

*Н.А. Романенко, С.С. Бессмельцев, В.Ю. Удальева, М.Н. Зенина, И.С. Мартынкевич,
В.И. Ругаль, К.М. Абдулкадыров*

СОЧЕТАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У ОДНОГО БОЛЬНОГО

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Представлено клиническое наблюдение за больной с одновременным течением лимфоидной и миелоидной неоплазий. У больной было выявлено 2 заболевания — хронический миелолейкоз (ХМЛ) и множественная миелома (ММ), которые подтверждены данными гемограммы, миелограммы, иммунофенотипирования клеток костного мозга, трепано-биопсии, иммуногистохимического, цитогенетического, биохимического и рентгенологического исследований. Таргетная терапия ХМЛ с использованием ингибиторов тирозинкиназы (иматиниба в стандартной дозе по 400 мг в сутки) позволила получить полную цитогенетическую ремиссию к 6 месяцу и выраженный молекулярный ответ к 18 месяцу лечения. Назначение 2-х курсов программного лечения «VD» (бортезомиб + дексаметазон) привело к очень хорошему частичному ответу, который сохранялся на протяжении полутора лет. Однако на фоне программного лечения развились осложнения в виде полинейропатии 2 степени, которую лечили с помощью тиоктацида, мильгамы и анемии 2 степени, успешно скорректированной эпоэтином бета. В последующем пациентке назначали непрерывно иматиниб по 400 мг, позволивший сохранять большой молекулярный ответ. Рецидив ММ констатирован через 20 месяцев, который подтвержден полным клинико-гематологическим обследованием. Отсутствие органных дисфункций позволило избрать наблюдательную тактику за пациенткой.

Ключевые слова: множественная миелома, хронический миелолейкоз, эпоэтин бета, ингибиторы тирозинкиназы, иматиниб, плазматические клетки, анемия, парапротеин

В своей практической деятельности врач-гематолог может встретиться с двумя онкогематологическими заболеваниями у одного пациента, возникающими либо одновременно, либо последовательно, что вызывает трудности при постановке диагноза второго заболевания [2, 8, 10]. В одних случаях эта ситуация возникает вследствие трансформации первичной опухоли при

противоопухолевой химиотерапии (ХТ) первичного новообразования, в других — в результате естественной эволюции первичной опухоли в более злокачественную. Иногда развивается вторая опухоль, не связанная с первой. Хронический миелолейкоз (ХМЛ), первичный миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия эволюционируют в бластный криз, множественная миелома (ММ) — в плазмноклеточный/плазмобластный лейкоз, неходжкинская лимфома — в острый лимфобластный лейкоз [2, 10, 17, 23, 26]. При этих заболеваниях может наблюдаться развитие вторых опухолей, индуцированных предшествующим лечением алкилирующими агентами (мелфалан, циклофосфамид, препараты нитрозомочевины), ингибиторами топоизомеразы (этопозид, тенипозид), препаратами платины. Причем риск развития вторых опухолей существенно увеличивается при использовании комбинации химиотерапевтических агентов, высокодозовой ХТ с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и особенно с добавлением к лечению радиотерапии [4, 24].

Значительно реже врач-гематолог встречает у одного пациента параллельное течение двух опухолевых процессов, возникших из различных ростков кроветворения (лимфоидного и миелоидного), которые могут быть диагностированы практически одновременно у больного, не получавшего ранее химиотерапевтическое или лучевое лечение [8, 12, 15, 19, 20, 22, 24, 25]. Такие сочетания вызывают особый интерес у специалистов при их диагностике и выяснении природы возникновения опухолевых процессов.

Хронический миелолейкоз — распространенный вид лейкоза, на долю которого приходится около 20% от всех лейкозов. Ежегодная заболеваемость ХМЛ составляет 1-1,5 на 100000 населения во всех странах [6, 11]. Клиническая картина ХМЛ в хронической фазе заболевания малоинформативна, как правило, не имеет специфических признаков и может проявляться умеренной слабостью, субфебрильной лихорадкой, потливостью, чувством тяжести в левом подреберье, реже — болями за счет спленомегалии. Симптомы интоксикации, анемия встречаются в развернутой фазе заболева-

ния. Поэтому в диагностике ХМЛ основную роль играют клиничко-лабораторные методы диагностики. В гемограмме наблюдается лейкоцитоз $15\text{--}200\text{--}800 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез 85–95% (со сдвигом влево — до миелоцитов, промиелоцитов и бластов, составляющих менее 10%), базофилия 5–15%, эозинофилия 5–10%, а также тромбоцитоз $450\text{--}1000 \times 10^9/\text{л}$. В миелограмме выявляется гиперклеточный ($200\text{--}800 \times 10^9/\text{л}$) костный мозг (КМ), увеличение миелоидно/эритроидного соотношения до 20–25/1 (в норме 3–4/1), базофильно-эозинофильная ассоциация. Характерна цитохимическая реакция в виде снижения или исчезновения щелочной фосфатазы нейтрофилов. В сыворотке крови выявляется увеличение в 10–15 раз витамина B12, повышение ЛДГ, увеличение мочевой кислоты (при гиперлейкоцитозе). Очень важным методом диагностики ХМЛ является цитогенетический, позволяющий выявить специфическую реципрокную транслокацию $t(9; 22)(q34; q11)$ с образованием филадельфийской хромосомы в 95–100% метафазных клетках, либо выявление транскрипта BCR-ABL — химерного белка с молекулярной массой p210, реже p230 или p190 [1].

