

DOI: 10.33741/0435-1991.42.14

ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ ГЕМОЛІТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДИФУЗНИМИ В-ВЕЛИКОКЛІТИННИМИ ЛІМФОМАМИ

Мироненко Г. А.¹, Тимошенко У. В.¹, Сівкович С. О.¹,
Сергута С. Ю.¹, Гаркава К. Г.²

¹ ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Київ, Україна

² Національний авіаційний університет, Київ, Україна

Резюме

Вступ. Дифузна В-великоклітинна лімфома (В-ДВКЛ) донедавна вважалася рідкісним гістопатологічним підтипом, пов'язаним з аутоімунною гемолітичною анемією, клініко-патологічні особливості якого ще не повністю з'ясовані. Ряд досліджень останніх років свідчать про істотну поширеність проблеми аутоімунного гемолізу у цієї групи пацієнтів, що потребує більш глибокого її вивчення та аналізу.

Мета. Визначити частку хворих на дифузною В-великоклітинною лімфомою з імуногематологічними ознаками аутоімунного гемолізу, дати серологічну характеристику виявлених антитіл та оцінити їх взаємозв'язок із ступенем агресивності лімфоми, наявністю мутацій генів BCL-2, BCL-6 та С-МҮС.

Матеріали і методи. Обстежено 32 пацієнти з В-ДВКЛ. Стадія ІА діагностована у 10 осіб (31%), ІЕ – у 4 осіб (12,5%), ІІА – у 4 осіб (12,5%), ІІІА – у 4 осіб (12,5%), ІVА – у 9 (28%) осіб; у 1 пацієнта спостерігали рецидив В-ДВКЛ. В першій лінії лікування застосовувались схеми R-CHOP, R-CHOPR, в другій лінії терапії – схема R-DHAP. Використано методи: гематологічний (загальний аналіз крові), імуногематологічні (гелевий мікрометод, Bio-Rad, США), імуногістохімічні (виявлення біомаркерів BCL-2, BCL-6 та С-МҮС в пухлинних клітинах).

Результати. Аутоімунні гемолітичні реакції виявлено у 25% обстежених хворих на В-ДВКЛ. Виявлено весь серологічний спектр антитіл у низькій концентрації та з невисоким ступенем активності, що дає підстави оцінити ступінь ризику гемолізу як низький. Виявлені антитіла асоціювалися із анемією у 25% випадків. Наявність комплементарного типу аутоімунних реакцій або складної комбінації антиеритроцитарних антитіл різних серологічних типів та температурного оптимуму дії асоціювалися із прогресією захворювання.

Висновки. Аутосенсibiliзація може бути передумовою розвитку вторинного аутоімунного гемолізу у хворих на В-ДВКЛ. Сучасні протоколи лікування хворих на В-ДВКЛ зазвичай попереджують розвиток активного гемолітичного процесу при наявності аутоантитіл. Наявність анемії, належність пацієнтів до осіб

старшого середнього, похилого та старечого віку, рефрактерність до лікування можуть вказувати на можливість аутоімунної гемолітичної компоненти.

Ключові слова: Аутосенсibiliзація, дифузна В-великоклітинна лімфома, аутоімунні антиеритроцитарні антитіла.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

THE RISK ASSESSMENT OF DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE HEMOLYTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE CELL LYMPHOMAS

Myronenko H. A.¹, Tymoshenko U. V.¹, Sivkovych S. O.¹,
Serhutina S. Yu.¹, Harkava K. H.²

¹ SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine»,
Kyiv, Ukraine

² National Aviation University, Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Diffuse large B-cell lymphoma (B-CDLL) until recently considered a rare histopathological subtype associated with autoimmune hemolytic anemia. Its clinical and pathological features have not yet been fully elucidated. Researches of recent years indicate a significant prevalence of the problem of autoimmune hemolysis in this group of patients, which requires a deeper study and analysis.

Aim. The aim was the proportion determination of patients with diffuse large B-cell lymphoma with immunohematological signs of autoimmune hemolysis and serological characteristics of the detected antibodies and to evaluate relationship of antibodies with the degree of lymphoma aggressiveness and with the presence of BCL-2, BCL-6 and C-MYC gene mutations.

Materials and methods. 32 patients with B-CDLL were examined: 10 people (31%) had stage IA, IE had 4 people (12,5%), IIA – 4 people (12,5%), IIIA – 4 people (12,5%), IVA – 9 (28%) people; 1 patient had a recurrence of B-CDLL. R-CHOP, R-CHOEP schemes were used in the first line of treatment, and R-DHAP scheme was used in the second line of therapy. Methods was used: hematological (general blood test), immunohematological (gel micromethod, Bio-Rad, USA), immunohistochemical (detection of biomarkers BCL-2, BCL-6 and C-MYC in tumor cells).

