

**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ПАРАЛЛЕЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА
(СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)**

С.С. Бессмельцев, Н.А. Романенко, К.М. Абдулкадыров,

Н.А. Потихонова, М.Н. Зенина, В.И. Ругаль

*ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии» Федерального Медико-Биологического Агентства России, Санкт-
Петербург, 191024, 2-я Советская ул., д. 16, тел. (812) 717-58-*

57, E. mail: RNIINT@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье описано клиническое наблюдение за больной с одновременным течением лимфоидной и миелоидной неоплазий. У больной было выявлено 2 заболевания - множественная миелома (ММ) и первичный миелофиброз (ПМФ), которые подтверждены данными гемограммы, миелограммы, трепанобиопсии, иммуногистохимического, цитогенетического, биохимического и рентгенологического исследований. 7 курсов терапии по программе «VAD» и 11- недельное лечение рекомбинантным эритропоэтином бета с последующими курсами поддерживающей терапии бортезомибом и интерфероном альфа позволили добиться полной клинико-гематологической ремиссии ММ. Однако прогрессирование ПМФ завершилось развитием бластного криза. Пациентке проведено 3 курса терапии по программе «5+2», которые позволили замедлить прогрессирование болезни. Однако через 3 месяца пациентка погибла в результате развившегося геморрагического синдрома.

Ключевые слова: множественная миелома, первичный миелофиброз, эритропоэтин, плазматические клетки, острый миелоидный лейкоз, анемия, деструкции костей

**MANAGEMENT OF PATIENT WITH PARALEL CURRENT OF MULTIPLE MYELOMA
AND PRIMARY MYELOFIBROSIS
(CASE REPORT)**

S.S. Bessmeltsev, N.A. Romanenko, K.M. Abdulkadyrov, N.A. Potikhonova,

M.N. Zenina, V.I. Rugal "Russian Research Institute of Hematology and
Transfusiology", Russian Federal Medicobiological Agency, St.-Petersburg,

191024, 2nd Sovietskaya str., 16.

In the article is presented the case report of a patient with simultaneously developed lymphoid and myeloid neoplasms. Diagnosis's of multiple myeloma and primary myelofibrosis were confirmed by complete blood count, myelogram, trephinebiopsy, immunohistochemical, cytogenetic, biochemical and x-ray's examination. Complete remission of multiple myeloma was achieved after 7 cycles «VAD» and treatment with Recombinant Erythropoietin Beta during 11 weeks with subsequent maintenance therapy cycles of Bortezomib and Interferon Alpha. However, primary myelofibrosis was progressed to blastic crisis. Disease's progression was delayed with 3 therapy cycles «5+2». But 3 months later hemorrhagic syndrome appeared and patient died.

Key words: *multiple myeloma, primary myelofibrosis, erythropoietin, plasmatic cells, acute myeloid leukemia, anemia, bone destruction*

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы, благодаря разработке и использованию в клинической практике новых лекарственных препаратов, моноклональных антител, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, удалось существенно увеличить общую выживаемость больных опухолевыми заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани. В то же время с увеличением продолжительности жизни таких пациентов отмечается и рост вторичных опухолей. Между тем известно, что при прогрессии гематологической опухоли у больных, не поддающихся химиотерапии, могут наблюдаться случаи перехода этой опухоли в другое – более злокачественное заболевание. Так, множественная миелома (ММ) трансформируется в острый плазмоклеточный/плазмобластный лейкоз, неходжкинская лимфома (НХЛ) – в острый лимфобластный лейкоз/ лимфобластную лимфому [1, 2, 3]. В связи с этим необходимо четко различать трансформацию одного заболевания в другое как биологическую эволюцию опухолевого клона или развитие вторичных опухолей. Эволюция опухолевого клона возникает в основном вследствие потери стабильности генетического аппарата матричной ДНК, невозможности репарации генома и прекращения апоптоза. Такое типично для бластного криза первичного миелофиброза (ПМФ) и хронического миелолейкоза (ХМЛ).

Факторами риска развития вторичных опухолей могут быть следующие: предшествующее лечение, возраст и/или генетические нарушения [4]. Вторичные опухоли часто индуцированы предшествующим лечением и возникают за счет непосредственного воздействия повреждающего агента на генетический аппарат клетки. В качестве возможных

причинных факторов, влияющих на частоту вторичных опухолей, рассматриваются лучевая терапия, химиопрепараты с алкилирующим эффектом (мелфалан, циклофосфамид, препараты нитрозомочевины), препараты платины, ингибиторы топоизомеразы (этопозид, тенипозид и др.), леналидомид [5, 6, 7]. Примером может быть увеличение количества вторичных опухолей (ОМЛ, МДС, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточных лимфом, солидных опухолей) у молодых пациентов с ММ, которым была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с последующей консолидацией леналидомидом и назначением поддерживающей терапии леналидомидом более 24 месяцев, по сравнению с группой больных, не получавших леналидомид [8]. В литературе имеются единичные сообщения о развитии ПМФ с характерными клинико-лабораторными проявлениями и генетической мутацией V617F гена JAK2 у больного лимфомой Ходжкина через несколько лет после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [9]. Обоснованным фактором риска считается возраст. Инциденты опухолей увеличиваются с каждым последующим 10-летием: 0,40% (45 – 54 г.), 0,97% (55 – 64 г.), 1,82% (65 – 74 г.), 2,54% (75 – 84 г.), 3,86% (≥ 85 лет). Вторичные опухоли, как правило, ухудшают прогноз у пациентов [10, 11, 12, 13].

Описано также параллельное течение двух опухолевых процессов, возникших из различных ростков кроветворения (лимфоидного и миелоидного), например, ММ у больных миелопролиферативными заболеваниями [6]. Опухолевые заболевания могут быть диагностированы одновременно у пациента, ранее не получавшего ни лучевого, ни ХТ лечения [14, 15, 16, 17]. Парапротеинемия и/или парапротеинурия у больных с миелопролиферативными заболеваниями (хроническим миелолейкозом, первичным миелофиброзом, истинной полицитемией) встречаются крайне редко. Причина парапротеинемии при этих заболеваниях не совсем ясна. Возможно, что такое сочетание является результатом патологии общей полипотентной стволовой клетки. У некоторых таких больных в костном мозге кроме обычной миелоидной гиперплазии были найдены отдельные скопления плазматических клеток и лимфоцитов, что может быть одной из причин парапротеинемии. Высказывается также мнение, согласно которому парапротеинемия является ответной реакцией на антигенный стимул, вызванный разрастанием патологических миелоидных элементов [18].

Мы наблюдали пациентку, у которой при первичном обращении было выявлено 2 заболевания – множественная миелома и первичный миелофиброз. Однако прежде чем приступить к описанию этого интересного, на наш взгляд, клинического случая, остановимся на современных критериях диагностики столь разных по течению и подходам к терапии заболеваний.

Множественная миелома выявляется чаще у лиц пожилого возраста (медиана составляет 64 года). Заболеваемость ММ в Европе и Северной Америке составляет 5 – 10 случаев на 100 000 населения, в России – 1,24 на 100 000 населения [19, 20]. Для диагностики симптоматической ММ необходимы 3 основных критерия. 1. Выявление в пунктате костного мозга пациента более 10% опухолевых плазматических клеток. 2. Обнаружение при иммуноэлектрофорезе моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови или в моче (за исключением несекретирующей миеломы). 3. Органные дисфункции, обусловленные плазмоклеточной инфильтрацией: а) гиперкальциемия (уровень кальция в сыворотке крови $> 11,5$ мг/дл), б) почечная недостаточность (сывороточный креатинин > 2 мг/дл), в) нормохромная, нормоцитарная анемия (уровень гемоглобина < 100 г/л или на 20 г/л ниже нормы), г) поражение костей скелета (очаги лизиса, тяжелая остеопения, патологические переломы). Диагноз ММ устанавливается на основании первых двух критериев и не менее одного из показателей органных дисфункций. Эта категория больных требует незамедлительного начала лечения. Отсутствие органных повреждений является основанием для верификации тлеющей (асимптоматической) миеломы, не требующей лечения [21].