Множественная миелома известна как «болезнь пожилого возраста», средний возраст заболевших — 64 года. Заболеваемость ММ в странах Европейского Союза и Северной Америке составляет 5–10 случаев на 100000 населения. В России заболеваемость ниже — 1,24 на 100000 населения [5, 21]. Клинические проявления ММ определяются нарушением продукции кроветворных клеток, склонностью к инфекционным осложнениям, наличием литических изменений в костях скелета и нарушением функции почек. Ведущими признаками в диагностике ММ являются выявление в пунктате КМ пациента более 10% опухолевых плазматических клеток (ПК) и обнаружение моноклонального иммуноглобулина (парапротеина) в сыворотке крови или моче. Наряду с этим, характерны органые дисфункции, которые включают гиперкальцемию (уровень кальция в сыворотке крови $> 2,75$ ммоль/л), почечную недостаточность (уровень креатинина > 173 ммоль/л), анемию (уровень гемоглобина < 100 г/л) и поражение костей скелета в виде остеопороза, очагов лизиса костной ткани, патологических переломов костей [3, 7, 16, 18]. Для постановки диагноза ММ необходимы первые два критерия и не менее одного из показателей органых дисфункций. Однако, необходимо помнить, что специфических изменений костей скелета, характерных для ММ, нет. Подобная рентгенологическая картина может наблюдаться при раке молочной железы и простаты с метастатическим поражением костей скелета. Поэтому отсутствие остеодеструктивного процесса не ис-

ключает ММ, а его наличие явно недостаточно для постановки данного диагноза. У больных с несекретирующей миеломой парапротеин в сыворотке крови или моче не регистрируется. Для этой формы ММ характерно обнаружение в пунктате КМ не менее 30% плазматических клеток (ПК) и признаков органых повреждений, хотя почечная недостаточность встречается крайне редко [3, 7]. Определенную помощь в диагностике ММ может оказать снижение уровня нормальных иммуноглобулинов (IgG менее 6 г/л, IgA менее 1 г/л, IgM менее 0,5 г/л) и увеличение сывороточного $\beta 2$ микроглобулина [4, 7]. Важным методом является определение легких цепей типа каппа и лямбда (κ и λ) и их соотношения, а также свободных легких цепей типа κ и λ [9].

Одной из особенностей ММ является очаговость поражения костной ткани, что важно помнить при диагностике заболевания, когда один участок КМ соответствует норме, а другой характеризуется существенным повышением ПК. Поэтому на этапе диагностики при ММ проводится не только стерильная пункция, но и трепанобиопсия. В сложных случаях необходимо оценить иммунофенотип ПК. Для ММ наиболее характерным является выявление кластеров дифференцировки CD138+, CD38+. Нередко обнаруживаются высокая экспрессия EMA, CD28+, CD44+, CD56+, CD58+, цитоплазматические и поверхностные иммуноглобулины [4, 7, 9].

Выявление у одного пациента двух опухолевых заболеваний представляет интерес с точки зрения прогноза и особенностей терапии. В качестве иллюстрации параллельного течения ММ и ХМЛ, приводим несколько выписок из истории болезни и амбулаторной карты одной пациентки.

Пациентка 64 лет, обратилась в клиничко-диагностическое отделение РосНИИ гематологии и трансфузиологии в декабре 2008 г. в связи с лейкоцитозом ($27,2 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, выявленным в поликлинике по месту жительства, что дало основание заподозрить диагноз ХМЛ. На момент обращения жалоб не предъявляла. В клиническом анализе крови от 18 декабря 2008 г. выявлен лейкоцитоз с нейтрофилезом со сдвигом влево до молодых форм, базофилия, моноцитоз и повышение СОЭ (табл. 1).

При анализе стерильного пунктата (рис. 1, а–б) обращала на себя внимание гиперклеточность КМ, резкое усиление гранулоцитарного роста (85%); миелоидно/эритроцитарное соотношение — 8:1. В нейтрофильном ряду содержание клеток пролиферирующего пула составляло 20,6%, ПК — 2%. Эритроидный росток относительно сужен (9,6%). Мегакариоцитарный росток сохранен: > 60 мегакариоцитов, которые умеренно отделяли пластинки (табл. 2). При цитогенетическом исследовании клеток КМ выявлена транслокация $t(9; 22)$ (филадельфийская хромосома) — (46, XX, $t(9;22)(q34;q11)$ [20]) в 100% исследуемых метафазных клетках (рис. 2.а).