Results. Autoimmune hemolytic reactions were detected in 25% of patients with B-CDLL. The full serological spectrum of antibodies of low concentration and of a low degree of activity was detected. It may be a reason to assess the degree of risk of hemolysis as low. Detected antibodies associated with anemia in 25% of cases. Complementary type of autoimmune reactions or complex combination of anti-

erythrocyte antibodies of different serological types and temperature optimum of action had association with the disease progression.

Conclusions. *Autosensitization may be a prerequisite for the development of secondary autoimmune hemolysis in patients with B-CDLL. Modern treatment protocols for patients with B-CDLL usually prevent the development of an active hemolytic process with autoantibodies. The presence of anemia, older, middle, advanced and senile age of patients, refractoriness to treatment may indicate the possibility of an autoimmune hemolytic component.*

Keywords: *autoimmune hemolysis, diffuse large B-cell lymphoma, autoimmune anti-erythrocyte antibodies.*

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Дифузна В-великоклітинна лімфома (В-ДВКЛ) є найпоширенішим нозологічно окресленим підтипом неходжкінської лімфоми, частка якого становить 30–40% серед вперше діагностованих випадків злоякісної лімфоми дорослих [1]. Це високогетерогенне лімфоїдне злоякісне новоутворення з різними локалізаціями захворювання, імунними фенотипами та клінічним прогнозом та відноситься до категорії лімфом високого ступеня злоякісності, з характерним морфологічним субстратом та загальним агресивним перебігом [2].

Для злоякісних новоутворень є характерним поєднання двох і більше патогенетичних механізмів розвитку анемії: перерозподіл заліза, його абсолютний дефіцит, гемоліз, недостатність кістково мозкового кровотворення при метастазуванні [3]. Анемія досить часто зустрічається у пацієнтів зі злоякісною лімфомою або лімфопроліферативними захворюваннями, зокрема, у хворих на В-ДВКЛ її діагностували у 39% [4]. Зазвичай вона асоціюється з лімфомою навіть у пацієнтів, які раніше не проходили хіміотерапію та не мають ознак ураження кісткового мозку, а її патогенез також є багатофакторним [1].

Аутоімунні гемолітичні анемії (АІГА) є досить рідкісним, але типовим ускладнення неходжкінських лімфом (НХЛ). Згідно ряду досліджень, приблизно у п'ятій частини пацієнтів з АІГА розвивається лімфома, тоді як у 7–10% пацієнтів з лімфомою АІГА є супутньою, що вказує на клініко-патологічний зв'язок між обома захворюваннями [5, 6]. Виділяють феномен, відомий як асоційована з АІГА НХЛ (АІНА/NHL) [6]. Такі НХЛ, як хронічний лімфолейкоз або ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома, є

добре відомими причинами вторинної АІГА, адже зустрічається не тільки «спонтанно», але може бути викликана лікуванням пуриновими аналогами та іншими препаратами [1, 7, 8]. При інших НХЛ АІГА зустрічається набагато рідше: поширеність у різних дослідженнях коливається від 3% до 6% [9]. Головною причиною для обмежених знань цієї проблеми є неоднорідність НХЛ і рідкість АІГА в конкретних НХЛ підтипах. В-ДВКЛ зазвичай вважається рідкісним гістопатологічним підтипом, пов'язаним з АІГА [6, 10]. Проте, за даними китайських дослідників (Hu S. X. et al., 2019), якими ретроспективно проаналізовано історії хвороби 4880 пацієнтів із встановленим діагнозом НХЛ і які отримували лікування в Пекінському госпіталі з 1995 по 2017 рік, ця проблема є більш поширеною, ніж вважалось. Аналіз виявив, що 15,7% пацієнтів з НХЛ мали АІГА, а серед них у більшості (58,82%) встановлено діагноз В-ДВКЛ [11].