На этапе диагностики важен не только стерильный пунктат, но и трепанобиопсия, так как для ММ характерна очаговость поражения костной ткани. В сложных случаях диагноз помогает установить иммунофенотипирование плазматических клеток с помощью иммуногистохимии или проточной цитофлуориметрии. Характерным иммунофенотипом кластеров дифференцировки на плазматических клетках является CD138+ и CD38+. Нередко обнаруживается и высокая экспрессия CD79 α , CD19, CD56, CD28, CD117, EMA, CD44+, CD58+, sIg, clg [5, 22].

Первичный миелофиброз – хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся выраженным фиброзом костного мозга [23, 24]. Выявляется чаще у пожилых больных. Заболеваемость составляет 0,3-1,5 на 100000 населения в год [24]. Клинико-диагностические критерии данного заболевания были предложены PVSG, США [12], а с 2008 г. претерпели изменения и включают три больших и два малых критерия [3, 25, 26]. Большие критерии. 1. Выявление пролиферации атипичных мегакариоцитов, обычно в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом. При отсутствии существенного ретикулинового фиброза могут определяться изменения в мегакариоцитарном ростке, которые сопровождаются увеличением клеточности костного мозга с пролиферацией гранулоцитов и снижением эритропоэза. 2. Отсутствие ВОЗ критериев истинной полицитемии, BCR-ABL1-позитивного хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома или других миелоидных заболеваний. 3. Обнаружение JAK2V617F или других

клональных маркеров (например, MPLW515K/L). Диагноз не исключается при отсутствии клональных маркеров заболевания, но при условии, что фиброз костного мозга не связан с инфекцией, аутоиммунными заболеваниями, волосатоклеточным лейкозом или опухолью из лимфоидной ткани, а также с токсическим (хроническим) повреждением костного мозга. Малые критерии: а) лейкоэритробластоз; б) увеличение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови; в) анемия; г) спленомегалия.

Согласно классификации миелоидных опухолей, предложенной экспертами ВОЗ [3, 27], в течении первичного миелофиброза выделяют хроническую фазу и бластную фазу. Хроническая фаза ПМФ длительное время может протекать относительно спокойно, с признаками умеренной анемии и спленомегалией, не требующих интенсивных лечебных мероприятий. Однако может наблюдаться и стремительное прогрессирование заболевания с быстрым ростом числа бластных элементов в костном мозге или периферической крови, с переходом в бластную фазу, требующую иных подходов к лечению.

В ходе прогрессирования многих гематологических опухолей наблюдается появление фиброза костной ткани, что в первую очередь свойственно миелопролиферативным заболеваниям. Однако у 10-30% больных ММ в продвинутых стадиях болезни, после проведения нескольких линий химиотерапии также может развиваться фиброз костной ткани, сопровождающийся спленомегалией [28, 29, 30]. Фиброз в таких случаях возникает вследствие стимуляции фибробластов цитокинами (тромбопоэтин, трансформирующий фактор, остеопротегерин), которые синтезируются низкодифференцированными опухолевыми плазматическими клетками, обладающими высокой митотической активностью [29, 30, 31]. При этом клиническая картина напоминает первичный миелофиброз [28, 32, 33, 34, 35]. В то же время существует склерозирующая форма ММ, при которой явления фиброза/склероза костной ткани выявляется уже на этапе диагностики.

Выявление у одного пациента двух опухолевых заболеваний представляет интерес с точки зрения прогноза и особенностей терапии. В качестве иллюстрации параллельного течения множественной миеломы и первичного миелофиброза, приводим несколько выписок из истории болезни одной пациентки.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Пациентка П.Н.В., 54 лет, обратилась в декабре 2005 года с жалобами на быструю утомляемость, слабость, боли в позвоночнике. Из анамнеза выяснено, что впервые боли в позвоночнике появились в сентябре 2005 г. Обследована, произведена рентгенография позвоночника и выявлен распространенный остеопороз. Больной провели курс мануальной

терапии, после которого отмечалось усиление болей. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами также не дало положительного результата. В декабре 2005 г. в клиническом анализе крови впервые выявлен лейкоцитоз с увеличением числа незрелых (бластных) клеток до 5%, в связи с чем больная была срочно госпитализирована в гематологическое отделение одной из городских больниц Санкт-Петербурга.

При поступлении состояние пациентки средней тяжести, выявлена спленомегалия: селезенка умеренной плотности, край ее пальпировался на 2 см ниже реберной дуги. Печень и периферические лимфатические узлы не увеличены. В клиническом анализе крови (12.12.2005) зарегистрирован лейкоцитоз, сдвиг влево до бластных клеток, базофилия, тромбоцитоз (табл. 1).

Таблица 1
Показатели гемограммы больной при диагностике и в процессе лечения

Дата гемограммы	12.12.05	22.05.06 ч/з 5,5 мес.	24.11.06	26.02.07 ч/з 13,5 мес.	27.03.08	12.05.08	30.09.08	16.10.08	25.12.08
Программа лечения	Исходно	Гидреа 1.0	5 ц. «VAD»	7 ц. «VAD»	Бортезомиб	«5+2»	Гидреа 0,5		2 к. «5+2»
Показатель гемограммы				+ЭПО	+ ИНФ-α		ИНФ-α		
Гемоглобин (г/л)	118	100	89	123	130	119	125	126	115
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,9	3,5	2,85	3,79	4,6	4,3	4,2	5,1	4,12
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	18,9	14	3,0	3,5	5,4	5,5	5,1	5,1	5,2
Бласты (%)	4	1	0	0	2	1	11	27	4
Промиелоциты (%)	0,5	1	0	0	0	2	2	1	1
Миелоциты	6	16	0	0	1	0	3	0	1
нейтрофильные (%)									
Мегамиелоциты	2	13	0	0	0	0	0	0	1
нейтрофильные (%)									
Палочкоядерные	15	6	7	7	2	3	2	3	3
нейтрофилы (%)									
Сегментоядерные	37	38	66	47	43	41	11	14	14
нейтрофилы (%)									
Эозинофилы (%)	3	2	1	1	2	0	2	5	0
Базофилы (%)	13	6	0	0	24	12	8	15	13
Лимфоциты (%)	18,5	16	18	38	24	39	56	35	61
Моноциты (%)	1	1	8	7	2	2	5	0	2
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	666,4	303	141	177	1009	1118	275	326	884
СОЭ (мм/ч)	17	28	12	11	17	30	17	31	20

Анизоциты, макроциты, каплевидные эритроциты; полихромазия. Гигантские тромбоциты. Тромбобласты 2-4/100.

Произведена пункция грудины (12.12.2005). Костный мозг гипоклеточный (число миелокариоцитов – $20,5 \times 10^9/л$). Отмечалось усиление пролиферации нейтрофилов со сдвигом до миелобластов (5,6%), базофилия (7,4%) (Рис.1, а, б, в). Мегакариоцитарный росток расширен, визуализировались большие скопления тромбоцитов, а также плазмоклеточная реакция (3,2%). При ультразвуковом исследовании брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружено лишь увеличение размеров селезенки (128x61 мм). При рентгенографии и магнитно-резонансной томографии костей скелета выявлен остеопороз в плоских костях, а в пояснично-крестцовом отделе позвоночника - компрессионные переломы тел I, III и V поясничных позвонков (Рис. 2, а, б, в, г).