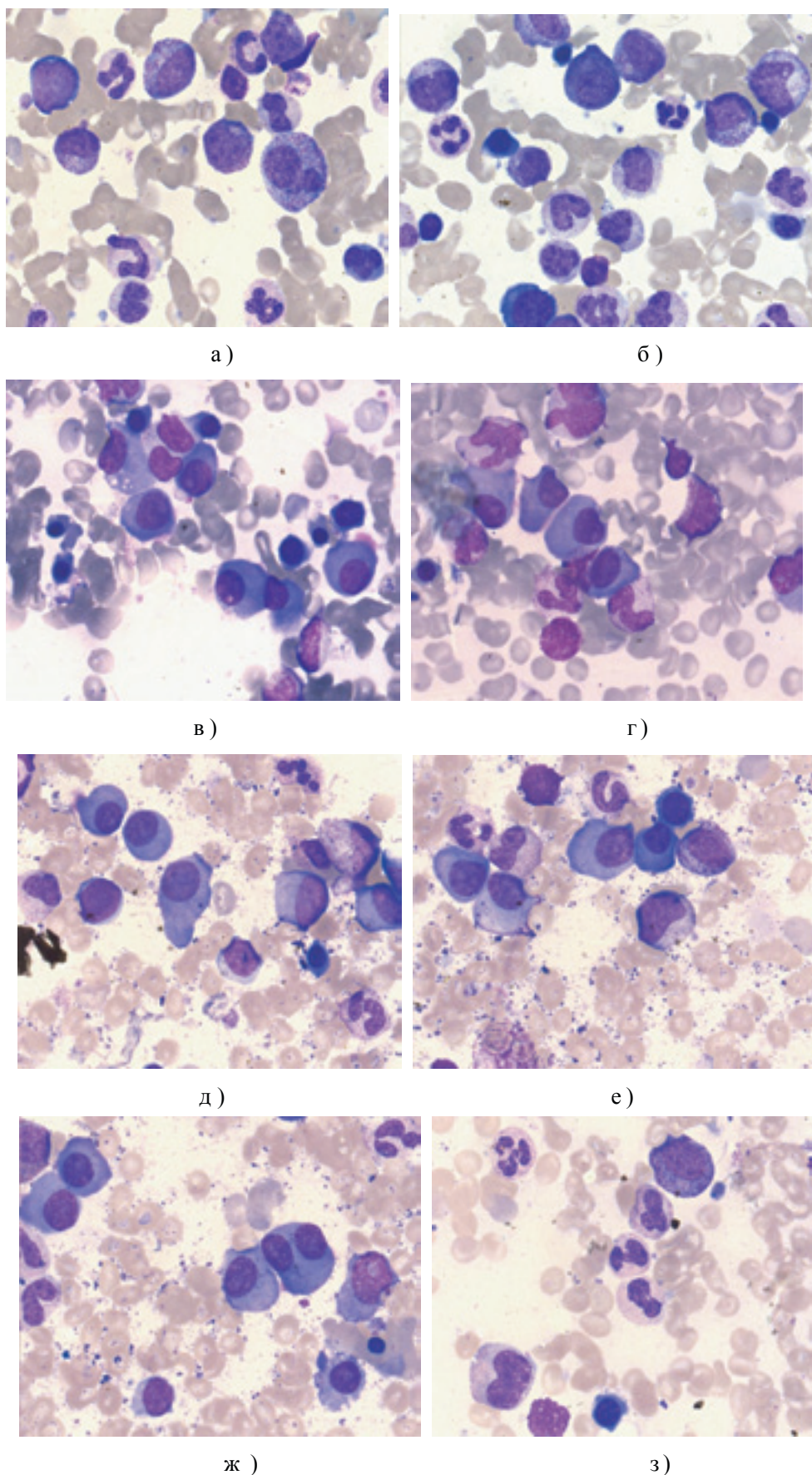


Рис. 1. а-з. Препараты костного мозга. Окраска Романовский-Гимза. $\times 100$. **а), б)** — усиление гранулоцитарного роста. В нейтрофильном ряду увеличено число пролиферирующих форм гранулоцитов. Картина хронического миелолейкоза (08.12.08). **в), г)** — плазмоклеточная инфильтрация. Картина множественной миеломы (30.06.09). **д), е), ж)** — плазмоклеточная инфильтрация (29.06.10). **з)** — клиничко-гематологическая ремиссия множественной миеломы (16.09.10).

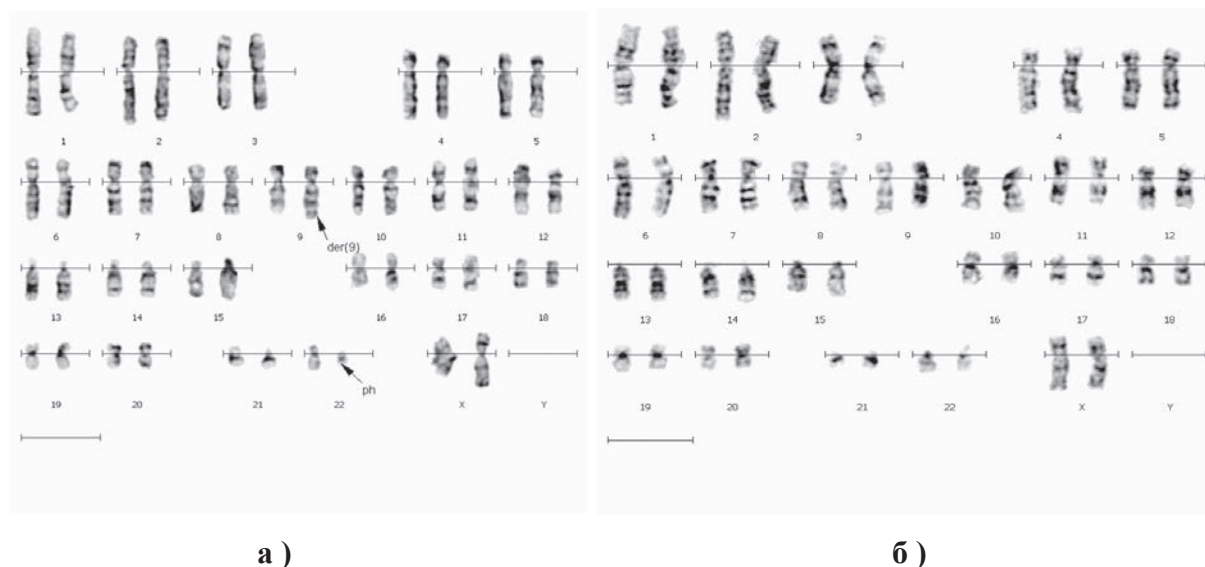


Рис. 2. Кариограммы пациентки С.Г.Н. а) до лечения (08.12.2008): 46,XX, t(9;22)(q34;q11) [20], б) через 6 месяцев терапии иматинибом (30.06.2009): полный цитогенетический ответ: 46, XX [50].