Патогенез АІГА при НХЛ складний і остаточно не з'ясований, адже аутоімунні явища при НХЛ можуть виникати раніше або після встановлення діагнозу, під час або після лікування та бути наслідком власне онкологічного процесу або застосування препаратів для його лікування [5, 12]. Вважається, що клітини лімфоми можуть бути тісно пов'язані з продукуванням клональних антитіл, залучених до АІГА. Hauswirth A.W. та ін. повідомили про чотири причини, що свідчать про вірогідність цієї ідеї [12]. По-перше, АІГА демонструє хорошу відповідь на ефективне лікування лімфоми. По-друге, у багатьох випадках є підтверджені моноклональні гаммопатії. Можна припустити, що ці пацієнти мали біологічно активні гамма-глобуліни, і клітини, що їх продукують, могли еволюціонувати до явної лімфоми. В інших випадках АІГА може бути пов'язана з аутоімунними захворюваннями, які часто передують НХЛ [13, 14]. По-третє, є лабораторні докази вироблення антитіл клітинами лімфоми [15]. У пацієнтів НХЛ, особливо В-ДВКЛ є поширеним ген VH4-34, що, який кодує імуноглобулін, аутоактивний проти еритроцитів. У цьому випадку тимчасове покращення стану пацієнтів після резекції пухлини може бути прямим доказом того, що власне В-ДВКЛ і спровокувала АІГА. Крім того, синхронна кореляція статусу захворювання В-ДВКЛ та АІГА також підтверджує вище вказане припущення – діагноз АІГА часто передує діагнозу НХЛ, при діагностиці хвороба часто перебуває на пізній стадії, а В-ДВКЛ, пов'язаний з АІГА, не піддається традиційній хіміотерапії та має поганий прогноз [16].

Мета. Визначити частку хворих на дифузною В-великоклітинною лімфою з імуногематологічними ознаками аутоімунного гемолізу, дати серологічну характеристику виявлених антитіл та оцінити їх взаємозв'язок із ступенем агресивності лімфоми, наявністю мутацій генів *BCL-2*, *BCL-6* та *C-MYC*.

Матеріали і методи

У дослідження включено 32 пацієнти із В-ДВКЛ. Усі пацієнти проходили обстеження і лікування у відділенні інтенсивної хіміотерапії ДУ «ІГТ НАМН» на базі гематологічного відділення № 1 КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9». Вік хворих коливався від 21 до 79 років; серед обстежених пацієнтів було 19 чоловіків (віком від 28 до 79 років) і 13 жінок (вік – від 21 до 73 років). Вибірка референтної групи налічувала 28 зразків венозної крові практично здорових осіб. При плануванні роботи отримані позитивні рішення комітету з медичної етики інституту щодо відповідності дотримання етичних стандартів у наукових дослідженнях із залученням людини, що відповідає принципу Гельсінської Декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини та відповідним Законом України. Пацієнти, які були обстежені, надали письмову згоду на участь у наукових клінічних дослідженнях (випробуваннях).

Діагноз В-ДВКЛ встановлювали на основі гістоморфологічних, гематологічних, біохімічних, радіологічних досліджень імуногістохімічних досліджень біопсованого лімфатичного вузла (ЛВ) або біопсії пухлинного осередка органів або м'яких тканин. Стадію захворювання у хворих на В-ДВКЛ визначали на основі класифікації Ann Arbor в модифікації Cotswolds (1989 p.).

У дослідження включено 32 пацієнти з В-ДВКЛ, серед яких 59% чоловік (19 осіб) та 13 осіб жіночої статі (41%); середній вік Me (min; max) – 61,0 (21,0; 79,0) років. Пацієнтів із В-ДВКЛ на ст. ІА було 10 (31%) осіб, на ст. ІЕ – 4 (12,5%), ІІА – 4 (12,5%), ІІІА – 4 (12,5%), ІVА – 9 (28%) хворих; у 1 пацієнта спостерігали рецидив В-ДВКЛ.

У першій лінії лікування хворих на В-ДВКЛ застосовувались схеми R-СНОР, R-СНОЕР, в другій лінії терапії – схема R-ДНАР.

Лабораторні методи, які застосовувались при проведенні дослідження:

- гематологічний (загальний аналіз крові);
- імуногістохімічні (виявлення біомаркерів *BCL-2*, *BCL-6* та *C-MYC* в пухлинних клітинах);
- муногематологічні (гелевий мікрометод, Bio-Rad, США).

Виявлення аутоімунних антитіл, їх ідентифікацію за класами, підкласами, щільність опсонізації еритроцитів, а також встановлення наявності продуктів деградації комплементу проводили у непрямому антиглобуліновому тесті (пробі Кумбса) мікрометодом в гелевому тесті (BioRad, USA) [17]. Для визначення аглютинінових форм антитіл використовували ID-картки:

LISS/Coombs (IgG+C3d) – для теплових антитіл класу IgG у тестах Кумбса; NaCl, enzyme test and cold agglutinins – для холодних аглютининів класу IgM; ідентифікацію антитіл (АТ) за класами проводили на ID-картках DC-Screening I (визначення IgG, IgA, IgM та C3c, C3d субкомпонентів комплексу). Для визначення субкласів IgG та їх титру (оцінка ризику гемолізу) застосовували ID-картки DAT IgG1/IgG3 з двома розведеннями (1:1-1:100 (Anti-IgG1) – 1:1-1:100 (Anti-IgG3) – ctl – 1:10 (Anti-IgG)).

