

СОЧЕТАНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И ХРОНИЧЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО МИЕЛОФИБРОЗА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.А. Романенко, С.С. Бессмельцев, В.И. Ругаль,
Н.А. Потихонова, М.Н. Зенина, К.М. Абдулкадыров

ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Санкт-Петербург

Контакты: Николай Александрович Романенко

В статье представлено описание больной с одновременно развившимися двумя гемобластозами лимфоидной и миелоидной направленности. Диагнозы множественной миеломы (ММ) и хронического идиопатического миелофиброза (ХИМФ) подтверждены данными гемограммы, миелограммы, трепанобиопсии, иммуногистохимического, цитогенетического, биохимического и рентгенологического исследований. Семь курсов терапии по программе VAD и 11-недельное лечение рекомбинантным эритропоэтином-β с последующими курсами поддерживающей терапии бортезомибом и реафероном позволили добиться полной клинико-гематологической ремиссии ММ. Однако прогрессирование ХИМФ завершилось развитием острого миелоидного лейкоза. Пациентке проведено 3 курса терапии по программе 5+2, что позволило добиться замедления и стабилизации состояния.

Ключевые слова: множественная миелома, хронический идиопатический миелофиброз, гемобласты, рекомбинантный эритропоэтин, деструкции костей, плазматические клетки

COMBINATION OF MULTIPLE MYELOMA AND CHRONIC IDIOPATHIC MYELOFIBROSIS: A CASE REPORT

N.A. Romanenko, S.S. Bessmeltsev, V.I. Rugal, N.A. Potichonova, M.N. Zenina, K.M. Abdulkadirov
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St-Petersburg

Case report of a patient with simultaneously developed lymphoid and myeloid hemoblastosis is presented. Diagnosis of multiple myeloma and chronic idiopathic myelofibrosis are confirmed by complete blood count, myelogram, trephine biopsy, immunohistochemical, cytogenetic, biochemical and radiological examination. Complete remission of multiple myeloma was achieved after 7 courses «VAD» and 11-weeks treatment with recombinant erythropoietin beta with subsequent maintenance therapy courses of bortezomib and reafteron. However, chronic idiopathic myelofibrosis was progressed to acute myeloid leukemia. Disease stabilization was achieved with 3 therapy courses «5+2».

Key words: multiple myeloma, chronic idiopathic myelofibrosis, hemoblastosis, recombinant erythropoietin, bone destruction, plasmatic cells

В последние годы отмечается тенденция к повышению частоты трансформации одного опухолевого заболевания крови в другое, как правило, имеющее более злокачественное течение и рефрактерность к терапии. Например, хронический идиопатический миелофиброз (ХИМФ) трансформируется в острый миелоидный лейкоз, множественная миелома (ММ) — в плазмоклеточный лейкоз, неходжкинская лимфома маргинальной зоны — в острый лимфобластный лейкоз [1,2]. Эти трансформации чаще являются следствием предшествующего лечения алкилирующими препаратами или блокаторами топоизомеразы II и, как правило, возникают в пределах одного кроветворного ростка. Случаи, когда у одного пациента имеет место параллельное течение двух опухолевых про-

цессов, возникших из различных ростков кроветворения (лимфоидного и миелоидного), встречаются крайне редко [3]. Интересен также тот факт, что от момента манифестации одного заболевания до выявления второго может проходить несколько лет [4]. Такие сочетания всегда вызывают особый интерес и спор у специалистов [5–7].

ММ, относящаяся к лимфопролиферативным заболеваниям, встречается с частотой от 0,1 до 6 случаев на 100 000 населения [8, 9]. ММ преимущественно болеют лица пожилого возраста, медиана заболеваемости составляет 68 лет [9]. Основными диагностическими критериями ММ считаются:

1) увеличение опухолевых плазматических клеток в костном мозге > 10%;

2) наличие патологического моноклонального иммуноглобулина (парапротеин) в сыворотке крови (IgG >30 г/л, IgA >20 г/л) и обнаружение в моче белка Бенс-Джонса >1 г/сут;

3) выявление нарушений функций органов или систем, связанных с миеломой, так называемый CRAB (наличие одного признака или более): Calcium — гиперкальциемия (содержание кальция в сыворотке крови >2,75 ммоль/л), Renal insufficiency — почечная недостаточность (уровень креатинина >0,173 ммоль/л), Anaemia — анемия (уровень гемоглобина <100 г/л), Bone lesions — обнаружение генерализованного остеопороза, очагов деструкции костной ткани, патологических переломов при рентгенологическом обследовании [8—12].

Следует отметить, что при несекретирующем варианте ММ, встречающемся в 1—4% случаев [9, 10], достоверным будет считаться диагноз при наличии в миелограмме > 30% плазматических клеток и органных повреждений.