Таблица 1

Показатели гемограммы больной СГН в период диагностики и в ходе терапии

Показатель гемограммы	Дата гемограммы/ Программа лечения								
	18.12.08	08.04.09 ч/з 3 мес.	18.06.09 ч/з 6 мес.	28.12.09 ч/з 12 мес.	18.06.10 ч/з 18 мес.	18.09.10 ч/з 21 мес.	19.11.10 ч/з 23 мес.	19.09.11 ч/з 33 мес.	02.05.12
	Исходно	Иматиниб				Иматиниб «VD» 2 к.	Иматиниб		
Гемоглобин (г/л)	121	114	115	104	96	89	121	105	101
Эритроциты (×10 ¹² /л)	4,41	3,82	3,69	3,31	3,1	2,9	4,4	3,36	3,36
Гематокрит (%)	37,6	34	34,2	31,7	31,1	2,8	4,2	30,0	28,8
Цветной показатель	0,81	0,89	0,93	0,93	0,93	0,92	0,83	0,94	0,9
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	27,2	6,1	5,7	4,4	3,9	4,5	3,6	3,6	4,4
Бласты (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Промиелоциты (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Миелоциты нейтрофильные (%)	12	0	0	0	0	0	0	0	0
Метамиелоциты нейтрофильные (%)	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	8	1	2	0	1	2	1	0	2
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	44	51	48	46	43	42	48	50	46
Эозинофилы (%)	0	3	2	5	4	2	1	1	4
Базофилы (%)	4	2	1	2	0	0	0	2	0
Лимфоциты (%)	11	36	38	38	42	43	40	37	37
Моноциты (%)	17	7	9	9	10	10	10	10	11
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	218	273	265	241	223	385	276	210	206
СОЭ (мм/ч)	33	5	28	30	48	10	3	3	32

Таблица 2

Динамика показателей миелограммы пациентки СГН в ходе терапии

Дата	Показатели миелограммы
08.12.08	Увеличенное содержание миелокариоцитов—240×109/л, мегакариоцитарный росток сохранен. Нейтрофильный росток: миелобласты-0,8%, промиелоциты-5,0%, миелоциты-15,6%, метамиелоциты-12,4%, палочкоядерные нейтрофилы-15,4%, сегментоядерные нейтрофилы -31,6% (всего нейтрофильный росток составлял 80,8%). Эозинофлы составляли 3,6%, базофилы-0,6%, лимфоциты-1,2%, моноциты-2,2%, плазматические клетки- 2,0%. Эритроидный росток-9,6% (Рис. 1. а, б)
30.06.09	Нормальное содержание миелокариоцитов (146×109/л), мегакариоцитарный росток сохранен. Нейтрофильный росток: миелобласты-0,8%, промиелоциты-1,4%, миелоциты-9,6%, метамиелоциты-13,4%, палочкоядерные нейтрофилы-12,6%, сегментоядерные нейтрофилы-12,4% (всего нейтрофильных элементов 50,2%). Эозинофлы составляли 4,6%, базофилы-0%, лимфоциты-6,2%, моноциты-3,2%, плазматические клетки—23,4%. Эритроидный росток-12,4% (Рис. 1. в, г).
01.12.09	Нормальное содержание миелокариоцитов в костном мозге (85×109/л), относительно уменьшенное содержание гранулоцитарного ряда (клеток нейтрофильного ряда 47%, эозинофильного—2,4%, базофильного—0,2%) и нормальное содержание лимфоцитов (13%), моноцитов (5,6%), эритроидных элементов (19,4%), выявлялось снижение и плазматических клеток с 23,4% (от 30.06.09) до 12,4%.
29.06.10	Нормальная клеточность костного мозга (миелокариоцитов 74×109/л), мегакариоцитарный росток сохранен, относительное снижение нейтрофильного ростка (нейтрофильные миелобласты—0,2%, промиелоциты—1,6%, миелоциты—9,2%, метамиелоциты—10,2%, п/я нейтрофилы—10,2%, с/я нейтрофилы—7,4%). Содержание эозинофильных клеток (2,2%), базофильных (0%), лимф. (9,8%), моноцитов (3,0%) в пределах нормальных значений. Выявлено значительное усиление инфильтрации плазматических клеток (33,4%) (Рис. 1. д, е, ж).
16.09.10	Нормальное содержание миелокариоцитов (156 109/л), клеток нейтрофильного (63,8%), эозинофильного (3,6%), базофильного ряда (0,2%), лимфоцитов (8,6%), моноцитов (5,2%), плазматических клеток (0,6%), эритроидных элементов (17,6%) и клеток стромы (0,4%). Костномозговой пунктат нормоклеточный, с большим числом жировых пустот, множество участков синцития, богатых гемопозитическими элементами. При сравнении с данными миелограммы от 29.06.10 отмечается восстановление нейтропоза—63,8% и 38,8%, соответственно. Внутри ростка без нарушения созревания. Плазматических клеток 0,6% против 33,4%; многоядерных форм, скоплений не выявлено. Эритропоз сохранен. Мегакариоцитов в препарате более 200, отделяют хорошо пластинки (Рис. 1. з).
22.05.12	Нормальная клеточность костного мозга (миелокариоцитов 67,5×109/л), мегакариоцитарный росток сохранен. Отмечается повышенное содержание клеток плазматического ряда, составляющее 21,4%, среди которых встречаются молодые и переходные формы (проплазмциты-0,8% и плазмобласты-0,6%). Преобладают плазматические клетки мезогенерации с эксцентрично расположенным ядром, умеренной цитоплазмой. Встречаются двухядерные, многоядерные плазматические клетки, имеются небольшие скопления их (3-5 клеток). Гранулоцитарный росток—относительно сужен (47,4%), Эритроидный росток сохранен (19,6%), нормобластический тип кроветворения. Эозинофилы (1,6%), базофилы (0,2%), лимфоциты (8,4%), моноциты (3,2%)—без отклонений.

