

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

[Ю.В. Шатохин, Е.С. Бакулина](#)

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
(г. Ростов-на-Дону)*

Длительное цитостатическое лечение больных множественной миеломой может привести к развитию у них вторичных острых лейкозов. Мы привели в качестве примера два таких случая трансформации заболевания на фоне полихимиотерапии. На основании этих данных рекомендовано проведение двусторонней трепанобиопсии костного мозга больным множественной миеломой при развитии стойкой цитопении в периферической крови с целью раннего выявления бластной метаплазии.

Ключевые слова: множественная миелома, трансформация, острый лейкоз, полихимиотерапия.

Шатохин Юрий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», e-mail: Shatokhin-yv@yandex.ru

Бакулина Елена Сергеевна — аспирант кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, e-mail: esb81@mail.ru

Множественная миелома (ММ) (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Болеют ММ преимущественно люди в возрасте старше 40 лет, медианой возраста, когда ставится диагноз ММ, является начало седьмого десятка [1]. Характерным признаком является выявление в костномозговом пунктате плазмноклеточных пролифератов с цитологическими признаками атипичности в виде двух- и трехядерности, «пламенения» опухолевых клеток. Обычно количество плазматических клеток в периферической крови не превышает 5 %, но у некоторых больных на фоне развития вторичных, обусловленных цитостатическим лечением, гемопоэтических нарушений отмечается увеличение в костном мозге бластных клеток, позволяющее диагностировать острый лейкоз [2]. Частота развития лейкоза увеличивается в ходе течения ММ и связана с использованием цитостатических препаратов и повышением продолжительности жизни больных. Установлено, что мелфалан и талидомид обладают лейкозогенным действием. Длительное лечение этими препаратами значительно увеличивает риск развития острых нелимфобластных лейкозов. При этом четко

определена зависимость вероятности развития вторичных лейкозов от кумулятивной дозы используемых цитостатических агентов и продолжительности терапии. Так, N. Einhorn в 1978 году [3] было описано 4 случая развития острого нелимфобластного лейкоза среди 12-ти больных, получавших более 12 мг мелфалана в сутки. По результатам другого исследования максимальный риск развития острого лейкоза среди пациентов, получавших мелфалан в течение 10 лет, составил $1,68 \pm 0,33 \%$ [4]. Было описано 5 больных ММ, которым было назначено лечение талидомидом. Препарат оказал противомиеломное действие, но после терапии у пациентов был выявлен миелодиспластический синдром с быстрой трансформацией в острый лейкоз [5].

В клинике РостГМУ в течение нескольких лет наблюдался больной В., 46 лет. Заболевание у пациента манифестировалось с конца 2003 года, когда впервые отметил появление боли в межлопаточном пространстве, грудном отделе позвоночника. Не обследовался, самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики. В начале 2004 года в связи сохраняющимися болями пациенту была выполнена рентгенограмма грудного отдела позвоночника, по результатам которой выявлен остеопороз. Лечился у невропатолога по поводу остеохондроза грудного отдела позвоночника. В связи с отсутствием эффекта от терапии и появлением аналогичных болей в поясничном отделе позвоночника, регистрируемым повышением СОЭ в крови до 70 мм в час, больному была выполнена рентгеновская компьютерная томография груднопоясничного отдела позвоночника. Выявлены признаки диффузного остеопороза, множественных очаговых остеолитических деструктивных изменений в телах позвонков. В миелограмме обнаружено увеличение количества плазматических клеток до 15 %. В крови и моче выявлен белок Бенс-Джонса к-типа. Повышен уровень β_2 -микроглобулина, креатинина, мочевины и кальция сыворотки. На основании этих данных был верифицирован диагноз: Множественная миелома 2Б стадия. Пациенту проводились курсы полихимиотерапии (ПХТ) по схеме М-2 (13 курсов), было достигнуто терапевтическое плато без полной ремиссии. С ноября 2008 по апрель 2009 года получал лечение бортезомидом, на фоне чего отмечалась ренактивация герпесвирусной инфекции в виде эпизодов Herpes zoster.

