

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-122-128

СОЧЕТАНИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОГО И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Е.В. Бурнашева, Е.В. Рябикина, С.В. Морданов, А.А. Мацуга, Е.В. Дегтерева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия

В настоящее время отмечается рост числа публикаций, посвящённых проблеме первично-множественных опухолей — новообразований, возникающих одновременно (синхронно) или поочередно (метахронно), развивающихся самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или разных органов. Они описаны в виде двух, трёх и более нозологий. В связи с наличием дефектов иммунной системы при хроническом лимфолейкозе частой находкой являются солидные опухоли разных локализаций. Их развитие возможно и при других гематологических заболеваниях. Вероятно, это обусловлено успехами в излечении опухолевых заболеваний, увеличением продолжительности жизни пациентов, урбанизацией, возрастанием интенсивности канцерогенных техногенных, лекарственных воздействий, наличием первичных и вторичных иммунодефицитов, а также использованием современных методов диагностики. Одновременное выявление миелопролиферативного и лимфопролиферативного заболеваний у пациента встречается редко (в 1%), и это влечёт за собой трудности в диагностике и назначении терапии при такой ассоциации. В связи с этим необходима настороженность при наличии клинических и лабораторных признаков заболевания системы крови, не характерных для установленного типа гемобластоза. И, безусловно, несомненный интерес представляет собственный опыт ведения таких пациентов.

Ключевые слова: первично-множественные опухоли, сочетание лимфопролиферативного и миелопролиферативного заболеваний, диагностика, тактика терапии.

Для цитирования: Шатохин Ю. В., Снежко И. В., Бурнашева Е. В., Рябикина Е. В., Морданов С. В., Мацуга А. А., Дегтерева Е. В. Сочетание миелопролиферативного и лимфопролиферативного заболеваний: клинические наблюдения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):122-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-122-128

Контактное лицо: Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru.

COMBINATION OF MYELOPROLIFERATIVE AND LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES: CLINICAL OBSERVATIONS

Y.V. Shatokhin, I.V. Snezhko, E.V. Burnasheva, E.V. Ryabikina, S.V. Mordanov, A.A. Matsuga, E.V. Degtereva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Currently, there is an increase in the number of publications, devoted to the problem of multiple primary tumors — neoplasms that occur simultaneously (synchronously) or alternately (metachronously), developing independently and independently of each other within the same or different organs. They are described as two, three or more nosologies. Due to the presence of defects in the immune system in chronic lymphocytic leukemia, solid tumors of different localization are a common finding. Their development is possible in other hematological diseases. This is probably due to success in the cure of tumor diseases, an increase in the life expectancy of patients, urbanization, an increase in the intensity of carcinogenic technogenic and medicinal effects, the presence of primary and secondary immunodeficiencies, as well as the use of modern diagnostic methods. Simultaneous detection of myeloproliferative and lymphoproliferative diseases in a patient is rare (in 1%), and this entails difficulties in diagnosing and prescribing therapy with such an association. In this regard, alertness is necessary in the presence of clinical and laboratory signs of a disease of the blood system that are not characteristic of the established type of hemoblastosis. And, of course, of undoubted interest is our own experience in managing such patients.

Keywords: primary-multiple tumors, a combination of lymphoproliferative and myeloproliferative diseases, diagnostics, therapy tactics.

For citation: Shatokhin Y.V., Snezhko I.V., Burnasheva E.V., Ryabikina E.V., Mordanov S.V., Matsuga A.A., Degtereva E.V. Combination of myeloproliferative and lymphoproliferative diseases: clinical observations. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):122-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-122-128

For correspondence: Irina V. Snezhko; i.snezhko@mail.ru.