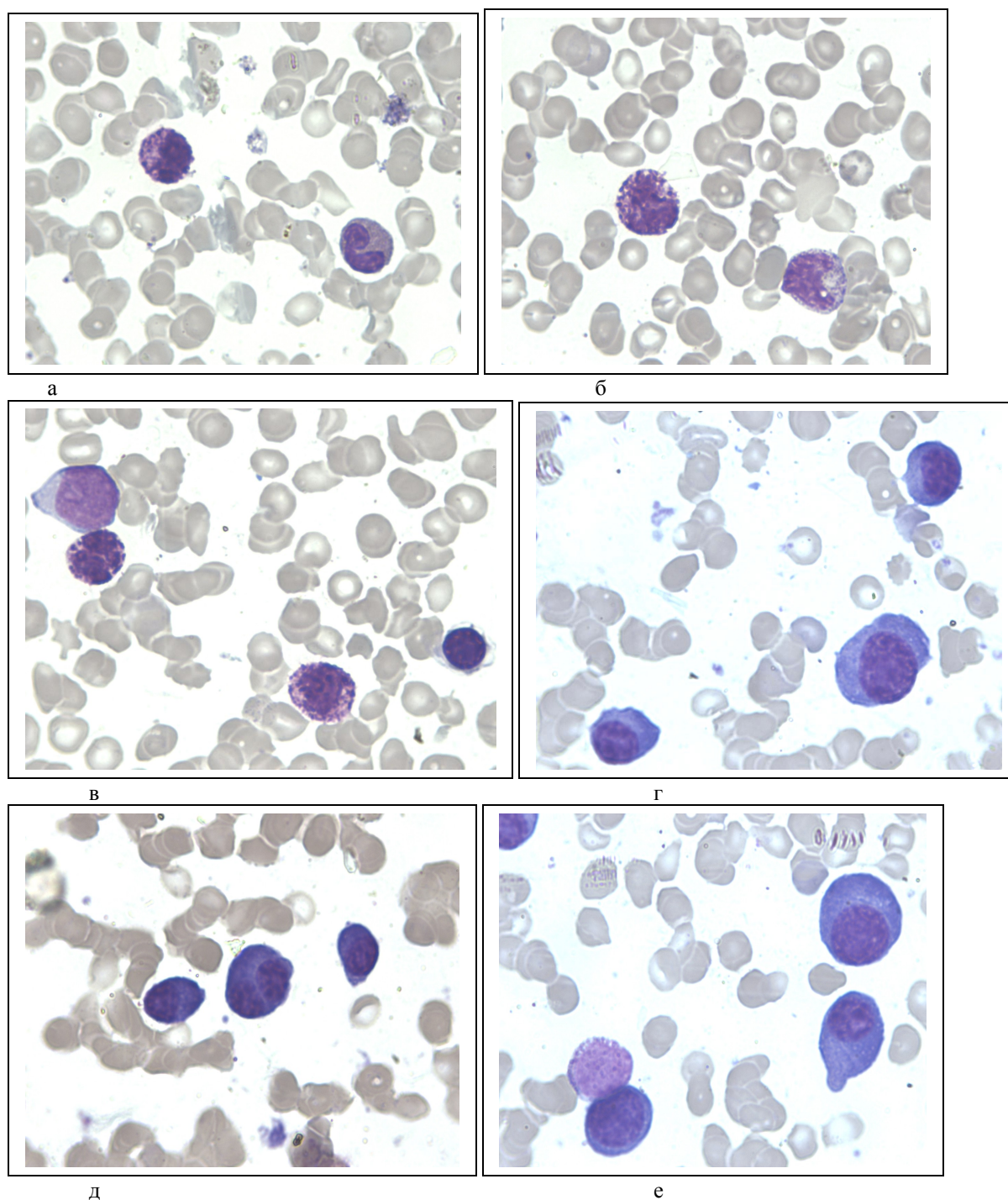


Рис. 1. Костный мозг (Окр. по Паппенгейму, увеличение 1000) от 12.12.2005 - а, б, в, от 22.05.2006 – г, д, е : а – базофил, эозинофил; б – базофил, нейтрофильный миелоцит; в – миелобласт, базофилы; г, д, е – плазмоциты разной степени зрелости.

Основываясь на полученных данных, выявленных признаках миелопролиферации, было высказано предположение о миелопролиферативном заболевании, неклассифицируемом. Назначено лечение гидроксимочевинной в суточной дозе 1000 мг. Однако клинического эффекта от терапии не наблюдалось, а состояние продолжало

прогрессивно ухудшаться. Нарастала слабость, боли в костях, требующие более частого приема анальгетических препаратов, увеличивалось число лейкоцитов, появилась тенденция к снижению уровня гемоглобина.