В апреле 2009 года в связи с эпизодами фебрильной лихорадки без клинических признаков инфекционных осложнений, стойкой лейкопении больной был проконсультирован в Гематологическом научном центре РАМН города Москвы. Иммуногистохимическое исследование белков сыворотки и мочи выявило белок Бенс-Джонса к-типа в следовом количестве, незначительное снижение уровня иммуноглобулина М, снижение в динамике секреции белка Бенс-Джонса с повышением уровня нормальных иммуноглобулинов. Костный мозг клеточный, впервые отмечалось увеличение бластных клеток до 3,6 %. Был рекомендован длительный прием алкерана в суточной дозе 2 мг и дексаметазон 2 мг ежедневно. На фоне данной терапии в июле 2009 года появились и стали нарастать явления геморрагического синдрома: появление кровоточащих язвочек, гематом в ротовой полости, кровоточивости десен, кожных геморрагий. Примерно в это же время моча приобрела красноватый оттенок. При обследовании в общем анализе крови — панцитопения, в общем анализе мочи — протеинурия, макрогематурия.

При пункционной биопсии костного мозга была выявлена бластная гиперплазия костного мозга до 26 %, что позволило диагностировать у пациента острый лейкоз. При цитохимическом исследовании обнаружены бласты с положительной реакцией на липиды, α -нафтилацетатэстеразу с положительной PAS-реакцией, что свидетельствовало о принадлежности их к миелоидным клеткам. Иммуноцитохимическая характеристика бластных клеток позволила подтвердить диагноз вторичного острого

миелобластного лейкоза. Больному был проведен курс ПХТ по схеме «7+3», однако на фоне прогрессии геморрагического синдрома пациент погиб в результате развития геморрагического инсульта.

Данный случай представляет интерес лечения ММ с поражением почек на протяжении более 5 лет с последующим развитием миелодиспластического синдрома и быстрой его трансформацией в острый лейкоз.

У пациента Б., 68 лет, заболевание манифестировалось в сентябре 2006 года болями в горле. При обследовании в ОАК было выявлено повышение СОЭ до 67 мм/час. В моче был обнаружен белок Бенс-Джонса. На основании выявленных плазмочитарной метаплазии костного мозга и высокого уровня моноклонального парапротеина в крови был поставлен диагноз диффузной ММ. Проведено 2 курса ПХТ по схеме М-2. Однако контрольное исследование моноклональных парапротеинов выявило увеличение их уровня. В связи с этим была начата терапия бортезомибом. Проведено 4 блока терапии данным препаратом, однако ремиссии заболевания добиться не удалось, а также возникли значительные проявления нейропатии. Пациент отказался от продолжения лечения бортезомибом. В связи с указанным больной получал практически постоянно алкеран и дексаметазон с периодическими перерывами на фоне развития критической нейтропении.

В апреле 2007 года для медикаментозной терапии гаптенной нейропатии и проведения курса по схеме М-2 пациент поступил в клинику РостГМУ, после чего явления нейропатии усилились еще больше. В мае-июне — очередная госпитализация с целью коррекции терапии. В миелограмме плазматические клетки составили 4 %. Была проведена терапия алкераном, дексаметазоном, циклофосфаном, сеансы плазмафереза. Пациент выписался в стабильном состоянии, но с сохраняющимися явлениями полинейропатии.

В 2008 году повторная госпитализация для рестадирования заболевания и проведения курса ПХТ. В моче больного была выявлена протеинурия — до 5 г/л, что позволило заподозрить «Smoldering»-миелому, амилоидоз почек. При электрофорезе белков мочи выявлялась неселективная гломерулярная протеинурия с присутствием белка Бенс-Джонса. По сравнению с предыдущими данными увеличилась общая потеря белка, отмечалась гипоальбуминемия, снижение β -глобулинов и интенсивности М-градиента.

