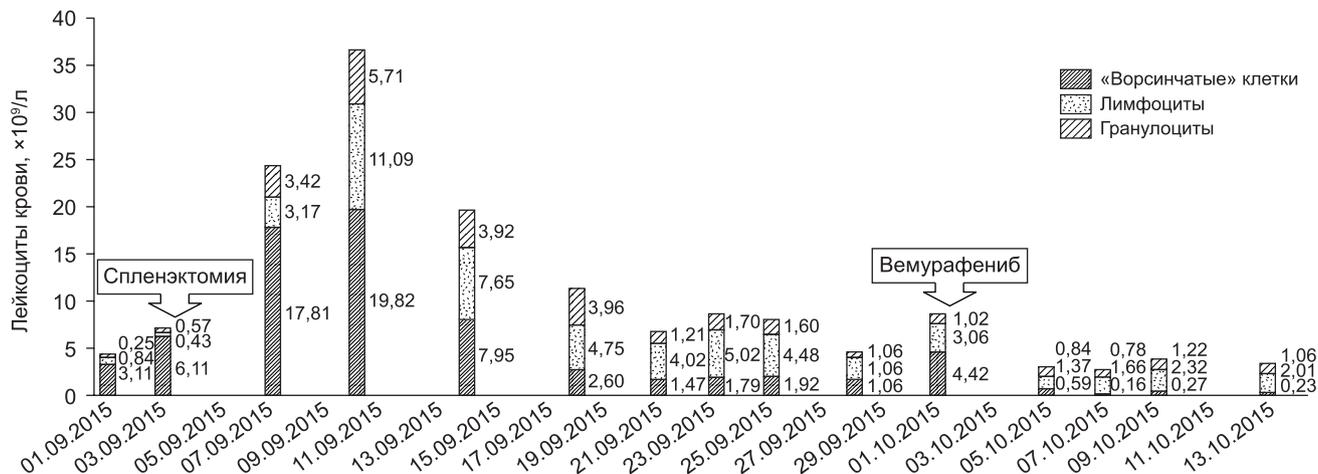


Рис. 3. Изменение количества лейкоцитов периферической крови при лечении больной С.

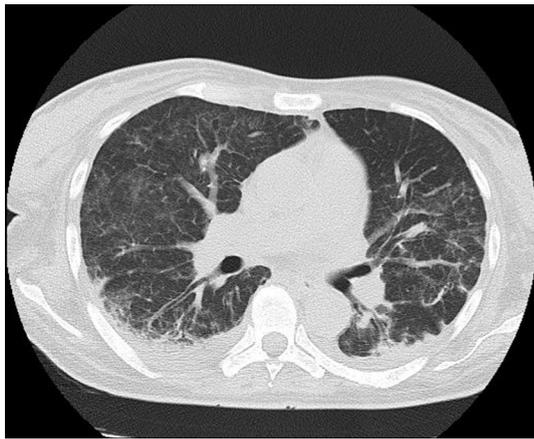


Рис. 4. Компьютерная томография больной С. от 01.10.15. Отмечается уменьшение размеров и снижение плотности инфильтративных изменений в обоих легких.

внутривенно в нагрузочной дозе 12 мг/кг в сутки, в поддерживающей дозе 8 мг/кг в сутки, что привело к быстрому улучшению состояния больной: нормализовалась температура тела, фракция вдыхаемого кислорода была уменьшена до 30%, ПДКВ до 6 см вод. ст., коэффициент  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  увеличился до 300; больную перевели на самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку, прекратился сброс воздуха по дренажам, по данным компьютерной томографии отмечена положительная динамика в течении пневмонии (рис. 4). Через месяц после операции трахеостомическую трубку удалили. Больную перевели на таблетированную форму вориконазола (по 200 мг 2 раза в день).

Исследование лимфоцитов периферической крови выявило у больной мутацию гена *BRAF*V600E. Учитывая необходимость проведения специфической терапии ВКЛ (нарастание лимфоцитоза за счет «ворсинчатых» лимфоцитов) в условиях неполного регресса воспалительного процесса в легких, с 01.10.15 начали терапию ВКЛ ингибитором тирозинкиназы вемурафинибом в дозе 480 мг/сут на фоне приема вориконазола (по 200 мг 2 раза в день).