Одной из важных особенностей ММ является очаговость поражения костной ткани, что важно помнить при диагностике заболевания, когда исследуется костномозговой пунктат, так как иногда можно получить заключение миелограммы о том, что данный участок костного мозга либо соответствует норме, либо характеризуется незначительным повышением плазматических клеток. В связи с этим на этапе диагностики при ММ проводятся не только стерильные пункции (билатерально) и изучение моноклонального парапротеина, но и трепанобиопсия и исследование функций органов (CRAB). Необходимо также оценить иммунофенотип плазматических клеток (CD38+, CD138+, CD28+, CD44+, CD56+, CD58+, clg) [9].

Сублейкемический миелофиброз (ХИМФ) — одно из хронических миелопролиферативных заболеваний, уже в дебюте которого наблюдается выраженный фиброз костного мозга [13]. Выявляется чаще у пожилых пациентов старше 60 лет. Заболеваемость составляет 0,3—1,5 на 100 000 населения в год [14]. Клинико-диагностические критерии данного заболевания, предложенные Polycythemia vera study group (PVSG, США), следующие [14—16]:

- спленомегалия и/или гепатомегалия;
- миелофиброз, занимающий > 1/3 гистологического препарата, который выявляется при трепанобиопсии подвздошной кости. При морфологическом исследовании пунктата костного мозга часто наблюдаются снижение миелокариоцитов и омоложение нейтрофильного ростка вплоть до бластных элементов. Кроме того, отмечаются базофилия, повышенное содержание аномальных мегакариоцитов;

- лейкоэритробластическая картина периферической крови. В периферической крови наблюдается лейкоцитоз со сдвигом до промиелоцитов, иногда базофилия. Анемия различной степени выраженности с каплевидными эритроцитами. Часто имеет место тромбоцитоз;
- отсутствие увеличения массы циркулирующих эритроцитов;
- отсутствие Ph-хромосомы при цитогенетическом исследовании, патогномоничной для хронического миелолейкоза, и выявление гена *JAK2V617F* [17, 18].

В практической деятельности врач-гематолог может наблюдать у 10—30% больных ММ фиброз костной ткани [19, 20], сопровождающийся спленомегалией, характерной в большей мере для ХИМФ, а не для ММ [21]. Однако в таком случае миелофиброз является вторичным по отношению к ММ [21] и развивается в результате стимуляции цитокинов, которые продуцируются плазматическими клетками [22]. При склерозирующей форме ММ клиническая картина может напоминать не только ММ, но и идиопатический миелофиброз. Таким образом, при положительном ответе на лечение ММ наблюдается и улучшение течения фиброза [23—25]. В литературе крайне редко встречаются описания сочетания ММ и ХИМФ, которые диагностированы одновременно и не были результатом трансформации одного заболевания в другое вследствие проведения цитостатической терапии [3, 26]. Для иллюстрации вышеизложенного приводим описание клинического случая, наблюдаемого нами в 2005—2009 гг.

Больная ПНВ, 54 лет, в декабре 2005 г. обратилась с жалобами на быструю утомляемость, слабость, боли в позвоночнике.

Из анамнеза выяснено, что у пациентки с сентября 2005 г. появились боли в позвоночнике. На рентгенограммах позвоночника выявлялся остеопороз. Больной провели курс мануальной терапии, после которого отмечалось усиление болей. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами также не дало положительного эффекта. В декабре 2005 г. в клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз с увеличением числа бластных элементов до 5%, что привело к госпитализации в гематологический стационар Санкт-Петербурга.

При объективном обследовании обнаружена спленомегалия: селезенка умеренной плотности, край ее пальпировался на 2 см ниже реберной дуги. Печень и лимфатические узлы не были увеличены. При ультразвуковом обследовании также наблюдалась умеренная спленомегалия (128 × 61 мм). На рентгенограмме (рис. 1, а) и магнитно-резонансной томограмме (рис. 1, б) пояснично-крест-

цового отдела позвоночника в декабре 2005 г. выявлены компрессионные переломы тел XI грудного, I и V поясничных позвонков. В клиническом анализе крови (12.12.2005 г.): гемоглобин — 118 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^{12}/л$; лейкоциты $18,9 \times 10^9/л$; лейкоцитарная формула: бластные клетки — 4%, промиелоциты — 0,5%, миелоциты — 6%, метамиелоциты — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 15%, сегментоядерные нейтрофилы — 37%, эозинофилы — 3%, базофилы — 13%, лимфоциты — 18,5%, моноциты — 1%; тромбоциты $666,4 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 17 мм/ч. При морфологическом исследовании стернального пункта (12.12.2005 г.) установлено, что костный мозг гипоклеточный (число миелокариоцитов $20,5 \times 10^9/л$). Отмечались усиление пролиферации нейтрофилов со сдвигом до миелобластов — 5,6%, базофилия — 7,4% (рис. 2, а). Мегакариоцитарный росток расширен, визуализировались большие скопления тромбоцитов, а также плазмоклеточная реакция (3,2%). Других исследований не проводилось. На основании полученных данных был установлен диагноз хронического миелолейкоза. Больная в течение 2 мес получала гидроксимочевину по 1000 мг в день.