Введение

Успехи в излечении опухолевых заболеваний, увеличение продолжительности жизни пациентов, урбанизация, возрастание интенсивности канцерогенных техногенных, лекарственных воздействий, наличие первичных и вторичных иммунодефицитов, использование современных методов диагностики (компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография / КТ (ПЭТ/КТ), иммуногистохимические и др.) привели к росту числа публикаций, посвящённых проблеме всё чаще встречающихся первично-множественных опухолей (ПМО). ПМО — это новообразования, возникающие одновременно (синхронно) или поочередно (метахронно), самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или разных органов [1,2,3]. Спектр ПМО достаточно широк. Хорошо известна возможность развития у одного больного солидных ПМО (меланомы, саркомы мягких тканей, опухолей легких и толстой кишки), а также у онкологических и онкогематологических больных после проведенной цитостатической терапии (миелодисплазий и вторичных острых лейкозов). ПМО могут быть диагностированы в любом возрасте, чаще всего у лиц старше 50 лет.

Известно, что хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) в связи с генетической нестабильностью, нарушением репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, иммунодефицитом, спровоцированным как самим заболеванием, так и его лечением, может сочетаться как с солидными опухолями разных локализаций (кожи, желудка, легких, кишечника и других), так и множественной миеломой (ММ) [1,2,4]. Это возможно и при других гематологических заболеваниях. В основном, преобладает сочетание двух опухолей, реже — трёх и более локализаций. На приеме гематолога консультативно-диагностической поликлиники РостГМУ в 2018 г. зафиксирован случай подтверждённых морфологически 5 метахронных и синхронных опухолей у пациентки 71 года: фолликулярная В-клеточная лимфома с поражением подчелюстных, шейных, грудных, забрюшинных, подвздошных лимфоузлов, состояние после 2 курсов ПХТ; рак шейки матки, комбинированное лечение (2008); рак левой почки, нефрэктомия (2016); рак вульвы, комбинированное лечение (2018); рак анального канала, состояние после оперативного лечения (2018).

Хорошо известна в ходе бластной трансформации Ph-позитивного хронического миелоидного лейкоза (Ph+ХМЛ) миелоидно-лимфоидная смена фенотипа опухоли, однако наличие разнотипных гематологических (хронических миелоидного и лимфоидного / плазмocитоидного новообразований) у одного пациента встречается крайне редко (менее 1% пациентов) [1,3,4,5,6].

Многие исследователи пытались установить хронологическую связь возникновения двух заболеваний кроветворной системы у одного человека с помощью молекулярно-генетических методов. Вероятность происхождения заболеваний из общей плюрипотентной клетки на фоне нестабильности генома подтверждало наличие мутации JAK2 V617 F как в миелоидных, так и в В-лимфоцитах при ХЛЛ, который сочетался с хроническим миелопролиферативным заболеванием (ХМПЗ) [7]. В других случаях мутация JAK2 V617 F в лимфоидных клетках не определялась, что способствовало возникновению теории о происхождении двух заболеваний из разных предшественников, более зрелых кроветворных клеток — полипотентных [4]. Так, по данным [6], наиболее часто выявлялась ассоциация Ph-негативного ХМПЗ и ХЛЛ, на долю которого приходилось примерно 50% пациентов с сочетанными заболеваниями. Авторы обнаружили доказательство сосуществования двух независимых хронических миелоидного и лимфоидного (плазмocитоидного) новообразований. При медиане наблюдения 5,2 года у 22 пациентов с ХМПЗ в 1,1% развились хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) в течение жизни, что позволило сделать вывод, что риск развития ХЛПЗ у пациентов с ХМПЗ увеличен в 2,72 раза по сравнению с общей популяцией [8,9].