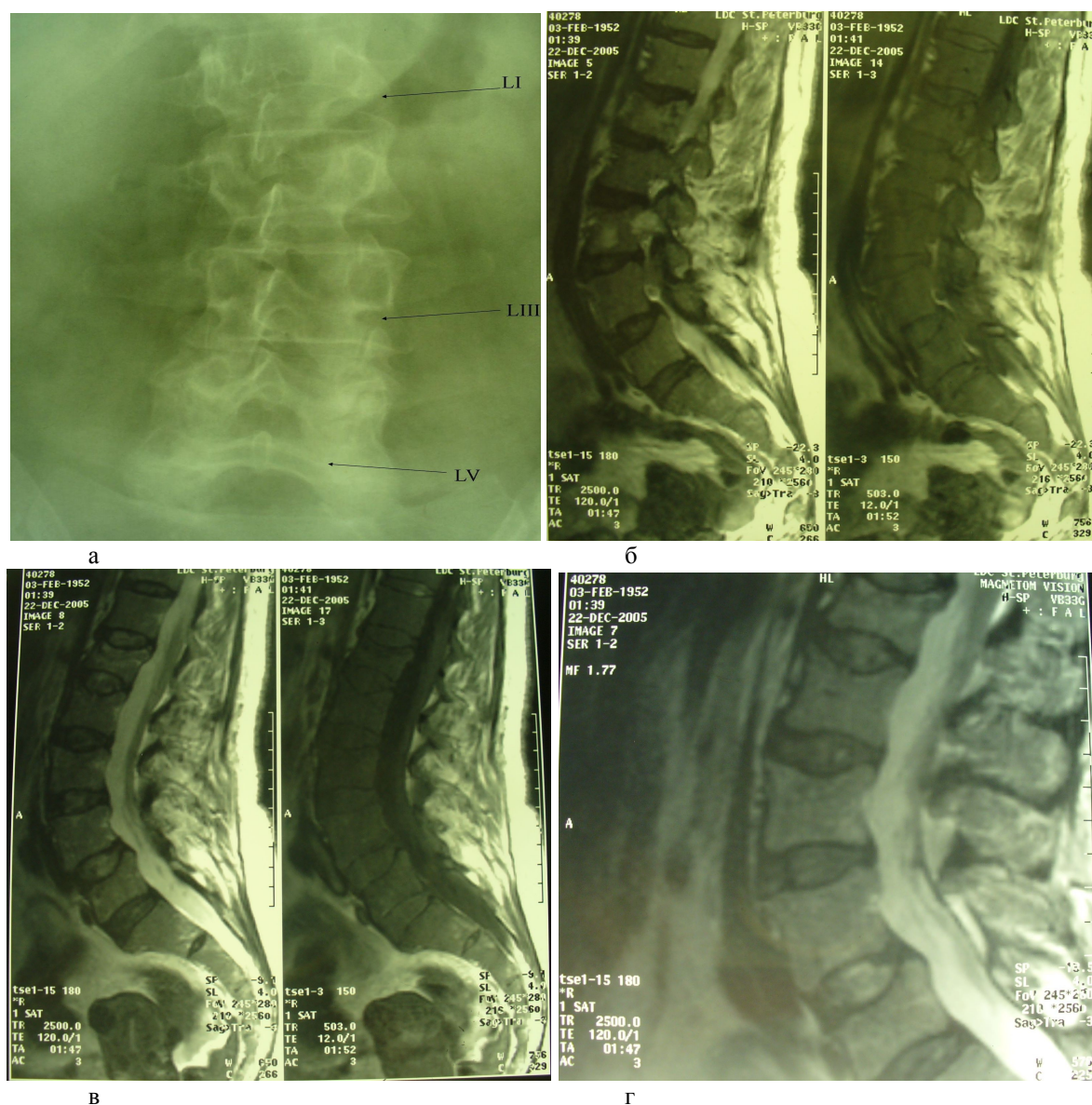


Рис. 2. а - рентгенограмма (12.2005) пояснично-крестцового отдела позвоночника – компрессионные переломы тел позвонков LI, LIII, LV; б, в, г - магнитно-резонансная томограмма (от 12.2005) пояснично-крестцового отдела позвоночника – компрессионные переломы тел позвонков LI, LIII, LV

Через 5 мес от начала заболевания (в мае 2006 г.) больная была госпитализирована в гематологическую клинику Российского НИИ гематологии и трансфузиологии. При поступлении состояние больной тяжелое, выраженные симптомы интоксикации, интенсивные боли в ребрах, позвоночнике, плечевых и тазовых костях. Измерение роста показало его уменьшение на 7 см (со 165 до 158 см). При пальпации костей свода черепа определялись различного диаметра (от 0,5 до 1,5 см) дефекты. Обнаружена гепатомегалия (+1 см) и

спленомегалия (+2 см). При оценке показателей периферической крови обращали на себя внимание анемия (с каплевидными эритроцитами), лейкоцитоз, присутствие всех переходных форм клеток нейтрофильного ряда, сдвиг до «молодых» форм, базофилия (табл. 1). Миелограмма от 22.05.2006: содержание миелокариоцитов $68 \times 10^9/\text{л}$, мегакариоцитов – 18-20 в препарате, интенсивно отделяющих пластинки; общее количество клеток нейтрофильного ряда – 40,4%, эозинофилов – 1,6%, базофилов – 2,8%, лимфоцитов – 6,2%, моноцитов – 0%, зрелых плазматических клеток – 44,6%, клеток эритроидного ряда – 2,8% (Рис 2 г, д, е). В сыворотке крови выявлена гиперкальциемия ($> 11,5$ мг/дл). Существенных изменений при исследовании уровня общего белка и его фракционного состава не обнаружено (общий белок – 80,5 г/л; фракции: альбумины – 51,4%, глобулины: $\alpha 1$ – 1-4%, $\alpha 2$ – 2-7,3%, β – 16,5%, γ – 20,5%). Не было изменено и содержание иммуноглобулинов (IgG – 20,39 г/л, Ig A – 5,74 г/л, IgM – 1,93 г/л). Однако увеличена активность лактатдегидрогеназы и уровень $\beta 2$ микроглобулина в сыворотке крови, который составил 4,54 мкг/мл (в норме 0-3 мкг/мл). Исследование мочи отклонений от нормы не выявило, белок Бенс-Джонса не обнаружен.

При гистологическом исследовании костного мозга (трепанобиоптата из крыла подвздошной кости от 11.05.2006) выявлено увеличение клеточности костного мозга за счет пролиферации клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. Гранулоцитопоз сохранен, созревание не нарушено, однако наблюдалось повышение числа промежуточных форм гранулоцитов, выраженное увеличение числа эозинофильных лейкоцитов. Обнаружена мегакариоцитарная пролиферация с атипичными мегакариоцитами. Количество мегакариоцитов значительно выше нормы. Размеры мегакариоцитов в основном мелкие и средние с 1 или 2 небольшими округлыми ядрами. Эритроцитопоз сужен, нормобластический. Около 1/3 площади среза костного мозга занимали очаги, состоящие из плазматических клеток среднего размера. Среди них встречались 2-х ядерные формы, а также немногочисленные плазмобласты. Небольшие группы плазматических клеток располагались также в интерстициях. Наряду с этим регистрировались многочисленные участки выраженного коллагенового фиброза (Рис. 3, а, б, в), а окраска солями серебра по Гордену позволила выявить диффузный ретикулиновый фиброз до 50% от площади.

Учитывая сложности в постановке диагноза, для его уточнения, проведено иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Обнаружена высокая экспрессия CD19, CD79 α , CD138, CD38, EMA. При цитогенетическом и молекулярно-генетическом исследовании костного мозга обнаружен нормальный кариотип 46XX в 20 митозах.

Проведено рентгенографическое исследование костей скелета. В костях черепа выявлены множественные очаги лизиса костной ткани различных размеров (от 2 до 21 мм) (Рис. 4 а), в области угла нижней челюсти очаг деструкции (Рис. 4 в). В области хирургической шейки плечевой кости также обнаружен участок деструкции костной ткани (Рис.5 а); в пояснично-крестцовом отделе позвоночного столба в боковой проекции – компрессионные переломы тел I, III и V поясничных позвонков (Рис. 4 г). На рентгеновских снимках тазобедренных суставов выявлялись выраженный остеопороз, очаги лизиса в большом вертеле правой бедренной кости (Рис. 5 в), в подвздошных костях (Рис.5 в, г).