Эффекта от терапии не наблюдалось, а состояние больной прогрессивно ухудшалось, в мае 2006 г. она обратилась в гематологическую клинику Российского НИИ гематологии и трансфузиологии с жалобами на интенсивные боли в ребрах, позвоночнике, плечевых и тазовых костях, головную боль, потливость, слабость, снижение массы тела, уменьшение роста. При осмотре было выявлено укорочение роста больной на 7 см, при пальпации свода черепа определялись дефекты костей от 0,5 до 1,5 см в диаметре, а также умеренная спленомегалия (+2 см) и гепатомегалия (+1 см). В гемограмме (22.05.2006 г.) отмечались анемия (уровень гемоглобина — 100 г/л, число эритроцитов $3,5 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоз ($14 \times 10^9/л$); формула: миелобласты — 1%, промиелоциты — 1%, миелоциты — 16%, метамиелоциты — 13%, палочкоядерные нейтрофилы — 6%, сегментоядерные нейтрофилы — 38%, эозинофилы — 2%, базофилы — 6%, лимфоциты — 16%, моноциты — 1%; тромбоциты $303 \times 10^9/л$, СОЭ — 28 мм/ч.

При морфологическом исследовании стернального пунк-

тата (25.05.2006 г.) выявлено: содержание миелокариоцитов $68 \times 10^9/л$, мегакариоцитов 18—20 в препарате, интенсивно отделяющих пластинки. Содержание костного мозга было следующим: общее число клеток нейтрофильного ряда — 40,4% (миелобласты — 1,6%, промиелоциты — 0,8%, миелоциты нейтрофильные — 3,2%, метамиелоциты нейтрофильные — 8,8%, палочкоядерные нейтрофилы — 10%, сегментоядерные нейтрофилы — 15,2%), эозинофилы — 1,6%, базофилы — 2,8%, лимфоциты — 6,2%, моноциты — 0%, плазматические клетки — 44,6%, эритроидные клетки — 2,8%. На основании полученных данных было установлено, что костный мозг нормоклеточный, имела место умеренная базофилия. Мегакариоцитарный росток расширен, определялось огромное скопление тромбоцитов. Наблюдалась плазмоклеточная инфильтрация до 44,6% (рис 2, б).

Гистологическое исследование трепанобиоптата (11.05.2006) из крыла подвздошной кости позволило выявить, что клеточность костного мозга повышена за счет пролиферации клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. Гранулоцитопозз сохранен, созревание не нарушено, отмечалось увеличение числа промежуточных форм. Имело место выраженное увеличение числа эозинофильных лейкоцитов. Количество мегакариоцитов было значительно выше нормы, и они образовывали

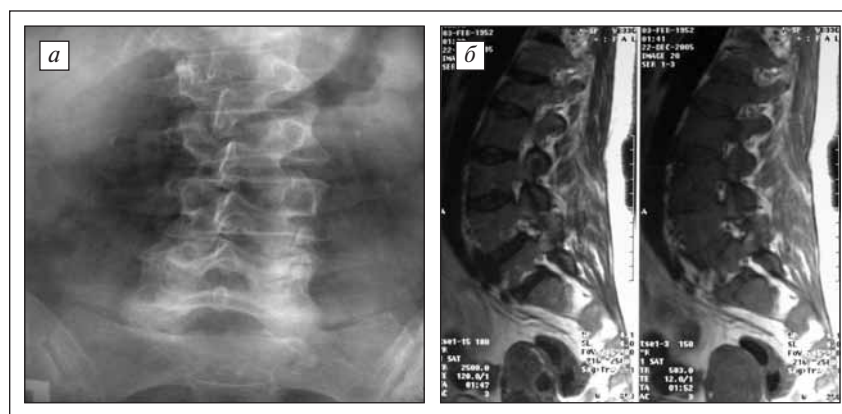


Рис. 1. Рентгенограмма (а) и магнитно-резонансная томограмма (б) поясничного отдела позвоночника — компрессионные переломы тел позвонков L1, L3, L5