В работе [5] авторы проанализировали клинические данные из 50 статей, сообщающих о сочетании ХМПЗ и ХЛПЗ у 214 пациентов, из которых у 44% больных диагностированы эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), у 29% — истинная полицитемия (ИП), у 23% — первичный миелофиброз (ПМФ). Медиана возраста 67 лет, у половины из них возникли ХЛПЗ после медианы наблюдения 72 мес., тогда как в 20% диагноз ХЛПЗ предшествовал ХМПЗ или был синхронен. По данным других авторов, в Дании у 83 пациентов с ХМПЗ синхронно или метахронно выявленные ХЛПЗ были представлены у 32% больных

агрессивными лимфомами, у 53% — ХЛЛ или лимфомой из крупных гранулярных лимфоцитов, у 10% — периферическими Т-клеточными лимфомами, особенно ангиоиммунобластными. У пациентов, страдающих ЭТ, отмечена значительно более высокая доля активированных В-лимфоцитов по сравнению со здоровыми взрослыми и пациентами с тройной негативной ЭТ [10].

Конституциональные варианты онкогенов (p53, VHL) и однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) ассоциированы с предрасположенностью к ПМО. В частности, однонуклеотидный полиморфизм rs 2736100_С гена теломеразной обратной транскриптазы (TERT) является строгим предрасполагающим фактором для развития ХМПЗ, ХЛЛ и солидных опухолей. Мутация JAK2 V617 F, которая определяется у большей части пациентов с ХМПЗ, увеличивает риск развития гемобластозов, включая ХЛПЗ, и солидных опухолей. Кроме того, вариант TERT rs 2736100_С значительно увеличивает риск солидных опухолей у пациентов с мутацией JAK2 из-за возможного синергетического действия [4–6].

Группой учёных из Италии проведено довольно крупное исследование, в котором принимали участие 46 больных с подобной ассоциацией. В 89% случаев ХМПЗ было выявлено у пациентов, ранее не получавших лечение по поводу ХЛПЗ. Это свидетельствует о том, что в большинстве случаев ХМПЗ возникает не на фоне «мутагенного» эффекта предшествующей химиотерапии, а вследствие иммунодефицита, присущего самому ХЛПЗ. Также было определено, что наличие у пациента ХМПЗ не связано со степенью агрессивности ХЛПЗ и не усугубляет прогноз лимфопролиферативного заболевания. Миелодиспластический синдром на фоне ХЛПЗ был диагностирован всего в 6,6% случаев, что свидетельствует о крайне редком выявлении такого сочетания [7].

В работе Меликян А.Л. и соавт. (2014) из 17 пациентов с сочетанием ХМПЗ и ХЛПЗ, у 3 пациентов выявлено наличие двух видов ХМПЗ. Еще 3 пациента были с последовательным развитием 3 злокачественных заболеваний (рак/В-ХЛЛ/Rh+ХМЛ, рак/ИП/В-ХЛЛ, рак/ЭТ/ММ). ХМПЗ были представлены следующими заболеваниями: ИП, ПМФ, ЭТ, недифференцированный вариант ХМПЗ, Rh+ХМЛ. ХЛПЗ — такими, как ХЛЛ, волосатоклеточный лейкоз, парпротеинемические гемобластозы [1].

Большинство авторов приходят к выводу о том, что ХМПЗ — это клональные нарушения с повышенным риском развития вторичного лимфопролиферативного новообразования [1,3–10].

Учитывая редкость сочетанной патологии, несомненный интерес представляет собствен-

ный опыт ведения пациентов с ПМО, особенностей их клинического течения, диагностики и тактики терапии.

Остановимся более подробно на следующих клинических наблюдениях.

Клинический случай 1.

У пациента Г., 1965 г. р., жалобы на ночную профузную потливость появились в 2015 г. в возрасте 50 лет. В общем анализе крови (ОАК) выявлены лейкоцитоз, лимфоцитоз, не обследовался. В сентябре 2018 г. отметил появление тяжести и уплотнения в левом подреберье. При дообследовании в ОАК: лейкоциты (WBC) $48,1 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты (л/ц) 86% ($41,3 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин (Hb) 115 г/л, тромбоциты (Plt) $33 \times 10^9/\text{л}$. В миелограмме лимфоплазия костного мозга (л/ц 93,4%), при иммунофенотипировании (ИФТ) периферической крови ИФТ (CD19+CD5+CD23+CD20+CD38-) более всего соответствует В-ХЛЛ.