В апреле 2009 года пациент был госпитализирован в связи с резким ухудшением состояния, выраженным анемическим и геморрагическим синдромами. В миелограмме — 54 % бластных клеток, которые при цитохимическом и иммуноцитохимическом исследованиях соответствовали клеткам лимфоидного ряда, на основании чего был поставлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз. Больному был начат курс ПХТ по протоколу ВFM-90, однако на этом фоне развилась гематома левого бедра и при нарастающих явлениях сердечно-сосудистой недостаточности пациент погиб.

Представленные нами клинические примеры свидетельствуют о высоком риске развития острого гемобластоза у больных ММ, получающих многолетнее лечение цитостатическими препаратами. Это позволяет рекомендовать больным с данной патологией исследование костного мозга при развитии стойкой цитопении в периферической крови. Пациенты, получающие лечение цитостатиками на протяжении более трех лет, должны подвергаться двусторонней трепанобиопсии костного мозга с целью выявления очаговой бластной метаплазии костного мозга и риска трансформации в острый лейкоз.

Список литературы

1. Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой. — М. : Медицина, 2007. — 1118 с.
2. Galton D. A. G. The management of myelomatosis / D. A. G. Galton, F. Broto-Babapulle // Eur. J. Haematol. — 1987. — Vol. 39. — P. 385–398.
3. Einhorn N. Acute leukemia after chemotherapy (melphalan) / N. Einhorn // Cancer. — 1978. — Vol. 41. — P. 444–447.
4. Fisher B. Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation : The NSABP experience / B. Fisher // J. Clin. Oncol. — 1985. — Vol. 3. — P. 1640–1658.
5. Relevance of serum interleukin-2 levels as prognostic factor in multiple myeloma / A. Badros [et al.] // III International Workshop on Multiple Myeloma. — 1991. — Abstract Book. — P. 83–84.

FEATURES OF CLINICAL COURSE OF MULTIPLE MYELOMAS AT LONG- TERM POLYCHEMOTHERAPY

Y.V. Shatokhin, E.S. Bakulina

*SEI HPE «Rostov-on-Don State Medical University Minhealthsocdevelopment»
(Rostov-on-Don c.)*

Long cytostatic treatment of patients with multiple myeloma can lead to development of recrudescence acute leukemia. We gave two such cases of disease transformation against polychemotherapy as an example. Bilateral trepanobiopsy of bone marrow at patient with multiple myeloma is recommended at development of stabile cytopenia in peripheral blood for the purpose of early identification of blasted metaplasia on the basis of these data.

Keywords: multiple myeloma, transformation, acute leukemia, polychemotherapy.

About authors:

Shatokhin Yuri Vasilyevich — doctor of medical sciences, professor, head of hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SEI HPE «Rostov-on-Don State Medical University Minhealthsocdevelopment», an e-mail: Shatokhin-yv@yandex.ru

Bakulina Elena Sergeevna — post-graduate student of hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SEI HPE «Rostov-on-Don State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: esb81@mail.ru

List of the Literature:

1. Clinical oncohematology / Under the editorship of M. A. Volkova. — M: Medicine, 2007. — 1118 P.

2. Galton D. A. G. The management of myelomatosis / D. A. G. Galton, F. Broto-Babapulle // Eur. J. Haematol. — 1987. — Vol. 39. — P. 385–398.
3. Einhorn N. Acute leukemia after chemotherapy (melphalan) / N. Einhorn // Cancer. — 1978. — Vol. 41. — P. 444–447.
4. Fisher B. Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation : The NSABP experience / B. Fisher // J. Clin. Oncol. — 1985. — Vol. 3. — P. 1640–1658.
5. Relevance of serum interleukin-2 levels as prognostic factor in multiple myeloma / A. Badros [et al.] // III International Workshop on Multiple Myeloma. — 1991. — Abstract Book. — P. 83–84.