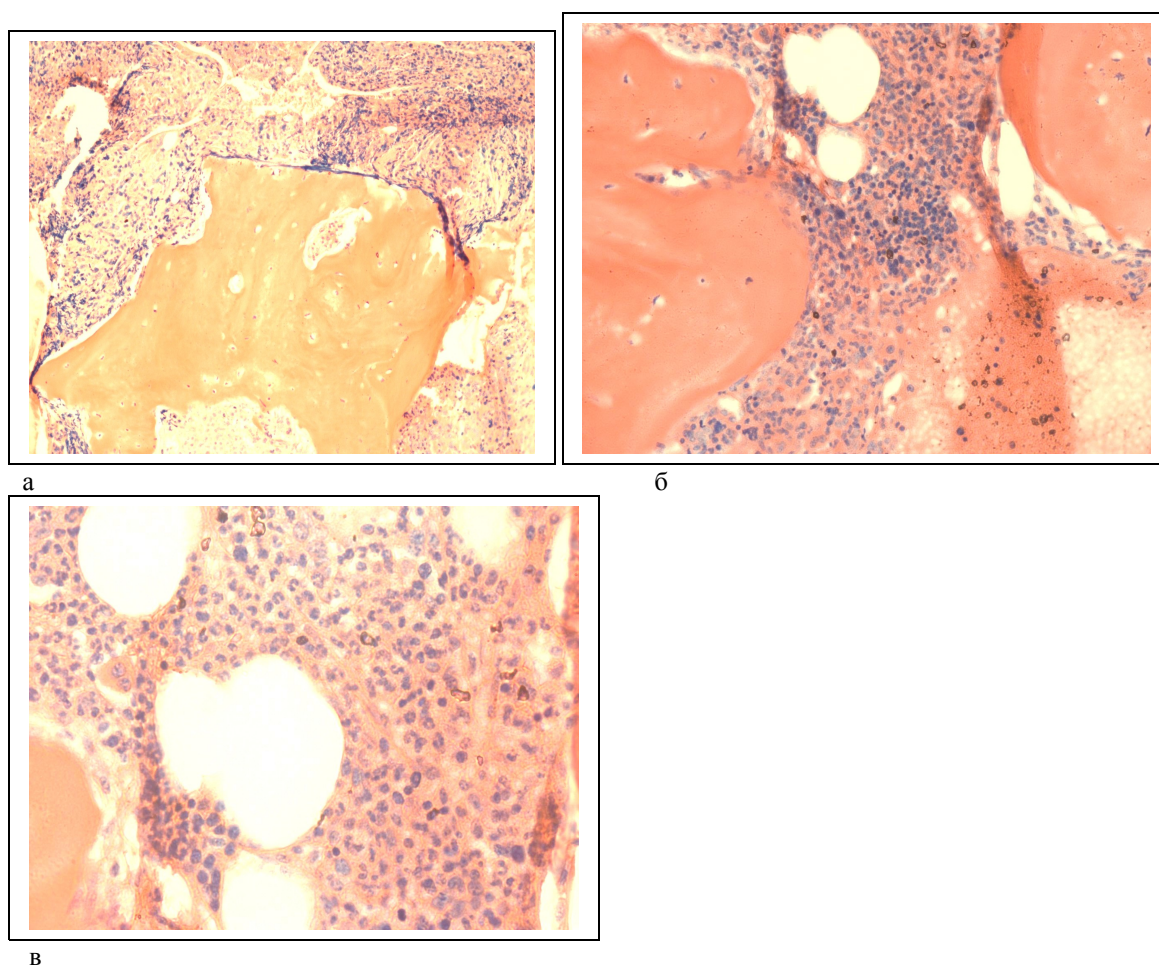


Рис. 3. Трепанобиопсия подвздошной кости от 11.05.2006 (окр. гематоксилин-эозин): а, б – фиброзная ткань с инфильтрацией плазмócитами (увеличение 100 и 200); в – фиброзная ткань с примесью плазмócитов, гранулоцитов и мегакариоцитов (увеличение 400)

На основании полученных клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентки были обнаружены признаки, характерные для несекретирующей множественной миеломы, а именно: в миелограмме - 44,6% плазматических клеток; в трепанобиоптате костного мозга - очаги скопления плазматических клеток; анемия и гиперкальциемия, высокий уровень $\beta 2$ микроглобулина в сыворотке крови; при иммуногистохимическом

исследовании опухолевых клеток – выраженная экспрессия CD138, CD38 и ЕМА; на рентгенограммах костей скелета – множественные очаги лизиса костной ткани, компрессионные переломы тел позвонков.

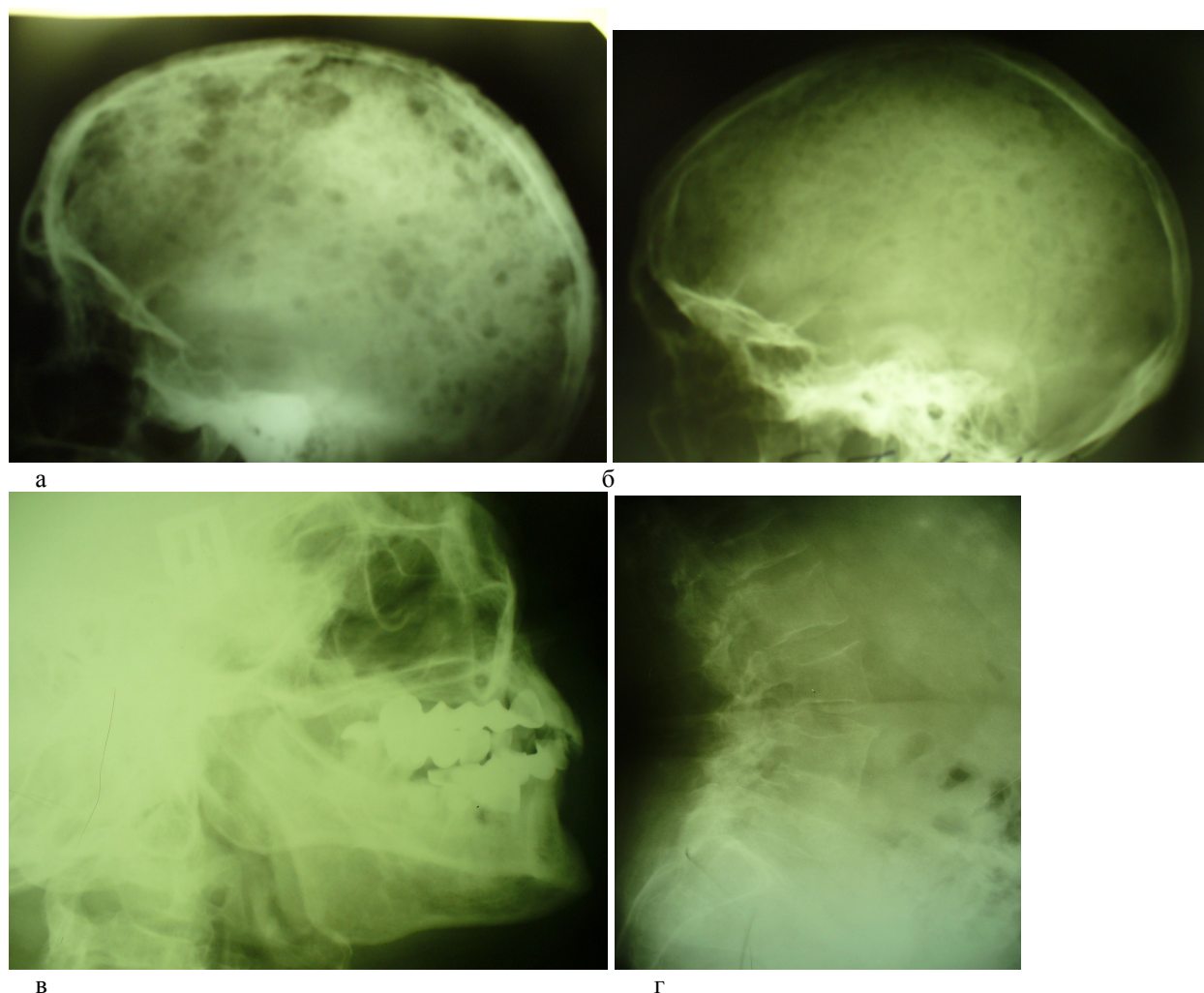


Рис. 4. Рентгенограммы костей скелета: а – множественные очаги деструкции костей черепа размерами от 2 мм до 22мм (от 05.2006); б – уменьшение размеров деструкций в костях черепа (05.2007); в – очаг деструкции в углу нижней челюсти (от 05.2006); компрессионные переломы тел I-го, III-го, V-го поясничных позвонков (от 05.2006).

Одновременно у больной наблюдались признаки, которые вполне укладывались в симптоматику первичного миелофиброза: лейкоэритробластоз, анемия, увеличение уровня сывороточной ЛДГ и спленомегалия; в миелограмме – омоложение нейтрофильного ростка до бластных клеток, базофилия и мегакариоцитоз, а в трепанобиоптате – мегакариоцитарная пролиферация и атипичные мегакариоциты, наличие ретикулинового и коллагенового фиброза; отсутствие критериев, характерных для истинной полицитемии, хронического

миелолейкоза (нет Ph-хромосомы и химерного гена BCR/ABL), миелодиспластического синдрома и других миелоидных неоплазий.