При эластографии выявлялись гепатомегалия (правая доля — 230 мм, левая доля — 140 мм), спленомегалия — 250×73 мм, фиброз F4 по шкале METAVIR. В октябре 2018 г. в отделении гематологии Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) имели место проявления геморрагического васкулита, периферическая лимфаденопатия (шейные и подчелюстные л/узлы — до 2,5–3,0 см), гепатоспленомегалия; лабораторно в ОАК WBC $110,1 \times 10^9/\text{л}$, л/ц 87%, Hb 110 г/л, Plt $34 \times 10^9/\text{л}$; умеренное повышение трансаминаз (АЛТ 52 Ед/л, АСТ 64 Ед/л), повышение ЛДГ до 511 ед/л. При FISH-исследовании делеция 17p13 не обнаружена, мутация гена TP53 не выявлена. Данные ЭхоКГ: небольшое расширение полости левого предсердия. Глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная (фракция выброса около 64%. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ 1 типа.

На основании полученных результатов обследования установлен диагноз: «В-ХЛЛ, С стадия по Binet. Сопутствующие заболевания: ИБС. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Желудочковая экстрасистолия по типу тригеминии, квадригеминии, IVb. Классификация по Лауну-Вольфу Артериальная гипертензия II стадия, 2 степени, риск 2. Хронический вирусный гепатит С (2018 г). Желчнокаменная болезнь. Осложнение: инфекционно-аллергический геморрагический васкулит, кожная форма».

С октября 2018 г. по февраль 2019 г. проведено 4 курса ХТ по схеме «Ритуксимаб + бендамустин (RB)». При обследовании в марте 2019 г.

зафиксировано сокращение размеров периферических лимфоузлов до нормальных; регресс аутоиммунных проявлений (геморрагический васкулит). В ОАК в постцитостатическом периоде снижение уровня WBC до $2,9 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия (эоз.) 8%, некоторое снижение уровня Plt до $153 \times 10^9/\text{л}$; повышение активности трансаминаз: АСТ до 87 ед/л, АЛТ до 93 ед/л; КТ-признаки гепатоспленомегалии (печень 221 мм, селезенка $182 \times 100 \times 196$ мм), выраженной гиперплазии л/узлов (до 52 мм). После проведения двух курсов по схеме RB в октябре 2019 г. в ОАК обращало на себя внимание снижение уровня WBC до $2,8 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня эоз. до 10%, палочкоядерных нейтрофилов — до 34%, л/ц — 34%, в миелограмме л/ц — 9,3%, сохранялся ИФТ В-ХЛЛ. При КТ признаки небольших апикальных субплевральных булл, сохранение гепатоспленомегалии, сокращение размеров лимфоузлов до 23 мм.

С октября 2019 г., учитывая сохраняющийся патологический клон клеток, по результатам ИФТ костного мозга, спленомегалию, проводилась терапия по схеме ритуксимаб + лейкеран. В связи с активностью гепатита С с ноября 2019 г. в течение 12 недель пациент получал безинтерфероновую терапию (даклатасвир 60 мг/сутки, софосбувир 400 мг/сутки), что привело к достижению стойкого вирусологического ответа (ПЦР РНК ВГС не обнаружено).

В январе 2020 г. некоторое сокращение размеров селезенки до $170 \times 123 \times 160$ мм, печени — до 165 мм. С января 2020 г. проведено 6 курсов поддерживающей терапии ритуксимабом. В июне 2020 г. лейкопения (WBC $3,2 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилия 10%, палочкоядерные нейтрофилы 19%, некоторое повышение уровня ЛДГ до 410 ед/л. В миелограмме лимфоциты составили 30%, эоз. 6,5%. Встречались круглоядерные нейтрофилы, признаки дисгранулоцитопоза. Проводилась терапия по схеме ритуксимаб + лейкеран, поддерживающая терапия ритуксимабом.