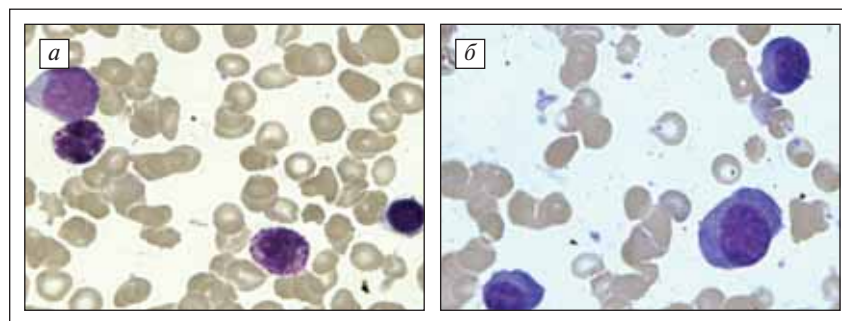


Рис. 2. Костный мозг (окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$): а — миелобласт, базофилы; б — плазмоциты разной степени зрелости

кластеры. Мегакариоциты имели в основном мелкие и средние размеры с 1 или 2 небольшими округлыми ядрами. Эритропоэз сужен, нормобластический. Около 1/3 площади среза занимали очаги, состоящие из плазматических клеток среднего размера. Среди них встречались 2-ядерные формы, а также немногочисленные плазмобласты. Небольшие группы плазматических клеток располагались также в интерстициях. Имелись участки с картиной остеомиелофиброза (рис. 3, а и б). Окраска солями серебра по Гордену позволила выявить диффузный ретикулиновый фиброз до 50% от площади. При иммуногистохимическом исследовании наблюдалось наличие изменений, соответствующих плазмноклеточной миеломе, что подтверждалось позитивной экспрессией CD138 и ЕМА.

Цитогенетическое исследование кариотипа костного мозга не выявило Ph-хромосому и другие аномалии (46XX, нормальный кариотип в 20 митозах). Также не были обнаружены при помощи полимеразной цепной реакции транскрипт t(9;22) BCR/ABL, патогномичный для хронического миелолейкоза, и ген JAK2V617F тирозинкиназы, встречающийся у 50% больных ХИМФ [17, 18]. Однако в сыворотке крови была выявлена гиперкальциемия (ионизированный Ca^{2+} составлял 1,55 ммоль/л при норме до 1,2 ммоль/л). Не наблюдалось существенных изменений фракций белка крови (общий белок — 80,5 г/л; фракции: альбумины — 51,4, глобулины: α_1 — 4, α_2 — 7,3, β — 16,5, γ — 20,5%; М-компонент отсутствовал) и иммуноглобулинов (IgG — 20,39, IgA — 5,74, IgM — 1,93 г/л). β_2 -Микроглобулин в сыворотке крови был повышен и составлял 4,54 мкг/мл (в норме 1—3). Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов — 25%, $K=0,38$. При исследовании анализа мочи также значительных отклонений от нормы не зафиксировано: белок составлял 0,35 г/л, белок Бенс-Джонса не обнаружен.

На рентгенограмме черепа (рис. 4, а) выявлены множественные очаги деструкции костной ткани различных размеров (от 2 до 21 мм); на рентгенограмме левой плечевой кости опреде-

лялся участок деструкции костной ткани в области хирургической шейки (рис. 4, б); на рентгенограмме пояснично-крестцового отдела позвоночного столба в боковой проекции обнаружены компрессионные переломы тел I, III и V поясничных позвонков (рис. 4, в). На рентгеновских снимках тазобедренных суставов выявлялись выраженный остеопороз, очаги деструкции в большом вертеле правой бедренной кости (рис. 4, г), в подвздошных костях (рис. 4, г и д).

Таким образом, на основании опухолевой инфильтрации костного мозга из грудины (44,6% плазматических клеток) и в трепанобиоптате из подвздошной кости, позитивной экспрессии CD138 и ЕМА по результатам иммуногистохимии, множественных очагов деструкции костей и компрессионных переломов позвонков, выявленных при рентгенологическом обследовании костей скелета, гиперкальциемии, повышения β_2 -микроглобулина, у пациентки была диагностирована ММ, несекретирующий вариант. В то же время у больной было выявлено: спленомегалия (+2 см из-под реберной дуги), в гемограмме (декабрь 2005 г.) — лейкоцитоз ($18,9 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом до бластных элементов, базофилия (13%), анемия с каплевидными эритроцитами и тромбоцитоз, в миелограмме (12.12.2005 г.) — омоложение нейтрофильного роста (бласты 5,6%), базофилия (7,4%) и мегакарицитоз, в трепанобиоптате (11.05.2006 г.) — ретикулиновый и коллагеновый фиброз, цитогенетически — отсутствие Ph-хромосомы, что позволило диагностировать у пациентки второе заболевание — ХИМФ.