Для визначення аутоімунних кислотних гемолізінів застосовували модифікований класичний метод, на що отримано відповідний патент [18]. Запропонований мікрометод полягає в мінімізації об'єму матеріалу при збереженні суті та інформативності реакції. Це досягається шляхом зменшення об'єму компонентів реакції у 5 разів, використанням мікропробірок об'ємом 0,5 мл з витягнутим конусним дном для покращення сепарації осаду, м'якого режиму центрифугування для зменшення навантаження на клітинну мембрану.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета статистичних програм StatSoft STATISTICA 10.0.1011. Для опису розподілень використано елементи непараметричної статистики: міру центральної тенденції Me (медіана) та міру розсіювання (квартильний розмах). Для оцінки достовірності розбіжностей кількісних ознак між двома незалежними групами застосовували непараметричний метод статистичного аналізу U-критерій Мана-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Клінічна картина хворих на В-ДВКЛ характеризувалася патологічними змінами в загальному аналізі крові, імуногістохімічних, біохімічних показниках, лімфаденопатією різної локалізації.

Скарги хворих на В-ДВКЛ варіювалися залежно від локалізації пухлинного утворення. Об'єктивно стан 32 пацієнтів оцінювали як середньої тяжкості. Клінічно захворювання у 16 (50%) хворих на В-ДВКЛ проявлялося збільшенням ЛВ. У 4 (12,5%) пацієнтів виявлено генералізоване збільшення шийних, шийно-надключичних, пахвових та пахових ЛВ. У 8 (25%) хворих збільшені ЛВ середостіння, черевної та грудної порожнин. Селезінка була збільшена у 6 (19%) хворих на В-ДВКЛ і виступала на 3–5 см з-під реберної дуги; збільшення печінки (від + 1 до + 2 см) виявлено у 6 (19%) пацієнтів.

У 8 пацієнтів (25%) виявлені лабораторні ознаки аутоімунних антиеритроцитарних реакцій, з них у 6 – аутоімунні антиеритроцитарні АТ, у двох – залишковий субкомпонент комплексу C3d.

Серологічний профіль виявлених АТ у пацієнтів був різноманітним: у двох діагностовано тільки теплові аглютиніни IgG (25% позитивних реакцій), ще у двох пацієнтів – теплові кислотні гемолізینی (25%), у одного – холодкові кислотні гемолізینی (12,5%). У одного пацієнта (12,5%) мала місце комбінація теплових IgG та холодкових IgM аглютининів, теплових та холодкових кислотних гемолізинів. Загалом поширеність кожного типу АТ серед аутоімунізованих пацієнтів з В-ДВКЛ у нашому дослідженні складала: теплові аглютиніни IgG – 31,25%, теплові гемолізینی – 31,25%, холодкові кислотні гемолізینی – 25%, холодкові аглютиніни IgM – 12,5%; лише субкомпоненти комплекменту C3d – 2%. Такий розподіл аутоімунних АТ із вагомою часткою холодкових АТ підтверджується і іншими дослідженнями проблеми АІГА при В-ДВКЛ [19].

Виявленим антитілам були притаманні такі серологічні характеристики:

- для IgG теплових аглютининів: відносилися до підкласів IgG1 та/або IgG3, які виявлялися у розведенні моноклональних антитіл (МКА) 1:1 (низька щільність опсонізації еритроцитів антитілами); виразність реакції аглютинації в прямій пробі Кумбса «1+» або «2+»;
- для холодкових аглютининів IgM: активність проявлялася в титрі 1:32, виразність реакції «2+»;
- для холодкових та теплових гемолізинів: виразність реакції «1+» або «2+».

Отримані дані свідчать про низьку концентрацію та невисоку активність виявлених аутоімунних антиеритроцитарних АТ та дають підстави оцінити ступінь ризику гемолізу як низький. За відсутності інших типових клініко-лабораторних АІГА ознак це дозволяє трактувати це явище як феномен аутосенсибілізації.

При аналізі зв'язку різних серологічних форм АТ із прогресуванням захворювання, встановлено, що аутоімунні АТ теплового та/або холодкового оптимуму дії виявлено у 5 пацієнтів, які перебували на ІА стадії захворювання (загалом у 15,6% усіх хворих на В-ДВКЛ) та тільки у одного – на ІVБ стадії (із рефрактерністю до трьох ліній поліхіміотерапії (ПХТ): R-CHOP, R-ICE, R-IGEV). Залишкові субкомпоненти комплекменту C3d виявляли у двох пацієнтів на ІІІ та ІV стадіях (6,25% хворих на В-ДВКЛ). Такі дані свідчать про розвиток комплементарного типу аутоімунної антиеритроцитарної реакції при прогресуванні захворювання.