В декабре 2020 г. при обследовании в РостГМУ в ОАК WBC $4,5 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия — 8%, сдвиг в лейкоцитарной формуле влево до миелоцитов 6%, палочкоядерных 36% (встречаются круглоядерные нейтрофилы), л/ц — 18%, повышение уровня Нв — до 162 г/л, ЛДГ — до 750 ед/л.

Учитывая сохраняющиеся гепатоспленомегалию, эозинофилию, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до юных форм, с целью исключения вторичного гематологического заболевания (ХМПЗ) пациенту было выполнено дообследование. При цитогенетическом исследовании костного мозга Ph-хромосома не обнаружена, при молекулярно-генетическом — BCR/ABL, JAK-2 не обнаружены, обнаружена мутация «2-го типа»

(insTTGTC) в экзоне 9 CALR. При гистологическом исследовании костного мозга №14069-71/20 выявлены следующие изменения. Очаговый параоссальный и периваскулярный ретикулиновый фиброз, жировых клеток до 50%, гемопоэтическая ткань представлена всеми ростками и переходными формами; мегакариоциты (МГКЦ) в мазках расположены поодиночке и мелкими группами до 7 клеток, крупные и мелкие с округлыми ядрами, расположены беспорядочно. На основании результатов обследования пациенту был установлен диагноз «ХМПЗ: первичный миелофиброз (согласно критериям ВОЗ от 2017 г., присутствуют 3 больших критерия и 2 малых критерия)». Состояние оставалось удовлетворительным, планировалось динамическое наблюдение, коррекция терапии, однако быстрое и тяжёлое течение новой коронавирусной инфекцией, ковид-ассоциированной пневмонии привели к гибели пациента.

Клинический случай 2

Пациентка С., 1973 г.р., считает себя больной с возраста 36 лет, когда в марте 2010 г. в ОАК впервые выявлен гипертромбоцитоз более $1000 \times 10^9/\text{л}$ ($1056-1023-1073 \times 10^9/\text{л}$). Показатели красной крови, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы не имели отклонений от нормы. В миелограмме (апрель, 2010) — пунктат клеточный, представлен всеми ростками гемопоэза. Гранулоцитарный росток расширен за счёт преобладания молодых клеточных форм над зрелыми. Количество МГКЦ в пределах нормы. Определяются МГКЦ различной степени зрелости, активные. При цитогенетическом исследовании костного мозга в апреле 2010 г. Ph-хромосома не выявлена, при цитохимическом исследовании описано большое количество сгустков тромбоцитов, имеющих интенсивную PAS-реакцию и слабую реакцию на альфа-нафтилацетат эстеразы (АНАЭ). В мазке значительное число МГКЦ средних размеров с расщеплённым, уродливым ядром, преобладающее число с интенсивной PAS-реакцией и слабой реакцией на АНАЭ. В РостГМУ диагностирована эссенциальная тромбоцитемия. Получала гидроксимочевину 500–1000 мг через день; количество тромбоцитов составляло $800-900 \times 10^9/\text{л}$.

В 2016 г., учитывая длительный приём гидреа, осуществлён перевод на интерферон-альфа (INF α) по 3 млн 2 раза в неделю, который получала в течение 4 месяцев, на фоне чего отмечено снижение массы тела, нарастание слабости, анемии, в связи с чем INF α отменён. Продолжена терапия гидреа 0,5–1 г в сутки, ко-

личество тромбоцитов сохранялось в пределах $700-800 \times 10^9/\text{л}$

Учитывая жалобы на слабость, выпадение волос, периодически снижение уровня Нв, снижение уровня ферритина до $18,4 \text{ мкг/л}$, диагностирован латентный дефицит железа и проводилась терапия препаратами железа (феррум лек 1 табл. в день) с положительным эффектом. WBC — $2,9 \times 10^9/\text{л}$, эоз — 8%, пал — 5%, с\я — 61%, л\ц — 16%, Нв — 142 г/л , Ег — $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, Plt — $153 \times 10^9/\text{л}$.