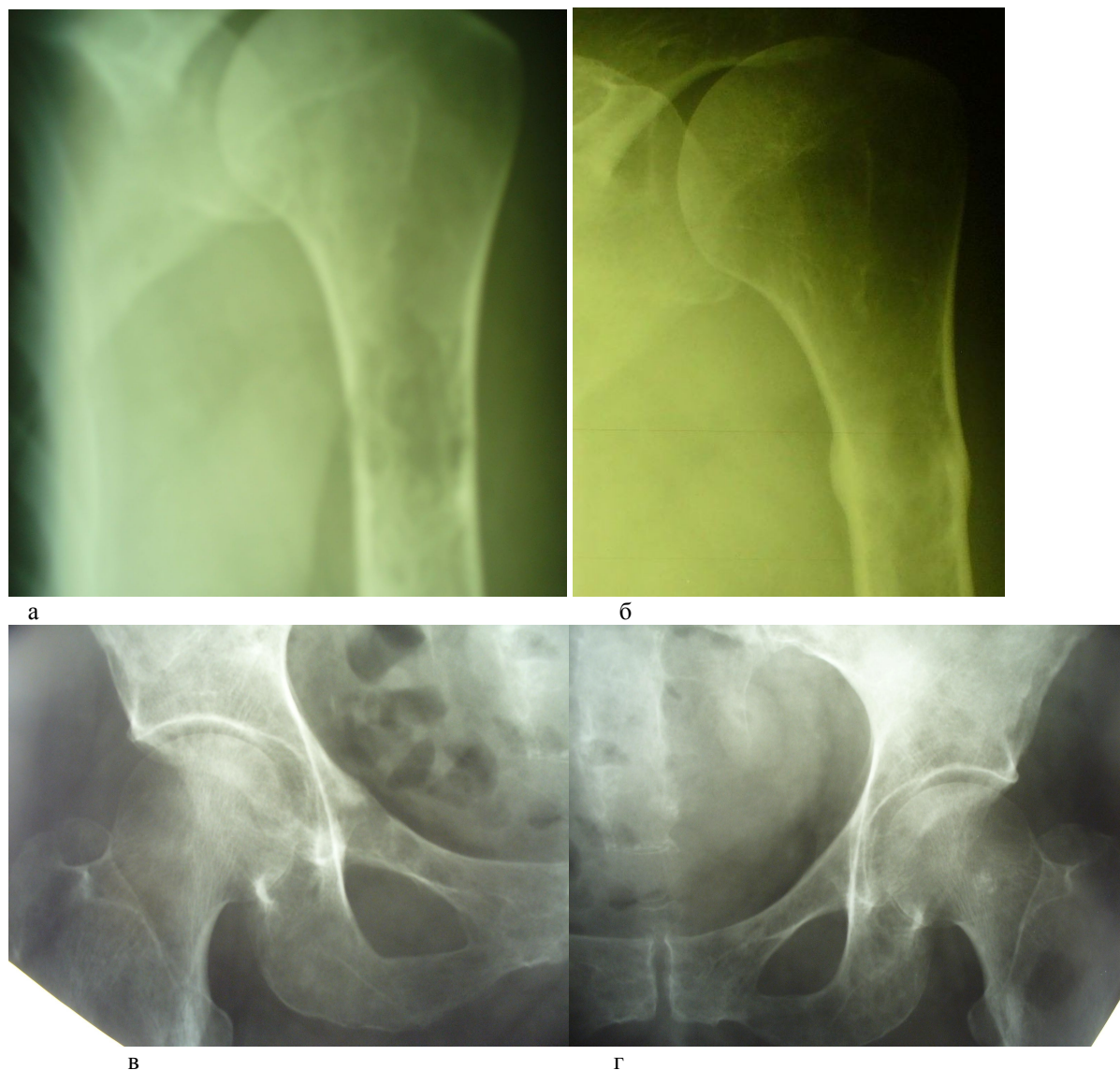


Рис. 5. Рентгенограммы костей скелета: а – очаг деструкции в области хирургической шейки левой плечевой кости (от 05.2006); б – консолидация очага деструкции плечевой кости (05.2007); в – правый тазобедренный сустав – очаг деструкции в области большого вертела, остеопороз (от 05.2006); г – левый тазобедренный сустав – очаги деструкции, остеопороз (от 05.2006).

Встал вопрос о лечении больной. Учитывая молодой возраст пациентки и установление симптоматической ММ, требующей незамедлительного лечения, была начата терапия по программе VAD (винкристин 0,4 мг и доксорубицин 9 мг/м² в сутки в виде круглосуточной инфузии, 1-4 сутки и дексаметазон по 40 мг в 1-4, 9-12 и 17-20 дни) в сочетании с ежемесячным введением золедроновой кислоты по 2 мг. При этом исходили из того, что программа VAD

содержит доксорубицин, что позволит одновременно воздействовать и на миелопролиферативное заболевание, т.е. на ПМФ [35, 36].

После 5 циклов программного лечения отмечалась отчетливая положительная динамика: купирован болевой синдром в костях скелета, сократились размеры селезенки (не определялась ни пальпаторно, ни при ультразвуковом исследовании), нормализовался уровень кальция в сыворотке крови. При исследовании пунктата костного мозга число плазматических клеток снизилось с 44,6% до 3,6%. Однако на всем протяжении лечения у больной сохранялась анемия (уровень гемоглобина 89 г/л), снижавшая качество жизни пациентки (слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности). К лечению был добавлен рекомбинантный эритропоэтин бета по 10.000 МЕ 3 раза в неделю. Противоопухолевая терапия по схеме VAD продолжена (еще 2 цикла). Через 11 недель (26.02.07) после начала терапии больная отметила явное улучшение самочувствия, исчезла слабость, полностью нормализовалась картина крови (табл. 1).

Для объективной оценки результатов лечения пациентки с несекретирующим вариантом множественной миеломы мы использовали данные пунктата грудины (0,9% плазматических клеток), трепанобиопсии подвздошной кости (плазмноклеточной инфильтрации не обнаружено), уровня кальция сыворотки крови (1,19 ммоль/л), гемограммы (отсутствие анемии – табл. 1), рентгенологического исследования костей скелета (отсутствие новых очагов деструкции в костях скелета, уменьшение размеров литических очагов в костях черепа (Рис. 4 б) и консолидация очага в плечевой кости – (Рис. 5 б). Все выявленные нами данные позволили установить полную клинико-гематологическую ремиссию ММ. Одновременно удалось достичь положительного ответа на лечение первичного миелофиброза (нормализация размеров селезенки и числа лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, а также тромбоцитов (табл. 1) и уровня ЛДГ в сыворотке крови, восстановление нейтрофильного ростка, отсутствие бластных клеток и базофилии по результатам исследования миелограммы).

В качестве поддерживающей терапии ММ использовали бортезомиб (по 1,3 мг/м² в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й дни в/в с 10-дневным перерывом) в сочетании с интерфероном альфа (ИНФ-α) по 3.000.000 МЕ 3 раза в неделю подкожно. Включение ИНФ-α в комплексную терапию было вызвано необходимостью дополнительного антипролиферативного действия на миелопролиферацию при ПМФ. Однако доза ИНФ-α в связи с плохой переносимостью (озноб, боли в мышцах, костях, лихорадка до 39,4°C) была снижена до 2.000.000 МЕ. Терапию интерфероном альфа и бортезомибом проводили в течение 3-х месяцев, в последующем пациентка получала лишь интерферон.