Нами виявлено тенденцію ($0,1 < P < 0,05$) щодо схильності до аутосенсибілізації осіб з В-ДВКЛ більш старшої вікової категорії при порівнянні групи пацієнтів із лабораторними ознаками аутоімунних анти-

еритроцитарних реакцій ($n=8$) та без них ($n=24$). Так, обчислені нами середні показники Me (min ; max) у першій групі становили 61 (52; 79) років, інтерквартильний розмах 25–75% – (56; 68) років, тоді як у другій групі – показники Me (min ; max) відповідно склали 63 (21; 79) років, інтерквартильний розмах 25–75% (40; 68) років. Таким чином, ознаки аутоімунізації у нашому дослідженні не виявлялися у осіб молодше 52 років, частка яких у дослідженні становила 32%.

Виявлено незначне збільшення частки осіб чоловічої статі у групі з ознаками аутосенсibilізації порівняно із групою без ознак такої – 62,5% проти 58,3%. Глибокий статистичний аналіз цього явища потребує більшої кількості досліджень, а також врахування показників тривалості життя у певних вікових категоріях.

Аналіз результатів досліджень показників загального аналізу крові хворих на В-ДВКЛ показав, що середня кількість еритроцитів у периферичній крові та вміст гемоглобіну у більшості пацієнтів даної групи пацієнтів були дещо знижені. Відповідно, показники Me (25%; 75%) склали $4,43$ ($3,99$; $4,72$) $\times 10^{12}/л$ для кількості еритроцитів та $127,5$ ($111,0$; $139,0$) г/л для вмісту гемоглобіну. Коливання кількості еритроцитів складало від $3,22 \times 10^{12}/л$ до $5,26 \times 10^{12}/л$, вмісту гемоглобіну – від 84 до 159 г/л. Спостерігали по 9 випадків гіпохромної анемії різного ступеня тяжкості та нормохромної анемії легкого ступеня важкості (загалом 56,2% серед усіх хворих на В-ДВКЛ). У групі пацієнтів з ознаками аутосенсibilізації середні показники вмісту еритроцитів та гемоглобіну Me (25%; 75%) склали $4,44$ ($3,75$; $4,74$) $\times 10^{12}/л$ та 130 ($111,0$; $134,3$), без аутосенсibilізації – $4,43$ ($3,99$; $4,7$) $\times 10^{12}/л$ та 125 ($111,0$; 142) г/л відповідно. Достовірних відмінностей між цими показниками в досліджуваних групах не знайдено ($P=0,92$ та $P=0,94$ відповідно).

Лише у двох пацієнтів із імуногематологічними ознаками аутоімунних реакцій було виявлено нормохромну анемію легкого ступеня важкості на IIIA та IVB ст. В-ДВКЛ. У одного пацієнта на IVB ст. із агресивним перебігом захворювання та рефрактерністю до трьох ліній ПХТ (R-CHOP, R-ICE, R-IGEV) виявлено всю серологічну палітру антитіл: гемолізинові та аглютинінові форми теплового та холодного оптимуму дії. Наявність холодних антитіл у цьому переліку вимагає особливо пильної уваги, оскільки відомо, що такі пацієнти з важче піддаються терапії [20], а сучасні наукові публікації наголошують на високому ризику інтенсивного характеру гемолізу, спричиненого комбінацією різних форм аутоімунних АТ [21].

Відсутність трансформації феномену аутосенсibilізації у активний гемолітичний процес можна пояснити наслідком отримання пацієнтами

схем лікування R-CHOP, R-CHOEP, R-DHAP. У випадку наявності анемії, з огляду на її багатофакторність, та виявленні аутоімунних антиеритроцитарних АТ, доцільно встановлювати додаткові маркери внутрішньосудинного (підвищений рівень вільного гемоглобіну в плазмі крові, знижений рівень гаптоглобіну в сироватці крові) та позасудинного (підвищений рівень непрямой фракції білірубину в сироватці крові) гемолізу. Отримані результати свідчать про відсутність або обмежену роль виявлених лабораторних ознак аутоімунних протиритроцитарних реакцій для формування анемічного синдрому у зазначених пацієнтів.