При выборе химиотерапевтического лечения учитывалось, чтобы химиопрепараты могли действовать на миелоидный и лимфоидный клоны опухолевых клеток. В связи с этим было решено проводить терапию по программе VAD (винкристин 0,4 мг и доксорубин 15 мг/сут в виде круглосуточной инфузии на дозаторе в 1—4-е сутки, дексаметазон по 40 мг в 1—4-й дни). Данная программа широко используется для лечения ММ. В то же время благодаря наличию антрациклинового антибиотика она может

применяться и при миелопролиферативных заболеваниях [26, 27]. Кроме того, в связи с выраженностью болевого синдрома и наличие множественных очагов деструкции костей и гиперкальциемии (ионизированный Ca^{2+} 1,55 ммоль/л) пациентке ежемесячно вводилась золедроновая кислота по 2 мг. После 5 курсов программного лечения отмечалась положительная динамика: купирован болевой синдром в костях, уменьшилась се-

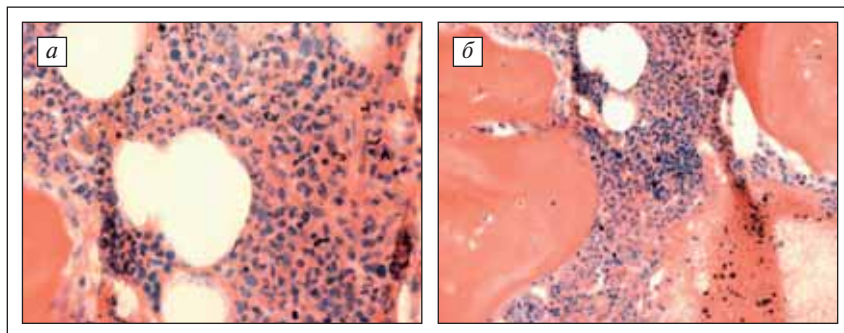


Рис. 3. Трепанобиопсия подвздошной кости (окрашивание гематоксилином и эозином):

а — фиброзная ткань с инфильтрацией плазмоцитов ($\times 100$); б — фиброзная ткань с примесью плазмоцитов, гранулоцитов и мегакариоцитов ($\times 400$)

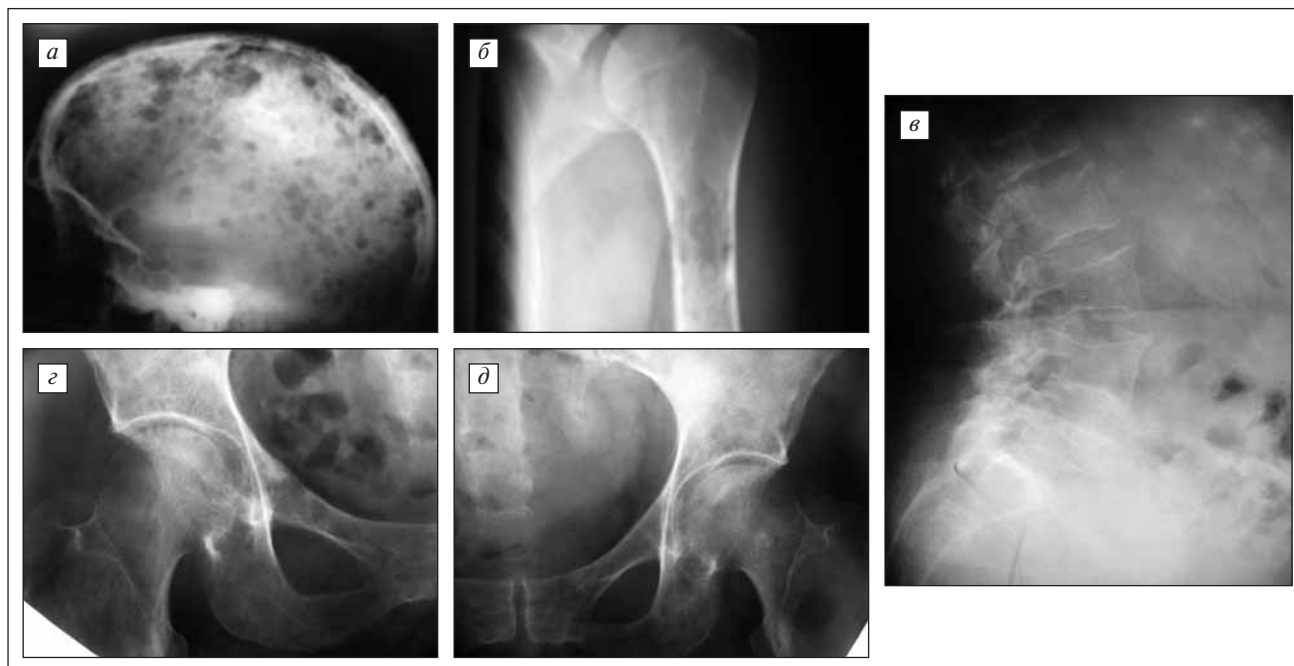


Рис. 4. Рентгенограммы костей скелета: а — множественные очаги деструкции костей черепа размерами от 2 до 22 мм; б — очаг деструкции в области хирургической шейки левой плечевой кости; в — компрессионные переломы тел I, III, V поясничных позвонков; г — правый тазобедренный сустав — очаг деструкции в области большого вертела, остеопороз; д — левый тазобедренный сустав — очаги деструкции, остеопороз