С февраля 2008 г. у больной появились признаки прогрессирования ПМФ: утомляемость, потливость, лихорадка до 38,2°C, увеличилась селезенка до +6 см из-под реберной дуги. Течение заболевания осложнилось острой правосторонней нижнедолевой пневмонией от 26.02.08. При очередном обследовании в периферической крови (27.03.08) обнаружена базофилия (24%) и тромбоцитоз ($1009 \times 10^9/\text{л}$). Выявленные изменения послужили основанием для назначения терапии по программе «5+2» (цитозар $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в день, 1-5 дни, доксорубицин по $45 \text{ мг}/\text{м}^2$, 1 и 2 дни). После завершения курса химиотерапии у больной нормализовалась температура тела, селезенка не пальпировалась. Однако показатели периферической крови (от 12.05.08) существенно не изменились: сохранялась базофилия, тромбоцитоз (табл. 1). Наряду с этим наблюдалась постцитостатическая цитопения, которая сохранялась на протяжении четырех недель. В последующем больная была переведена на терапию гидроксимочевинной (по 500 мг в сутки) в сочетании с малыми дозами интерфероном альфа (по 2.000.000 МЕ 3 раза в неделю). Стабильное состояние больной удалось поддерживать в течение 4-х месяцев.

С сентября 2008 г. у больной вновь появилась слабость, утомляемость, фебрильная температура (до 38,5°C), спленомегалия (+7 см из-под реберной дуги). При контрольном обследовании в периферической крови и костном мозге выявлено увеличение бластных клеток ($> 20\%$) (табл. 1 и 2), что позволило заподозрить фазу бластного криза первичного миелофиброза. При цитохимическом исследовании лейкозных клеток обнаружена положительная реакция на пероксидазу, что характерно для миелобластов.

Таблица 2

Показатели миелограммы от 30 сентября 2008

Миелокариоциты $8,0 \times 10^{12}/\text{л}$
Бласты – 21,2%.
Промиелоциты – 0,8%, миелоциты нейтрофильные – 0,8%, метамиелоциты нейтрофильные – 1,2%, палочкоядерные нейтрофилы – 1,2%, сегментоядерные нейтрофилы – 6%.
Всего нейтрофилов – 10,4%.
Эозинофлы – 2,4%
Базофилы – 7,2%
Лимфоциты – 8,4%
Моноциты – 1,2%
Плазмоциты – 0,4%
Эритроидные клетки – 34,4%
Мегакариоциты – 13,2%
РЭС – 1,6%.

Содержание миелокариоцитов, как видно из таблицы 2, составило $8,0 \times 10^{12}/\text{л}$. Учитывая гипоклеточность костного мозга, длительный период постцитостатической цитопении после предыдущего курса ХТ и высокий риск развития инфекционных осложнений, пациентке

проведено 2 курса терапии по программе «5+2» в редуцированных дозах (цитозар по 75мг/м² 2 раза в день с 1-го по 5-й дни, доксорубицин по 20 мг/м² 1-2-й дни). Это позволило уменьшить длительность цитостатической цитопении (21 день после первого и 19 дней после второго курса терапии). Состояние больной улучшилось: нормализовались температура тела и размеры селезенки, улучшились показатели гемограммы (табл. 1).

В декабре (25.12.08) больная выписана под наблюдение гематолога поликлиники. В качестве поддерживающей терапии пациентке рекомендован пуринол по 50 мг в сутки. В течение 3-х месяцев состояние больной сохранялось удовлетворительным. Однако в феврале 2009 года состояние пациентки снова резко ухудшилось, возник выраженный геморрагический синдром (желудочно-кишечное и носовое кровотечения). Больная была срочно госпитализирована в один из «дежурных» стационаров города, где проводилась гемокомпонентная и гемостатическая терапия. Однако желудочно-кишечное кровотечение остановить не удалось и, при явлениях нарастающей острой сердечно-сосудистой недостаточности, больная скончалась.

Продолжительность периода наблюдения за пациенткой с момента обращения в специализированный стационар до момента летального исхода составила 3 года 4 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с редкостью сочетания у одной больной одновременно двух заболеваний, характеризующихся поражением различных ростков кроветворения. Только тщательное обследование пациентки и наблюдение за ней в динамике позволило с уверенностью поставить диагноз множественной миеломы и первичного миелофиброза. У больной выявлены характерные признаки ММ – выраженная инфильтрация костного мозга опухолевыми плазматическими клетками (в миелограмме – 44,6%, в трепанобиоптате КМ – очаги скопления плазматических клеток), высокая экспрессия CD38, CD138 и ЕМА. Кроме того, у пациентки выявили гиперкальциемию и высокий уровень сывороточного β_2 микроглобулина в крови, анемию, а также множественные очаги деструкции костной ткани, компрессионные переломы тел позвонков на рентгенограммах костей скелета и МРТ позвоночника.

Наряду с этим у пациентки наблюдались признаки миелопролиферативного заболевания: спленомегалия, в периферической крови – лейкоцитоз со сдвигом до бластных элементов, базофилия, анемия и тромбоцитоз, в миелограмме – омоложение нейтрофильного ростка до бластных клеток, базофилия и мегакариоцитоз, в трепанобиоптате – ретикулиновый и коллагеновый фиброз, высокий уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Анализ

всех вышеизложенных признаков позволил нам заподозрить у этой пациентки сочетание двух заболеваний – множественной миеломы и первичного миелофиброза.

Терапия с применением программы «VAD» оказалась успешной как в отношении множественной миеломы, так и первичного миелофиброза. У больной удалось получить полную клинико-гематологическую ремиссию ММ. Однако признаки ПМФ после кратковременного улучшения стали прогрессировать. Такое течение свидетельствует в пользу именно двух различных заболеваний у одной пациентки. Известно, что при ММ могут быть проявления фиброза костного мозга. Однако в случае успешного лечения этого заболевания отмечается отчетливый регресс фиброза [32, 33, 34]. У наблюдаемой нами больной на фоне клинико-гематологической ремиссии ММ наблюдалось дальнейшее прогрессирование миелофиброза с последующей трансформацией в фазу бластного криза, что также более свойственно первичному миелофиброзу. Лечение по программе «5+2» привело лишь к кратковременному улучшению состояния больной и положительной динамике клинико-лабораторных показателей. По-видимому, можно было попытаться интенсифицировать химиотерапию и лечить ее как больную с острым лейкозом. Однако даже терапия по программе 5+2 осложнилась длительной цитопенией, поэтому интенсификация лечения не представлялась возможной из-за высокого риска развития осложнений, в частности, инфекционных и геморрагических. Использование редуцированных доз препаратов вновь позволило улучшить состояние пациентки и качество ее жизни.

Природа одновременного сочетания миелопролиферативного и лимфопролиферативного заболеваний у одной пациентки не ясна и требует дальнейшего изучения. Однако возможность параллельного течения двух онкогематологических заболеваний существует, о чем надо помнить. Выявив одновременно два заболевания, следует, в первую очередь, обратить внимание на их активность и показания к незамедлительному лечению. Целесообразнее использовать те программы терапии, которые включают цитостатические препараты, способные действовать на различные клоны опухолевых клеток. Именно такой подход был выбран нами, что, на наш взгляд, позволило продлить жизнь пациентке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Е. Миеломная болезнь// Руководство по гематологии: в 2 т. Т. 1/ Под ред. А.И. Воробьева. 2-е изд. перераб. и допол. М.: Медицина. - 1985. - С. 292-308.