У 9 пацієнтів (28%) виявлено експресію гену *BCL-2*, у 7 пацієнтів (22%) – подвійну транслокацію генів *BCL-2* і *BCL-6*, у трьох (9% пацієнтів) – потрійну транслокацію *BCL-2*, *BCL-6* та *C-MYC*. Є літературні дані про активацію аутореактивних клонів через генетичну аномалію (*BCL-2*, *C-MYC*), що стимулюються вірусними інфекціями та іншими невідомими факторами [22]. На разі у нашому дослідженні тільки у 1 пацієнта (3%) з потрійною транслокацією *BCL-2*, *BCL-6* та *C-MYC* були виявлені аутоімунні антиеритроцитарні антитіла IgG (без ознак анемії).

Встановлено, що розвиток АІГА у хворих на НХЛ зменшує загальну і медіанну виживаність [19]. При АІГА відбувається збільшення швидкості лізису еритроцитів, в той час як утилізація вільного гемоглобіну із крові залишається недостатньою. Гем здатен інгібувати зв'язування C1q субкомпонента комплементу з IgG, що в підсумку значно знижує активацію комплементу за класичним шляхом. У такий спосіб гемолиз може вплинути на ефективність терапії при лікуванні В-НХЛ МКА (зокрема, ритуксимабом). Тому важливо подібні гемолітичні ускладнення при терапії МКА виявляти на якомога ранньому етапі. Таким чином, своєчасна діагностика гемолітичних ускладнень при В-НХЛ і їх усунення сприятиме підвищенню ефективності терапії.

Висновки

1. У 25% хворих на В-ДВКЛ виявлено імуногематологічні ознаки аутоімунних антиеритроцитарних реакцій: всі серологічні типи антитіл (холодові і теплові форми аглютининів та гемолізинів) та/або субкомпоненти комплементу (C3d). У кожного четвертого з цих пацієнтів вони асоціювалися із анемією, що потребує подальшого дообстеження на предмет діагностики вторинної АІГА.

2. Низька концентрація та невисока реактивність виявлених аутоімунних антитіл свідчать про низький ступінь ризику розвитку гемолізу; в першу чергу це може бути зумовлено ефективністю застосування в

лікуванні пацієнтів схем R-СНОР, R-СНОЕР, R-ДНАР. За відсутності інших клініко-лабораторних ознак активного гемолітичного процесу у хворих на В-ДВКЛ таке явище свідчить про факт аутосенсibilізації, що потребує подальшого спостереження за пацієнтами.

3. У хворих на В-ДВКЛ спостерігалася стійка тенденція до залежності ризику розвитку аутоімунізації від віку, лабораторних ознак якої не виявляли у осіб молодше 52 років, частка яких у дослідженні становила 32%.

4. Наявність комплементарного типу аутоімунних реакцій або складної комбінації антиеритроцитарних антитіл різних серологічних типів та температурного оптимуму дії асоціювалися із прогресією захворювання.

5. У 59% пацієнтів з В-ДВКЛ знайдені біомаркери мутацій генів *BCL-2*, *BCL-6* та *C-MYC*, у 3% вони асоціювалися із ознаками аутосенсibilізації.

Література

1. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T, Koyama M, Koyama S, Ishii Y, et al. Anemia Associated with Worse Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Turk J Haematol.* 2018 Sep;35(3): 181–4.
2. Бабаева ТН, Поспелова ТИ, Серегина ОБ, Лямкина АС, Романов ВВ, Долгушина ЮВ, и др. Особенности анемического синдрома у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Медицина и образование в Сибири [Интернет]. 2015 Ноябрь [цитировано 2023 Мар 15];6:36. Доступно: https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=1998.
3. Бабаева ТН, Маринкин ИО, Серегина ОБ, Мезит ЕВ. Структура нарушений обмена железа у больных лимфомами в дебюте заболевания и в динамике терапии. Сибирский медицинский журнал. 2017 Май 15;32:2. С. 8–13.
4. Moullet I, Salles G, Ketterer N, Dumontet C, Bouafia F, Neidhart-

References

1. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T, Koyama M, Koyama S, Ishii Y, et al. Anemia Associated with Worse Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Turk J Haematol.* 2018 Sep;35(3): 181–4.
2. Babaeva TN, Pospelova TI, Seregina OB, Lyamkina AS, Romanov VV, Dolgushina YuV, i dr. Osobennosti anemicheskogo sindroma u bolnyh diffuznoj B-krupnoklechochnoj limfomoy. *Medicina i obrazovanie v Sibiri* [Internet]. 2015 Noyab [citirovano 2023 Mar 15];6:36. Dostupno: https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=1998. [in Russian].
3. Babaeva TN, Marinkin IO, Seregina OB, Mezit EV. Types of iron metabolism disorder in newly diagnosed lymphoma's patients and during chemotherapy. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2017 May 15;32:2. С.8–13. [in Russian].
4. Moullet I, Salles G, Ketterer N, Dumontet C, Bouafia F, Neidhart-