Таблица 3

Биохимические и иммуногематологические показатели крови больной СГН

Показатель	Дата биохимического исследования/ лечение							
	18.12.08	08.07.09 ч/з 6 мес.	01.12.09 ч/з 12 мес.	07.06.10 ч/з 18 мес.	15.09.10 ч/з 21 мес.	19.09.11 ч/з 33 мес.	02.05.12 ч/з 53 мес.	Нормаль- ные значе- ния
	Исходно	Иматиниб			Иматиниб «ВД» 2к.	Иматиниб		
Общий белок (г/л)	63,0	69,5	65,8	63,8	60,3	57,0	65,5	60-80
Альбумин (г/л)	40,2	41,6	33,3	32,5	31,5	35,0	36,7	35-55
α1 глобулины (г/л)	1,7	1,9	2,4	3,3	3,1	1,9	2,2	1-3
α2 глобулины (г/л)	5,2	5,4	6,8	9,4	9,3	6,0	6,7	6-10
β глобулины (г/л)	8,0	16,3	18,6	28,8	7,2	10,3	15,9	7-11
γ глобулины (г/л)	7,9	4,2	4,5	7,6	9,2	8,0	4,0	8-16
М –протеин (г/л)	0	3,3	6,5	15,1	0	0	13,8	0
Креатинин (мкмоль/л)	87,0	65,5	77,8	83,0	112	91	90	44-100
Мочевина (ммоль/л)	5,4	5,4	8,2	6,7	6,4	8,2	7,9	1,7-8,3
Билирубин (мкмоль/л)	19,9	13,0	9,0	16,4	15,5	18,9	18,9	5,0-20,5
Ионизированный Са ⁺	1,22	1,21	1,22	1,25	1,27	1,17	1,29	1,1-1,2
Ig G (г/л)		4,0	8,0	4,0	13,5	3,8	2,7	7,5-15,6
Ig A (г/л)		9,1	6,1	9,1	1,1	3,5	10,7	0,8-4,5
Ig M (г/л)		4,0	2,1	0,2	0,9	2,0	0,12	0,5-3,0
Легкие цепи типа κ (мг/дл)		781			580	540	759	629-1350
Легкие цепи типа λ (мг/дл)		108			267	217	99	313-724
Отношение κ/λ		7,23			2,17	2,49	7,67	1,53-3,29
β2 микроглобулин (мг/л)		1,50		3,10	1,55	1,50		1,42-3,21

При биохимическом исследовании крови основные показатели были без отклонений от референтных значений (табл. 3). Однако при цитохимическом исследовании (12.11.08) отмечалось существенное снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов до 10% с низким коэффициентом (0,01).

Таким образом, на основании данных гемограммы, миелограммы, биохимического исследования крови, а также кариограммы КМ (транслокация (9;22)(q34;q11)) установлен диагноз ХМЛ, хроническая фаза. С 5 января 2009 г. начата стандартная терапия с использованием ингибитора тирозинкиназы—иматиниба в дозе 400 мг в сутки. На фоне терапии отмечалась отчетливая положительная динамика: через 3,5 мес. получен гематологический ответ (табл. 1); через полгода констатирована клинко-гематологическая ремиссия ХМЛ (табл. 1, рис. 1.г.) с полным цитогенетическим ответом (рис. 2.б).

Однако при очередном обследовании в гемограмме выявлено увеличение СОЭ (табл. 1). В миелограмме от 30.06.09 (табл. 2) КМ пунктат нормоклеточный, с большим числом жировых пустот, встречались участки синцития, часть из них бедные гемопоэтическими клетками, другие—содержали стромальные и гемопоэтические элементы с большим числом плазмочитов. Выявлялась выраженная плазмоклеточная инфильтрация (23,4%) за счет зрелых плазматических клеток и единичных молодых форм; встречались 2-х и 3-х ядерные плазматические клетки (рис. 1. в, г). Гранулоцитарный и эритроидный ростки незначительно сужены (50,2 и 12,4%, соответственно). По результатам трепанобиопсии миелоидная ткань занимала примерно 30% объема межбалочных пространств. Лейкоэритробластическое соотношение составляло 1:2. В гранулоцитарном ростке преобладали дифференцированные формы, встречались малочисленные незрелые клетки. Эритроидный росток образован группами из 5-10 нормобластов и мегакариобластидными формами. Среди клеток миелоидной ткани встречались плазмочиты. При исследовании общего белка и белковых фракций, от 08.07.09 (табл. 3) на фоне нормального содержания общего белка крови обнаружено повышение фракции β глобулина (16,3 г/л), а при электрофорезе—моноклональный иммуноглобулин (М-компонент). Обнаружено увеличение IgA (9,1 г/л). При анализе свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке отношение концентрации κ и λ составило 7,23 (норма 0,26—1,65), что позволило констатировать клональность заболевания. Уровень $\beta 2$ микроглобулина не изменен, функция почек не нарушена.