2. Созин С.Е., Салогуб Г.Н. Случай развития острого мегакариобластного лейкоза (M7) у больной с клинической ремиссией множественной миеломы// Клиническая онкогематология. - 2008, №2. - С.141-144.
3. Vardiman J.M., Thiele Juergen, Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes// Blood. - 2009. Vol. 114, №5. - P. 937-951.
4. Palumbo A., Dringhen S., Zweegman S. et al. Secondary malignancies in elderly myeloma//Hematologica. - 2011 (13th International Myeloma Workshop). - Vol. 96. - S24 (Abstract).
5. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему// г. Алматы. - 2007. - 480 с.
6. [Takada M.](#), [Umeda M.](#), [Shikoshi K.](#), [Shirai T.](#) IgG lambda-type multiple myeloma associated with myelofibrosis accompanied by thrombocytosis// [Rinsho Ketsueki](#). - 1991. - Vol. 32, №9. - P. 1001-1005.
7. Morgan G., Durie B., San Miguel J. et al. Retrospective analysis of the long term safety of lenalidomide ± dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: analysis of pooled data and incidence rates of second primary malignancy// Hematologica. - 2011 (13th International Myeloma Workshop). - Vol. 96. - S24 (Abstract).
8. Attal M., Olivier P., Cances Lauwers V. et al. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: analysis of secondary malignancies within the IFM 2005-02 trial// Hematologica. - 2011 (13th International Myeloma Workshop). - Vol. 96. - S23 (Abstract)].
9. Massa F.S., Rolón J.M., Pavlovsky S. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in a patient with relapsed Hodgkin's lymphoma who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation// Hematology. - 2007. - Vol.12, №6. - P.487-488.
10. [Jimenez-Zepeda V.H.](#), [Dominguez-Martinez V.J.](#) Plasma cell leukemia: a highly aggressive monoclonal gammopathy with a very poor prognosis// Int J Hematol. - 2009. - Vol. 89, №3. - P.259-268.
11. [Jimenez-Zepeda V.H.](#), [Dominguez-Martinez V.J.](#) Plasma cell leukemia: a rare condition// Ann Hematol. - 2006. - Vol. 85, №4. - P.263-267.
12. [Kato M.](#), [Umeda M.](#), [Kosuge T.](#) et al. Idiopathic myelofibrosis transformed to acute myelomonocytic leukemia associated with non-Hodgkin's lymphoma// [Rinsho Ketsueki](#). - 1994. - Vol. 35, №6. - P.581-587.
13. Nakase K., Hasegawa M., Susuki Y. et al. Myelofibrosis complicated by T-cell lymphoma followed by leukemic transformat// Rinsho Ketsueki. - 1995. - Vol. 36, №11. - P.1284-1288.

14. [Dührsen U.](#), [Uppenkamp M.](#), [Meusers P.](#) et al. Frequent association of idiopathic myelofibrosis with plasma cell dyscrasias// [Blut](#). - 1988. - Vol.56, №3. - P.97-102.
15. Kawauchi K., Mori H., Sugiyama H. et al. Multiple myeloma with coexistent myelofibrosis: Improvement of myelofibrosis following recovery from multiple myeloma after treatment with melphalan and prednisolon// Jpn. J. Med. - 1991. - Vol. 30, №5. - P. 483-486.
16. Kikukawa M., [Umahara T.](#), [Kikawada M.](#) et al. [Peripheral T-cell lymphoma presenting as myelofibrosis with the expression of basic fibroblast growth factor](#)//[Geriatr Gerontol Int](#). - 2009. - Vol. 9, №4. - P.395-398.
17. [Vandermolen L.](#), [Rice L.](#), [Lynch E.C.](#) Plasma cell dyscrasia with marrow fibrosis. Clinicopathologic syndrome// [Am. J. Med](#). - 1985. - Vol.79, №3. - P.297-302.
18. Itoh K., Kashimura T., Kobayashi Y. et al. Atypical chronic myeloid leukemia presenting with trilineage dysplasia and IgG (lambda) type monoclonal gammopathy// Rinsho Ketsueki. - 1999. - Vol. 40. - P. 129-134.
19. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома// Гематология: Новейший справочник/ под общ. ред. К.М. Абдулкадырова. М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, - 2004. - С.593-665.
20. Kubota Y., Waki M. Long-term remission of non-Hodgkin lymphoma secondary to the treatment for essential thrombocythemia// Rinsho Ketsueki. - 2009. - Vol. 50, №3. - P. 197-202.
21. Dimopoulos M., Kyle R., Fermand J. et al. Guidelines for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3// Blood. - 2011. - www.bloodjournal.org [at HOUSTON ACADEMY OF MEDICINE on February 3, 2011].
22. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома// Клиническая онкогематология: Руководство для врачей/ под ред. М.А. Волковой. - М.: «Медицина», - 2007. - С. 847-873.
23. Бессмельцев С.С. Хронический идиопатический миелофиброз// Гематология: Новейший справочник/ под общ. ред. К.М. Абдулкадырова. М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, - 2004. - С.556-571.
24. Демидова А.В. Хронический идиопатический миелофиброз// Клиническая онкогематология: Руководство для врачей/ под ред. М.А. Волковой. – М.: «Медицина», -2007. - С. 616-630.
25. [Colagrande M.](#), [Di Ianni M.](#), [Coletti G.](#) et al. Toxic epidermal necrolysis in a patient with primary myelofibrosis receiving. thalidomide therapy// [Int. J. Hematol](#). - 2009. - Vol.89, №1. - P.76-79.

26. [Zhang Y.](#), [Li L.](#), [Nie L.](#) et al. Clinical study on relationship between JAK2 V617F mutation and chronic myeloproliferative disorders// Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. - 2008. - Vol.29, №2. - P.105-109.
27. Mesa R. A., Verstovsek S., Cervantes F.. et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT)// Leuk Res. - 2007. - Vol.31, №6. - P.737-740.
28. Abildgaard N., [Bendix-Hansen K.](#), [Kristensen J.E.](#) et al. Bone marrow fibrosis and disease activity in multiple myeloma monitored by the aminoterminal propeptide of procollagen III in serum// [Br J Haematol](#). - 1997. - Vol. 99, №3. - P.641-648.
29. Subramanian R., Basu D., Dutta T.K. Significance of bone marrow fibrosis in multiple myeloma// Pathology.- 2007. - Vol.39, №5. - P.512-515.
30. Vedrine L., Boucher E., Samson T. et al. Mieloid pseudo-splenomegaly in patient with a myeloma// Press Med. - 2002. - Vol. 31. - P. 1846-1848.
31. Stevenson J.P., [Schwartz R.](#), [Schuster S.J.](#) Analysis of clonality using X-linked polymorphisms in a patient with multiple myeloma and myelofibrosis// [Am. J. Hematol](#). - 1998. - Vol.59, №1. - P.79-82.
32. [de la Serna J.](#), [Bornstein R.](#), [Lahuerta-Palacios J.J.](#) The use of an expanded circulating hematopoietic progenitor cell pool associated with bone marrow fibrosis for the support of autologous transplantation in IgD multiple myeloma// [Bone Marrow Transplant](#). - 1997. - Vol.19, №10. - P.1033-1036.
33. [Kanoh T.](#), [Okuma M.](#) IgD (lambda) multiple myeloma associated with myelofibrosis: an isolated case of nuclear physicist// [Rinsho Ketsueki](#). - 1996. - Vol.37, №3. - P.244-248.
34. [Mc Cluggage W.G.](#), [Jones F.G.](#), [Hull D.](#) et al. Sclerosing IgA multiple myeloma// [Acta Haematol](#). - 1995. - Vol.94, №2. - P.98-101.
35. [Murayama T.](#), [Matsui T.](#), [Hayashi Y.](#), et al. Plasma cell leukemia with myelofibrosis// [Ann Hematol](#). - 1994. - Vol. 69, №3. - P. 151-152.
36. Абдулкадыров К.М. Хронический идиопатический миелофиброз// Клиническая гематология: Справочник/ Под ред. К.М. Абдулкадырова. СПб: Питер, - 2006. - С.181-186.