лезенка (при пальпации не определялась), снизился уровень ионизированного кальция в крови до 1,19 ммоль/л (норма 1—1,2), а в миелограмме существенно уменьшилось число плазматических клеток (с 44,6 до 3,6%). Однако у больной сохранялись жалобы на слабость, повышенную утомляемость, в гемограмме наблюдались признаки анемии с уровнем гемоглобина 89 г/л, при этом уровни сывороточного железа и ферритина были в пределах нормы и составляли 11,9 мкмоль/л (норма 9—31,3) и 127,2 мкг/л (норма 22—310) соответственно, в то время как содержание сывороточного эритропоэтина было существенно повышено — 536 нмоль/л (норма 2,6—34). Для коррекции анемии пациентке был проведен курс рекомбинантным эритропоэтином-β (рекормон) по 10 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно в комплексе с курсом консолидирующей терапии (2 курса VAD). На фоне лечения эритропоэтином-β у больной через 11 нед полностью купировались симптомы анемии и повысились показатели красной крови (табл. 1).

При оценке результатов лечения мы использовали данные пунктата грудины (0,9% плазматических клеток), трепано-биопсии подвздошной кости

(плазмноклеточной инфильтрации не обнаружено), кальция сыворотки крови (1,19 ммоль/л), гемограммы (отсутствие анемии), рентгенологического исследования (новых очагов деструкции не выявлено, в плечевой кости — консолидация очага). Полученные данные позволили установить клинко-гематологическую ремиссию ММ и отметить положительную динамику ХИМФ (уменьшение размеров селезенки, нормализация числа лейкоцитов и тромбоцитов, формулы лейкоцитов). Поэтому в качестве поддерживающей терапии ММ использовали бортезомиб (по 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни

Таблица 1. Динамика гемограммы у больной на фоне лечения химиопрепаратами и эритропоэтином-β

Показатель	Дата выполнения гемограммы	
	24.11.2006 г. (до терапии)	09.02.2007 г. (через 11 нед)
Гемоглобин, г/л	89	123
Эритроциты, × 10 ¹² /л	2,85	3,79
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	141	177
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	3	3,5
Формула:		
палочкоядерные нейтрофилы, %	7	7
сегментоядерные нейтрофилы, %	66	47
эозинофилы, %	1	1
базофилы, %	0	0
лимфоциты, %	18	38
моноциты, %	8	7
СОЭ, мм/ч	10	11

внутривенно — в/в) с интерфероном- α (реаферон по 2 000 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно). Цель терапии интерфероном- α — антипролиферативное действие на опухолевые клетки ХИМФ [13]. Однако доза интерферона- α была редуцирована с 3 000 000 до 2 000 000 МЕ из-за плохой его переносимости пациенткой (озноб, боли в мышцах, костях, лихорадка до 39,4°C). Данный вид терапии проводился в течение 3 мес.

С февраля 2008 г. (через 5 мес после последнего курса VAD) у больной появились признаки прогрессирования ХИМФ: утомляемость, потливость, лихорадка до 38,2°C, увеличилась селезенка до +6 см из-под реберной дуги, возникла правосторонняя нижнедолевая пневмония (26.02.2008 г.); в гемограмме (27.03.2008 г.) наблюдались базофилия (24%), повышение тромбоцитов ($1009 \times 10^9/\text{л}$). Такое развитие событий потребовало проведения более интенсивного курса терапии по программе 5+2 (цитозар по 100 мг 2 раза в день с 1-го по 5-й дни, доксорубицин по 60 мг в 1—2-й дни), после которого у пациентки на протяжении 4 нед наблюдалась постцитостатическая цитопения. После проведения курса терапии у больной нормализовалась температура тела, сократилась селезенка (не пальпировалась), хотя показатели гемограммы существенно не изменились (табл. 2). С учетом улучшения общего состояния, длительного периода постцитостатической цитопении и риска развития