Таким образом, в июле 2009 г. у больной на основании ряда признаков: а) плазмоклеточной инфильтрации КМ; б) наличия патологического парапротеина в сыворотке крови; в) увеличенного содержания иммуноглобулина А; г) изменения отношения κ/λ легких цепей установлен диагноз множественной миеломы А, индолентное течение. Согласно существующей практике такие больные не имеют показаний к началу терапии, поэтому решено избрать наблюдательную тактику за пациенткой, но при этом продолжить лечение ХМЛ иматинибом в прежней дозе (400 мг в сутки).

Полгода спустя (декабрь 2009) в ходе контрольного обследования у больной в гемограмме (табл. 1) снижение уровня Hb до 104 г/л, что расценено как токсический эффект иматиниба. Содержание IgA в сыворотке крови составило 6,1 г/л (табл. 3), а ПК в стерильном пунктате—12,4%, имеющих иммунофенотип с высокой экспрессией CD38+, CD138+, CD56+, CD19+, что подтверждает диагноз ММ.

Еще через полгода (июнь-июль 2010) при очередном обследовании у больной наблюдалось дальнейшее снижение Hb (96 г/л), повышенное СОЭ (48 мм/ч) и $\beta 2$ микроглобулина (3,1 мг/л). При подсчете миелограммы (табл. 3) обнаружен существенный рост числа ПК (с 12,4% до 33,4%)

с наличием молодых клеток (4,2%), встречались 2-х ядерные плазмочиты и клетки с пламенеющей цитоплазмой. Гранулоцитарный росток сужен. Эритроидный росток на нижней границе нормы. Мегакариоцитарный росток сохранен (рис. 1. д, е, ж).

Полученные результаты явились основанием для индукционной терапии ММ по программе VD (велкейд в/в 1,3 мг/м², 1, 4, 8, 11 дни 21-дневного цикла,) дексаметазон 20 мг 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 дни цикла). Одновременно больная продолжала принимать иматиниб по 400 мг в сутки. После 2 циклов VD получена положительная динамика всех исследуемых показателей, а именно: IgA—1,1 г/л, моноклональный иммуноглобулин не выявлялся, сохранялось лишь умеренное нарушение в соотношении свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови (табл. 3). Содержание ПК в миелограмме от 16.09.10 составило 0,6% (табл. 2). При цитогенетическом исследовании клеток КМ филадельфийской хромосомы не обнаружено, а при молекулярном исследовании экспрессии гена BCR-ABL методом полимеразной цепной реакции (M-bcr-abl p210, варианты b2a2 и b3a2) выявлено менее 0,015% белка, что соответствовало большому молекулярному ответу (БМО) [13]. При FISH исследовании с зондами LSI патологии также не выявлено.

Таким образом, у больной констатированы очень хорошая частичная клинко-гематологическая ремиссия ММ, полный цитогенетический (на 6-м мес. терапии иматинибом) и большой молекулярный ответы ХМЛ (на 18-й мес. терапии (табл. 4)). В то же время выявлены осложнения терапии. Пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, интенсивные боли и покалывание в стопах, тремор в руках. При объективном обследовании отмечены снижение тонуса мышц верхних конечностей, выраженный тремор рук, дисграфия. Состояние расценено как велкейд-ассоциированная полинейропатия 2 степени. Одновременно отмечено снижение концентрации Hb (анемия 2 ст). В связи с этим лечение с использованием велкейда прекращено; но продолжен постоянный прием иматиниба (400 мг/сутки). Для лечения полинейропатии назначен тиоктадид 600 мг/сут в/в 5 дней с последующим приемом внутрь в течение 30 дней с перерывом на 25 дней (3 курса) и мильгамма 2 мл в/м 10 дней (3 курса). Через 5 мес отмечено снижение тяжести полинейропатии до I ст: сохранялись покалывание в пальцах ног и подошвенной поверхности стоп. Лечение анемического синдрома проводили с помощью рекомбинантного эритропоэтина бета (рекормон) по 30000 МЕ п/к 1 раз в неделю, который был купирован в течение 9 недель (табл. 1). Перед назначением эритропоэтина исследовали содержание сывороточного железа (11,5 мкмоль/л), уровень ферритина (187,2 нг/мл) и сывороточного эритропоэтина (48,9 мМЕ/мл), которые были в пределах нормальных значений. На протяжении более полутора лет у пациентки сохранялся очень хороший частичный ответ ММ (табл. 3, рис. 1. з) и БМО ХМЛ (bcr-abl =0,013%).

Спустя 20 мес. (май 2012) в ходе контрольного обследования при электрофорезе сывороточных белков выявлен М-компонент (13,8 г/л), увеличился уровень IgA в сыворотке крови (10,7 г/л), а соотношение свободных легких цепей κ/λ в сыворотке крови составило 7,67. При исследовании мочи также обнаружено увеличение свободных цепей κ до 163 мг/л (при норме 0,39-15,10 мг/л) (табл. 1, 3). Цитогенетических аномалий, характерных для ММ, не обнаружено. В стерильном пунктате от 22.05.12 (табл. 2) на фоне нормальной клеточности костного мозга выявлено повышенное содержание клеток плазматического ряда (21,4%) с иммунофенотипом CD138+ CD38+ CD56+ (на 99,3% плазматических клеток), полученном при исследовании клеток КМ методом проточной цитометрии. Было выполнено гистологические и иммуногистохимическое исследование клеток, полученных при помощи трепанобиоп-

сии подвздошной кости. Общая клеточность КМ снижена, эритропоэз нормобластического типа с уменьшением общего объема клеток. Число зрелых гранулоцитов снижено. Мегакарициты единичные в лакунах. Имеется интерстициальная (до 30%) инфильтрация плазматическими клетками с преобладанием крупных форм с атипией и полиморфизмом. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют CD138+.