Через 42 дня после поступления в отделение реанимации больную перевели в гематологическое отделение, где была продолжена терапия вемурафинибом. Лечение больная переносила удовлетворительно, осложнений не было. В анализе крови от 27.10.15 (рис. 4) отмечено снижение количества ворсинчатых клеток до единичных, рост числа гранулоцитов до  $35\%$  ( $1,6 \times 10^9/\text{л}$ ), лейкоциты  $4,7 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 105 г/л, тромбоциты  $337 \times 10^9/\text{л}$ . Терапия вемурафинибом была продолжена до декабря 2016 г., констатирована частичная ремиссия ВКЛ (4,3% опухолевых клеток по данным иммунофенотипического исследования крови). В январе был проведен курс химиотерапии кладрибином, после чего диагностирована ремиссия ВКЛ, которая сохраняется в течение года.

## Обсуждение

Инфекционные осложнения развиваются у 30–70% больных ВКЛ и являются наиболее частой причиной их смерти, при этом инвазивный аспергиллез легких регистрируют у этой категории больных нечасто. По данным G. Damaj и соавт. [18], лишь у 4 (3%) из 73 больных ВКЛ развилась пневмония с ОДН, и лишь у одного из них ее причиной явился инвазивный аспергиллез легких. Факторами риска развития инвазивного аспергиллеза являются длительная нейтропения, применение ГКС [19]. В настоящем клиническом наблюдении длительность нейтропении у больной составила более 30 дней, свой «вклад» внесли и ГКС-гормоны, назначенные больной на начальном этапе лечения. Доказать инвазивный аспергиллез легких удастся не всегда даже при биопсии легкого. D. White и соавт. [20] проанализировали результаты 63 биопсий легкого у больных гемобластомами, этиологию легочного поражения удалось установить лишь у 60% больных. По данным Г.М. Галстяна и соавт. [21] при выполнении 22 биопсий легкого у больных гемобластомами этиология легочного поражения была установлена во всех случаях у больных без признаков дыхательной недостаточности и лишь у 83% больных с ОДН. В данном клиническом наблюдении только исследование повторно выполненного БАЛ позволило установить диагноз инвазивного аспергиллеза легких и назначить таргетную противогрибковую терапию.

Одной из ведущих ролей в лечении пневмонии и ОДН у данной пациентки, как ни удивительно, сыграла спленэктомия. Именно удаление селезенки способствовало уменьшению опухолевой массы, временному увеличению числа гранулоцитов в период жизнеугрожающего течения легочной инфекции, что наряду с точно установленным к этому времени диагнозом легочного поражения и целенаправленной терапией вориконазолом позволило ликвидировать инфекционные осложнения, а затем в свою очередь использовать таргетную терапию ВКЛ вемурафинибом, которая в отличие от терапии пуриновыми аналогами не вызывает нейтропении, тем самым позволяя снизить риск инфекционных осложнений [1, 15, 16, 22]. Хотя таргетная терапия ингибитором *BRAF*-киназы не при-

вела в данном случае к полной ремиссии заболевания, тем не менее она позволила добиться частичной ремиссии ВКЛ и провести курс химиотерапии в безопасных условиях вне агранулоцитоза.

Таким образом, сочетание различных подходов к лечению ВКЛ, как самых ранних в историческом плане, так и современных, а также настойчивый диагностический поиск позволили не только справиться с инфекционными осложнениями у больной, но и добиться ремиссии заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Финансовая поддержка отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

- Волкова М.А. Волосатоклеточный лейкоз. В кн.: Волкова М.А., ред. Клиническая онкогематология. М.: Медицина; 2007: 819–34.
- Аль-Ради Л.С., Самойлова Р.С., Тихонова Л.Ю., Дягилева О.А., Наумова И.В., Капланская И.Б. и др. Волосатоклеточный лейкоз у больных молодого возраста. *Терапевтический архив*. 2008; 80(12): 53–8.
- Урнова Е.С., Аль-Ради Л.С., Кузьмина Л.А., Карякина А.А., Ковригина А.М., Двирник В.Н. и др. Успешное применение вемурафиниба у больного с резистентной формой волосатоклеточного лейкоза. *Терапевтический архив*. 2013; 85(7): 76–8.
- Якутик И.А., Аль-Ради Л.С., Бидерман Б.В., Никитин Е.А., Судариков А.Б. Применение аллель-специфической ПЦР-РВ для определения мутации *BRAF* V600E у больных волосатоклеточным лейкозом. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59(2): 16–9.
- Галстян Г.М., Гласко Е.Н., Городецкий В.М., Гржимоловский А.В., Данишян К.И., Демидова И.А. и др. Биопсия легкого в диагностике причин поражения легких у больных гемобластомами. *Терапевтический архив*. 2003; 75(10): 57–64.