септических осложнений больной амбулаторно проводили лечение гидреа (по 500 мг/сут) и интерфероном- α (по 2 000 000 МЕ 3 раза в неделю). В результате проведения назначенной терапии удалось избежать прогрессирования болезни в течение 4 мес. Однако с сентября 2008 г. у больной вновь появились слабость, утомляемость, фебрильная температура (до 38,5°C), спленомегалия (+7 см из-под реберной дуги). При контрольном обследовании в гемограмме и миелограмме выявлен бластоз > 20% (табл. 2 и 3), что позволило установить трансформацию ХИМФ в острый миелоидный лейкоз, подтвержденный результатами цитохимического исследования. Пациентке было проведено в стационаре 2 курса терапии по программе 5+2 в редуцированных дозах (цитозар по 100 мг 2 раза в день с 1-го по 5-й дни, доксорубицин по 30 мг в 1—2-й дни) из-за гипоклеточности костного мозга, высокого риска длительного течения постцитостатической цитопении и опасности развития инфекционных осложнений. После проведенных курсов терапии у больной отмечалось клиническое улучшение: нормализовалась температура тела, селезенка пальпаторно не выявлялась, улучшились показатели гемограммы (см. табл. 2). В декабре (25.12.2008 г.) больная выписана под наблюдение гематолога поликлиники. В качестве поддерживающей терапии пациентке был рекомендован пуринол по 50 мг/сут.

Таблица 2. Показатели гемограммы пациентки в процессе прогрессирования и последующей трансформации ХИМФ в острый миелоидный лейкоз

Показатель	Дата выполнения гемограммы				
	27.03.2008 г.	12.05.2008 г.	30.09.2008 г.	16.10.2008 г.	25.12.2008 г.
Гемоглобин, г/л	130	119	125	126	115
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,6	4,3	4,2	5,1	4,12
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,4	5,5	5,1	5,1	5,2
Бласты, %	2	1	11	27	4
Промиелоциты, %	0	2	2	1	1
Миелоциты нейтрофильные, %	1	0	3	0	1
Метамиелоциты нейтрофильные, %	0	0	0	0	1
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2	3	2	3	3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	43	41	11	14	14
Эозинофилы, %	2	0	2	5	0
Базофилы, %	24	12	8	15	13
Лимфоциты, %	24	39	56	35	61
Моноциты, %	2	2	5	0	2
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1009	1118	275	326	884
СОЭ, мм/ч	17	30	17	31	20

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

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение представляет огромный интерес с научной и практической точки зрения по многим аспектам. У одной пациентки выявлено редкое сочетание двух онкогематологических заболеваний, характеризующееся поражением 2 ростков кроветворения — лимфоидного (ММ) и миелоидного (ХИМФ). Трудности, возникшие при диагностике ММ, были связаны с низкой клеточностью костного мозга и исходно низким содержанием плазматических клеток в пунктате грудины, а также с отсутствием изменений белковых фракций, М-компонента в крови и протеинурии. Тем не менее при рентгенологическом исследовании костей скелета у больной обнаружены характерные для ММ изменения, включавшие множественные деструкции в костях черепа, таза, плечевых костях, компрессионные переломы тел позвонков. При дальнейшем комплексном клинικο-гематологическом обследовании также выявлена анемия, в сыворотке крови — гиперкальциемия, повышение β_2 -микроглобулина, в миелограмме и трепанобиоптате из подвздошной кости — плазмоклеточная инфильтрация с позитивной экспрессией CD138 и ЕМА при иммуногистохимическом обследовании. На основании полученных данных был установлен диагноз ММ, несекретирующий вариант. В то же время увеличение размеров селезенки, наличие лейкоцитоза со сдвигом формулы до миелобластов, выраженной базофилии, тромбоцитоза, понижения клеточности костного мозга, омоложение нейтрофильного ростка, базофилия, коллагеновый фиброз в трепанобиоптате позволили диагностировать ХИМФ. Отсутствие филадельфийской хромосомы при цитогенетическом исследовании исключило хронический миелоцитарный лейкоз.

В связи с обнаружением двух заболеваний лимфоидной и миелоидной природы назначена программная химиотерапия (VAD), которая оказалась эффективной в отношении ММ и ХИМФ. С достижением полной клинικο-гематологической ремиссии ММ и прекращением программного лечения (VAD) у пациентки отмечено прогрессирование ХИМФ. В то же время известно, что при вторичном фиброзе, возникающем на фоне ММ и фиброза костной ткани при склерозирующей форме ММ, фиброз имеет тенденцию к регрессу в случае достижения положительного ответа на химиотерапию в отношении ММ [23—25]. Тем не менее у нашей больной после получения клинικο-гематологиче-

Таблица 3. Показатели миелограммы (30.09.2008 г.)