Обнаруженные изменения свидетельствовали о рецидиве ММ. Однако, учитывая отсутствие органных дисфункций (гиперкальциемии, анемии, нарушение функции почек, очагов лизиса в костях скелета), принято решение продолжить наблюдение за пациенткой с систематическим контролем периферической крови, КМ с цитогенетическим и молекулярно-биологическим исследованием клеток, биохимических показателей, результатов рентгенологического исследования костей скелета, а также уровня $\beta 2$ микроглобулина.

Приведенное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с редкостью сочетания у одной пациентки одновременно двух заболеваний, характеризующихся поражением различных ростков кроветворения — миелоидного и лимфоидного. Только тщательное обследование и наблюдение за больной в динамике позволило с уверенностью поставить диагноз хронического миелолейкоза и множественной миеломы IgA. У пациентки выявлены характерные признаки ХМЛ: в периферической крови — лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и метамиелоцитов, базофилия; низкая активность щелочной фосфатазы нейтрофилов (10%); в миелограмме — увеличенное содержание миелокарицитов ($240 \times 10^9/\text{л}$), резкое усиление гранулоцитарного ростка (85%), изменение миелоидно/эритроцитарного соотношения (8/1), а также наличие специфического маркера — филадельфийской хромосомы (транслокация (9;22)(q34;q11)) при цитогенетическом исследовании КМ. Установленный диагноз и своевременно начатая терапия ХМЛ иматинибом позволила получить оптимальный ответ на лечение: полная цитогенетическая ремиссия на 6-й мес и БМО к 18 мес., которые сохраняются до настоящего времени [13].

Наряду с этим через полгода от момента постановки диагноза ХМЛ у больной выявлены характерные признаки ММ — выраженная инфильтрация КМ опухолевыми ПК (23,4%) с высокой экспрессией CD38+, CD138+. Обнаружение моноклонального иммуноглобулина (М — компонент), увеличенное содержание IgA, высокое отношение концентрации к/л легких цепей (7,23) подтвердило диагноз множественной миеломы IgA, индолентное течение. В виду низкой активности ММ (не было выявлено органных дисфункций) за пациенткой проводились наблюдение и параллельно — терапия ХМЛ. Лишь спустя 12 мес появились признаки прогрессии ММ, выразившиеся в снижении уровня гемоглобина,

усилении плазмоклеточной инфильтрации КМ, снижении альбумина, увеличении М-компонента и $\beta 2$ микроглобулина, что потребовало специфического лечения по программе VD.

Таким образом, у пациентки наблюдалось параллельное течение двух заболеваний — ХМЛ и ММ. Терапия с применением иматиниба оказалась успешной в отношении ХМЛ, так как получен стойкий БМО [13]. Назначение курсовой терапии по программе VD позволило добиться очень хорошей частичной клинико-гематологической ремиссии ММ, сохранявшейся на протяжении 18 мес без поддерживающего лечения. На индолентное течение ММ мог повлиять и постоянный прием иматиниба, так как данный препарат демонстрирует противоопухолевую активность не только на BCR-ABL положительные клетки при ХМЛ, но и на плазмциты при ММ [14]. В ходе лечения иматинибом и велкейдом с дексаметазоном наблюдалось развитие осложнений (периферической нейропатии 2 ст. и анемии 2 ст.), потребовавшее дополнительного лечения.

Возможность параллельного течения двух онкогематологических заболеваний существует, что подтверждается данными литературы и о чем надо помнить [8, 12, 22]. Манифестация ХМЛ у пациентки, описанной выше, была раньше. Понятно, что постановка диагноза ХМЛ является основанием для немедленного лечения. Что касается ММ, то ее течение на первых порах носило индолентный характер. В таких ситуациях, если не выявлены факторы риска (органные дисфункции), ХТ лечение не показано. Однако в дальнейшем, установив прогрессию заболевания, мы с успехом использовали велкейд. Не исключено, что агрессивность ММ с самого начала была бы выше, если бы больная не получала иматиниб [22].

Таким образом, следует помнить о том, что одновременно могут протекать два разных заболевания. Природа одновременного сочетания миелопролиферативного и лимфопролиферативного заболевания у одной пациентки не ясна и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Хронический миелолейкоз. — СПб: Спец. Лит. — 1998. — 464 с.
2. 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.
3. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Множественная миелома // Руководство по гематологии: в 3 томах. Т. 2 Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд. перераб. и допол. — М.: Ньюдиамед. — 2003. — С. 151-173.

4. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему.— Алматы.— 2007.— 480 с.
5. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома// Гематология: Новейший справочник / Под ред. К.М. Абдулкадырова.— СПб.: Изд-во Сова—2004.— С. 593-665.
6. Волкова М.А. Хронический миелолейкоз // Клиническая онкогематология: Руководство для врачей/ под ред. М.А. Волковой.— М.: «Медицина».—2007.— С. 552-585.
7. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома // Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой.— М.: «Медицина».—2007.— С. 847-873.
8. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Ругаль В.И. и др. Сочетание множественной миеломы и первичного миелофиброза с последующей трансформацией в острый миелоидный лейкоз. (Обзор и случай из практики)// Мед. академ. журн.—2011.— Т. 11.— № 1.— С. 46-57.
9. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю. и др. «Несекретирующая» множественная миелома (обзор литературы и собственные наблюдения) // Клин. онкогематол.—2010.— Т. 3.— № 3.— С. 270-277.
10. Созин С.Е., Салогуб Г.Н. Случай развития острого мегакариобластного лейкоза (M7) у больной с клинической ремиссией множественной миеломы // Клин. онкогематол.—2008.— № 2.— С. 141-144.
11. Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Гусарова Г.А. и др. Протокол диагностики и терапии хронического миелолейкоза ХМЛ-2011// Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов и протоколов лечения заболеваний системы крови / Под ред. В.Г. Савченко.— М.: Практика.—2012.— С.19-66.
12. Alvarez-Larran A., Rozman M., Cervantes F. Simultaneous occurrence of multiple myeloma and chronic myeloid leukemia// Haematologica.—2001.— Vol. 86.— P. 894.
13. Baccarani M., Cortes J., Pane F., et al. Chronic Myeloid leukemia. An update of concepts and management Recommendations of the European LeukemiaNet // J. Clin. Oncol.—2009.— Vol. 27.— № 35.— P. 6041-6051.
14. de Brito L.R., Batey M.A., Zhao Y. et al. Comparative pre-clinical evaluation of receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of multiple myeloma // Leuk. Res.—2011.— Vol. 35.— P.1233-1240.
15. Dührsen U., Uppenkamp M., Meusers P. et al. Frequent association of idiopathic myelofibrosis with plasma cell dyscrasias // Blut.—1988.— Vol. 56.— P. 97-102.
16. Grogan G.M., Van Camp B., Kyle R.A. et al. Plasma cell neoplasms Jaffe E.S., Harris N.L., Stein Y., et al. (eds): Pathology and Genetics: Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press.—2001.— P. 142-156.
17. Hernández J.M., San Miguel J.F., Orfao A. et al. Development of acute leukaemia after idiopathic myelofibrosis // J Clin Pathol.—1992.— Vol. 45.— № 5.— P. 427-430
18. Huang Y.W. et al. Current drug therapy for multiple myeloma // Drugs.—1999.— Vol. 57.— № 4.— P.485.
19. 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 prednisolone // Jpn. J. Med.—1991.— Vol. 30.— P. 483-486.
20. Krzyzaniak R.L., Buss D.H., Cooper M.R., Wells H.B. Marrow fibrosis and multiple myeloma// Amer. J. Clin. Pathol.—1988.— Vol. 89.— P. 63-68.
21. Kubota Y., Waki M. Long-term remission of non-Hodgkin lymphoma secondary to the treatment for essential thrombocythemia // Rinsho Ketsueki.—2009.— Vol. 50.— P. 197-202.
22. Offiah C., Quinn J.P., Thornton P., Murphy P.T. Co-existing chronic myeloid leukaemia and multiple myeloma: rapid response to lenalidomide during imatinib treatment // Int J Hematol.—2012.— Vol. 95.— P. 451-452.
23. Tabata M., Imagawa S., Tarumoto T. et al. Essential thrombocythemia transformed to acute myelogenous leukemia with t(3;17)(p24; q12), del(5)(q13q34) after treatment with carboquone and hydroxyurea // Jpn. J. Clin. Oncol.—2000.— Vol. 30.— P. 310-312.
24. Takada M., Umeda M., Shikoshi K., Shirai T. IgG lambda-type multiple myeloma associated with myelofibrosis accompanied by thrombocytosis // Rinsho Ketsueki.—1991.— Vol. 32.— P. 1001-1005.
25. Vandermolen L., Rice L., Lynch E.C. Plasma cell dyscrasia with marrow fibrosis. Clinicopathologic syndrome// Amer. J. Med.—1985.— Vol. 79.— P. 297-302.
26. 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.— P. 937-951.

*N.A. Romanenko, S.S. Bessmeltsev, V.Yu.Udalieva,
M.N. Zenina, I.S. Martynkevich, V.I. Rugal,
K.M. Abdulkadyrov*

THE COMBINATION OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AND MULTIPLE MYELOMA IN ONE PATIENT

Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, St. Petersburg

The article describes the clinical observation of a patient with simultaneous course of lymphoid and myeloid neoplasms. The patient developed two diseases - chronic myeloid leukemia (CML) and multiple myeloma (MM), which were confirmed by corroborated hemogram, myelogram, immunophenotyping of bone marrow cells, biopsy, immunohistochemical, cytogenetic, biochemical and radiological studies. Target therapy of CML with tyrosine-kinase inhibitors (imatinib at the standard dose of 400 mg per day) has provided a complete cytogenetic remission at 6 months and major molecular response at 18 months of treatment. Administration of 2 courses of programmed treatment «BD» (bortezomib + dexamethasone) resulted in a very good partial response, which was maintained throughout the year and a half. However, against the background of programmed treatment there were developed complications as polyneuropathy of grade 2, which was treated with thioctamide, milgamy, and anemia of grade 2, successfully treated with epoetin beta. Subsequently, the patient was administered continuously with imatinib 400 mg that kept the major molecular response. Relapsed MM was revealed in 20 months and confirmed by a full clinical and hematological examination. The absence of organ dysfunction allowed choosing a supervisory tactics for the patient.

Поступила в редакцию 20.12.2012