*Остальные источники литературы см. в References.*

## REFERENCES

- Sarvaria A., Topp Z., Saven A. Current therapy and new directions in the treatment of hairy cell leukemia: a review. *JAMA Oncol*. 2015; 2(1): 123–9.
- Volkova M.A. Hairy cell leukemia. In: Volkova M.A., ed. *Clinical oncohematology*. Moscow: Medicine; 2007: 819–34. (in Russian)
- Al-Radi L.S., Samoilova R.S., Tikhonova L.Y., Dyagileva O.A., Naumova I.V., Kaplanskaya I.B., et al. Hairy cell leukemia in young patients. *Therapy archive. Russian journal (Terapevticheskii arkhiv)*. 2008; 80(12): 53–8. (in Russian)
- Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leuk. Lymphoma*. 2011; 52(Suppl. 2): 50–2.
- Lad D., Malhotra P., Khadwal A., Prakash G., Suri V., Kumari S., et al. Outcomes of splenectomy versus cladribine for hairy cell leukemia in resource limited settings. *Leuk. Lymphoma*. 2014; 55(6): 1428–30. doi: 10.3109/10428194.2013.839786.
- Golde D. Therapy of hairy cell leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307(8): 495–501.
- Vedantham S., Gamlie H., Golomb H.M. Mechanism of interferon action in hairy cell leukemia: a model of effective cancer biotherapy. *Cancer Res*. 1992; 52(5): 1056–66.
- Bohn J.P., Gastl G., Steurer M. Long-term treatment of hairy cell leukemia with interferon- $\alpha$ : still a viable therapeutic option. *Mag. Eur. Med. Oncol.* 2010; 9: 63–5.
- Naik R., Saven A. My treatment approach to hairy cell leukemia. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87(1): 67–76.
- Else M., Dearden C., Catovsky D. Long-term follow-up after purine analogue therapy in hairy cell leukaemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2015; 28(4): 217–29.
- Dietrich S., Zenz S., Tiaci T., Liso E., Piris A., Falini M., et al. *BRAF* inhibitor therapy in hairy cell leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2015; 28(4): 246–52.
- Falini B., Martelli M.P., Tiaci E. *BRAF*-V600E mutation in hairy cell leukemia: from bench to bedside. *Blood*. 2016; 128(15): 1918–27.
- Urnova E.S., Al-Radi L.S., Kuzmina L.A., Karyakina A.A., Kovrigina A.M., Dvirnik V.N., et al. Successful use of vemurafenib in a patient with resistant hairy cell leukemia. *Therapy archive. Russian journal (Terapevticheskii arkhiv)*. 2013; 85(7): 76–78. (in Russian)
- Yakutik I.A., Al-Radi L.S., Biderman B.V., Nikitin E.A., Sudarikov A.B. Detection of *BRAF* V600E mutation in patients with hairy cell leukemia by allele-specific RT-PCR. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2014; 59(2): 16–9. (in Russian)
- Cornet E., Damaj G., Troussard X. New insights in the management of patients with hairy cell leukemia. *Curr. Opin. Oncol.* 2015; 27(5): 371–6. doi: 10.1097/CCO.0000000000000214.
- Kreitman R.J. Hairy cell leukemia – new genes, new targets. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2013; 8(3): 184–95.
- De Pauw B., Walsh T., Donnelly P., Stevens D., Edwards J., Calandra T., et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(12): 1813–21.
- Damaj G., Kuhnowski F., Marolleau J.P., Bauters F., Leleu X., Yakoub-Agha I. Risk factors for severe infection in patients with hairy cell leukemia: a long-term study of 73 patients. *Eur. J. Haematol.* 2009; 83(3): 246–50.
- Fleming S., Yannakou C., Haeusler G., Clark J., Grigg A., Heath C. et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern. Med. J.* 2014; 44(12b): 1283–97.
- White D.A., Wong P.W., Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(3, Pt 1): 723–9.
- Galstyan G.M., Glasko E.N., Gorodetsky V.M., Grzhimolovsky A.V., Danishyan K.I., Demidova I.A., et al. Lung biopsy in the diagnosis of causes of lung involvement in hemoblastosis. *Therapy archive. Russian journal (Terapevticheskii arkhiv)*. 2003; 75(10): 57–64 (in Russian).
- Maurer H., Haas P., Wengenmayer T., Lübbert M., Duyster J., Zeiser R. Successful vemurafenib salvage treatment in a patient with primary refractory hairy cell leukemia and pulmonary aspergillosis. *Ann. Hematol.* 2014; 93(8): 1439–40.

Поступила 12.01.17

Принята к печати 10.02.17