Показатель	Миелограмма
Миелокарициты, $\times 10^{12}/л$	8
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
Эозинофилы, %	2,4
Базофилы, %	7,2
Лимфоциты, %	8,4
Моноциты, %	1,2
Плазмциты, %	0,4
Эритроидные клетки, %	34,4
Мегакарициты, %	13,2
Клетки ретикулоэндотелиальной системы, %	1,6

ской ремиссии ММ наблюдалось дальнейшее прогрессирование фиброза с последующей трансформацией в острый миелоидный лейкоз. В связи с этим ей проводилось программное лечение острого лейкоза (5+2).

Приведенное наблюдение одновременного течения двух заболеваний из миелоидной и лимфоидной ткани позволяет предположить возникновение опухолевого процесса исходно из стволовой клетки-предшественницы, общей для миелоидной и лимфоидной линий, которая в процессе биологической эволюции разделилась на 2 клонa. Возможно также и одновременное возникновение 2 опухолей. Однако вероятность этого крайне мала, так как сочетание ММ и ХИМФ у одной больной возникает менее чем в 1 случае на 1,5—2 млрд человек.

Таким образом, приведенные выше данные показали возможность параллельного течения двух онкогематологических заболеваний у одной пациентки, что имело существенные трудности на этапе диагностики и потребовало проведение программного лечения с использованием антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков.

Л и т е р а т у р а

1. Андреева Н.Е. Миеломная болезнь. Руководство по гематологии в 2 т. Под ред. А.И. Воробьева. 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. Клин онкогематол 2008;(2):141—4.
3. Takada M., Umeda M., Shikoshi K., Shirai T. IgG lambda-type multiple myeloma associated with myelofibrosis accompanied by thrombocytosis. Rinsho Ketsueki 1991;32(9):1001—5.
4. Dührsen U., Uppenkamp M., Meusers P. et al. Frequent association of idiopathic myelofibrosis with plasma cell dyscrasias. Blut 1988;56(3): 97—102.
5. 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;30(5):483—6.
6. Krzyzaniak R.L., Buss D.H., Cooper M.R., Wells H.B. Marrow fibrosis and multiple myeloma. Am J Clin Pathol 1988;89(1):63—8.
7. Vandermolen L., Rice L., Lynch E.C. Plasma cell dyscrasia with marrow fibrosis. Clinicopathologic syndrome. Am J Med 1985;79(3):297—302.
8. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Гематология: Новейший справочник. Под ред. К.М. Абдулкадырова. М.: Эксмо; СПб.: Сова; 2004. с. 593—665.
9. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома. Клиническая Онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. с. 847—73.
10. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Множественная миелома. Руководство по гематологии в 3 т. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003. с. 151—73.
11. Grogan G.M., Van Camp B., Kyle R.A. et al. Plasma cell neoplasms. In: Pathology and Genetics: Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. E.S. Jaffe, N.L. Harris, Y. Stein et al. eds. Lyon: IARC Press, 2001. p. 142—56.
12. Huang Y.W., Hamilton A., Arnuk O.J. et al. Current drug therapy for multiple myeloma. Drugs 1999;57(4):485.
13. Бессмельцев С.С. Хронический идиопатический миелофиброз. Гематология. Новейший справочник. Под ред. К.М. Абдулкадырова. М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2004. с. 556—71.
14. Демидова А.В. Хронический идиопатический миелофиброз. Клиническая Онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. с. 616—30.
15. Абдулкадыров К.М. Хронический идиопатический миелофиброз. Клиническая гематология. Справочник. СПб.: Питер, 2006. с. 181—6.
16. Laszlo J., Huang A.T. Semin Hematol 1975;2:403.
17. 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;89(1):76—9.
18. 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;29(2):105—9.
19. 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;99(3):641—8.
20. Subramanian R., Basu D., Dutta T.K. Significance of bone marrow fibrosis in multiple myeloma. Pathology 2007;39(5):512—5.
21. Vedrine L., Boucher E., Samson T. et al. Mieloid pseudo-splénomégaly in patient with a myeloma. Press Med 2002;31:1846—8.
22. Stevenson J.P., Schwarting R., Schuster S.J. Analysis of clonality using X-linked polymorphisms in a patient with multiple myeloma and myelofibrosis. Am J Hematol 1998;59(1):79—82.
23. 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;19(10):1033—6.
24. Kanoh T., Okuma M. IgD (lambda) multiple myeloma associated with myelofibrosis: an isolated case of nuclear physicist. Rinsho Ketsueki 1996;37(3):244—8.
25. McCluggage W.G., Jones F.G., Hull D. et al. Sclerosing IgA multiple myeloma. Acta Haematol 1995;94(2):98—101.
26. Murayama T., Matsui T., Hayashi Y. et al. Plasma cell leukemia with myelofibrosis. Ann Hematol 1994;69(3): 151—2.
27. Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Клиническая гематология. Справочник. СПб.: Питер, 2006. с. 220—41.