- Berard E-M, et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Ann Oncol*. 1998 Oct; 9(10):1109–15.
5. Zhou JC, Wu MQ, Peng ZM, Zhao WH, Bai ZJ. Clinical analysis of 20 patients with non-Hodgkin lymphoma and autoimmune hemolytic anemia. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Feb [cited 2023 Mar 10]; 99(7):1139–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035012/> doi: 10.1097/MD.00000000000019015
6. Oladiran O, Dhital R, Donato A. Recurrent autoimmune hemolytic anemia in splenic marginal zone lymphoma. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. 2018 Aug [cited 2023 Mar 10];8(4):244–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20009666.2018.1500422> doi: 10.1080/20009666.2018.1500422
7. Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2023 Mar 10];33:230–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775406000200?via%3Dihub> doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.01.011
8. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illes A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases – a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int* [Internet]. 2002 Nov [cited 2023 Mar 10];22:233–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12426661/> doi: 10.1007/s00296-002-0229-4
9. Fozza C, Longinotti M. Use of rituximab in autoimmune hemolytic anemia. *J Ann Oncol*. 1998 Oct; 9(10):1109–15.
5. Zhou JC, Wu MQ, Peng ZM, Zhao WH, Bai ZJ. Clinical analysis of 20 patients with non-Hodgkin lymphoma and autoimmune hemolytic anemia. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Feb [cited 2023 Mar 10]; 99(7):1139–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035012/> doi: 10.1097/MD.00000000000019015
6. Oladiran O, Dhital R, Donato A. Recurrent autoimmune hemolytic anemia in splenic marginal zone lymphoma. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. 2018 Aug [cited 2023 Mar 10];8(4):244–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20009666.2018.1500422> doi: 10.1080/20009666.2018.1500422
7. Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2023 Mar 10];33:230–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775406000200?via%3Dihub> doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.01.011
8. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illes A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases – a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int* [Internet]. 2002 Nov [cited 2023 Mar 10];22:233–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12426661/> doi: 10.1007/s00296-002-0229-4
9. Fozza C, Longinotti M. Use of rituximab in autoimmune hemolytic anemia.

- mia associated with non-hodgkin lymphomas. *Adv Hematol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Mar 10]; 960137:1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21547266/> doi:10.1155/2011/960137
10. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2008 [cited 2023 Mar 10];120(5-6):136–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18365153/> doi: 10.1007/s00508-008-0945-1
11. Hu S, Zhou D, Wu Y, Zhao Y, Wang S, Han B, et al. Autoimmune disease-associated non-Hodgkin's lymphoma a large retrospective study from China. *Ann Hematol* [Internet]. 2019 Feb [cited 2023 Mar 10];98(2): 445–455. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30370485/> doi: 10.1007/s00277-018-3515-2
12. Hauswirth AW, Skrabbs C, Schutzing C, Lechner K, Jäger U. Auto-immune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymph*. 2007 Jun;48(6):1139–49.
13. Smedby KE, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooler analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Mar 10];111(8): 4029–38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2288717/> doi: 10.1182/blood-2007-10-119974
14. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of auto-mia associated with non-hodgkin lymphomas. *Adv Hematol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Mar 10]; 960137:1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21547266/> doi:10.1155/2011/960137
10. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2008 [cited 2023 Mar 10];120(5-6):136–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18365153/> doi: 10.1007/s00508-008-0945-1
11. Hu S, Zhou D, Wu Y, Zhao Y, Wang S, Han B, et al. Autoimmune disease-associated non-Hodgkin's lymphoma a large retrospective study from China. *Ann Hematol* [Internet]. 2019 Feb [cited 2023 Mar 10];98(2):445–455. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30370485/> doi: 10.1007/s00277-018-3515-2
12. Hauswirth AW, Skrabbs C, Schutzing C, Lechner K, Jäger U. Auto-immune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymph*. 2007 Jun;48(6):1139–49.
13. Smedby KE, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooler analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Mar 10];111(8): 4029–38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2288717/> doi: 10.1182/blood-2007-10-119974
14. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of auto-

- immune conditions and the risk or specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Mar 10]; 125(2):398–405. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2692814> doi: 10.1002/ijc.24287
15. Nobuoka A, Sakamaki S, Kogawa K, Fujikawa K, Takahashi M, Hirayama Y, et al. A case of malignant lymphoma producing autoantibody against platelet glycoprotein Ib. *Int J Hematol* [Internet]. 1999 Oct [cited 2023 Mar 10]; 70(3):200–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561915/>
16. Ichikawa S, Sasaoka A, Fukuhara N, Okitsu Y, Onishi Y, Ichinohasama R, et al. Primary ovarian diffuse large B-cell lymphoma preceded by autoimmune hemolytic anemia. *J Hematopathol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2023 Mar 10]; 13: 63–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12308-019-00377-5>
17. Минеева НВ. Группы крови человека. 2е изд. СПб: ООО «А-принт»; 2010. 188 с.
18. Павлюк РП, Тимошенко УВ, Мироненко ГА, Лавровська ЛН, винахідники; ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», патентовласник. Спосіб визначення монофазних автоімунних кислотних теплових та холодкових гемолізинів мікрометодом. Патент України № 99298. 2015 трав. 25.
19. Sallah S, Sigounas G, Vos P, Wan JY, Nguyen NP. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodg-
- immune conditions and the risk or specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Mar 10]; 125(2):398–405. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2692814> doi: 10.1002/ijc.24287
15. Nobuoka A, Sakamaki S, Kogawa K, Fujikawa K, Takahashi M, Hirayama Y, et al. A case of malignant lymphoma producing autoantibody against platelet glycoprotein Ib. *Int J Hematol* [Internet]. 1999 Oct [cited 2023 Mar 10]; 70(3):200–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561915/>
16. Ichikawa S, Sasaoka A, Fukuhara N, Okitsu Y, Onishi Y, Ichinohasama R, et al. Primary ovarian diffuse large B-cell lymphoma preceded by autoimmune hemolytic anemia. *J Hematopathol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2023 Mar 10]; 13: 63–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12308-019-00377-5>
17. Mineeva NV. Human blood groups. 2th ed. St. Petersburg: ООО «А-принт»; 2010. 188 p. [In Russian].
18. Pavliuk RP, Tymoshenko UV, Myronenko HA, Lavrovskaya LN, vynakhidnyky; DU «Instytut hematologii ta transfuziologii NAMN Ukrainy», patentovlasnyk. Sposib vyznachennia monofaznykh avtoimunnykh kyslotnykh teplovykh ta kholodovykh hemolizyniv mikrometodom. Patent Ukrainy No. 99298. 2015 trav. 25. [in Ukrainian].
19. Sallah S, Sigounas G, Vos P, Wan JY, Nguyen NP. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodg-

- kin's lymphoma: characteristics and significance. *Ann Oncol* [Internet]. 2000 Dec [cited 2023 Mar 10];11(12):1571–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11205465/> doi: 10.1023/a:1008319532359
20. Khosroshahi BN, Jafari M, Vazini H, Ahmadi A, Shams K, Kholoujini M. Cold autoimmune hemolytic anemia due to high-grade non Hodgkin's B-cell lymphoma with weak response to rituximab and chemotherapy regimens. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* [Internet]. 2015 Jul [cited 2023 Mar 10];9(3):157–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26261701/>
21. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* [Internet]. 2014 Nov [cited 2023 Mar 10]; 124(19): 2930–2936. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25232059/> doi: 10.1182/blood-2014-06-583021
22. Xing L, Zhao M, Wang Y, Feng Y, Qu Y, Duan N, et al. Characteristics of patients with autoimmune haemolytic anaemia secondary to lymphoproliferative disorder: a single-centre retrospective analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec [cited 2023 Mar 10]; 9: 19716. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6928151/> doi: 10.1038/s41598-019-56162-y
- kin's lymphoma: characteristics and significance. *Ann Oncol* [Internet]. 2000 Dec [cited 2023 Mar 10];11(12):1571–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11205465/> doi: 10.1023/a:1008319532359
20. Khosroshahi BN, Jafari M, Vazini H, Ahmadi A, Shams K, Kholoujini M. Cold autoimmune hemolytic anemia due to high-grade non Hodgkin's B-cell lymphoma with weak response to rituximab and chemotherapy regimens. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* [Internet]. 2015 Jul [cited 2023 Mar 10];9(3):157–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26261701/>
21. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* [Internet]. 2014 Nov [cited 2023 Mar 10]; 124(19): 2930–2936. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25232059/> doi: 10.1182/blood-2014-06-583021
22. Xing L, Zhao M, Wang Y, Feng Y, Qu Y, Duan N, et al. Characteristics of patients with autoimmune haemolytic anaemia secondary to lymphoproliferative disorder: a single-centre retrospective analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec [cited 2023 Mar 10]; 9: 19716. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6928151/> doi: 10.1038/s41598-019-56162-y

Стаття надійшла 20.03.2023 р.
Контакти: immunogematolog@gmail.com