В декабре 2016 г. выявлен поверхностный Нр-ассоциированный (+++) гастродуоденит, эндоскопические признаки ГПОД 1 ст., косвенные признаки дискинезии ЖВП. С января по июнь 2017 г. получала препараты железа, витамины группы В с положительным эффектом, отмечено восстановление показателей красной крови.

В июне 2017 г. на фоне респираторной вирусной инфекции отмечено увеличение околоушного л/узла справа, впоследствии регрессировавшего; в июле 2017 г. увеличение затылочного л/узла справа, в течение 1–2 дней регрессировавшего самостоятельно.

Осенью 2017 г. в повторных анализах крови отмечено нарастание абсолютного лимфоцитоза (WBC — $11,4 \times 10^9$, Нв — 131 г/л , Plt — 814×10^9 , л\ц — 61%), в связи с чем было заподозрено лимфопролиферативное заболевание. При ИФТ л\ц периферической крови получены данные в пользу лимфомы клеток зоны мантии. Учитывая сложность постановки диагноза, пациентка была обследована и консультирована в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии Р. М. Горбачевой СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова. В марте 2018 г. Plt — $735 \times 10^9/\text{л}$, WBC — $10,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 31,4%, л\ц — 63,6%, ЛДГ — 176 Ед/л . При УЗИ лимфатических узлов выявлено увеличение подмышечных л/узлов (справа — $1,68 \times 0,8$, максимальный диаметр — $1,42 \times 0,9$, форма овоидная, расположены единично в апикальной и задней группах, гиперплазия мантийной зоны без усиления кровотока; слева — $1,15 \times 0,6$ см, максимальный диаметр — $1,54 \times 0,84$, форма овоидная, расположены единично в пекторальной и центральной группах, гиперплазия мантийной зоны без усиления кровотока), подчелюстных (справа размеры: $1,6 \times 0,54$ см, форма овоидная, расположены единично, гиперплазия мантийной зоны без усиления кровотока; слева — $2,46 \times 0,8$, форма овоидная, расположены единично, гиперплазия мантийной зоны без усиления кровотока). Заключение: увеличение шейных, подмышечных л/узлов диссеминированного характера.

По результату миелограммы, представленные препараты из пунктата костного мозга гипоклеточные с минимальным количеством

жировых пустот, синцитиальных участков нет. Эритроидный росток сужен до 10,8%, нормобластический. Морфологически умеренно сохранён. Миелоидный росток составил 61,8%. Нейтрофильный гранулоцитарный ряд с преобладанием зрелоклеточного компонента (39% из 55,8%). Выраженный лимфоцитоз до 27% из малых зрелых л\ц. МГКЦ 4–5х, тромбоцитарные пластинки скоплениями по всем полям зрения.

При ИФТ 27.04.2018 г. в исследованном образце костного мозга популяция л\ц 48,1%, из них В-клеток — 65,8%. Среди В-л\ц определяется популяция (93,3%) с ИФТ, характерным для В-ХЛЛ: CD19+/CD5+/CD23+/CD200+/CD20dim+/CD22-/CD38-. При FISH-исследовании слитный химерный ген CCND1-IgH не обнаружен. Делеция гена TP53 (17p) не выявлена. При кариотипировании клеток костного мозга хромосомной патологии не выявлено. Мутация в 12 экзоне гена JAK2, MPL1 (RQ-PCR) не обнаружена. Выявлена мутация гена CALR. При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга клеточность костного мозга снижена (по возрасту). Гемопозитические островки занимают 10–30% площади. Ретикулиновый фиброз. Гранулоцитарный росток представлен промежуточными и зрелыми формами. Зрелые формы с признаками нарушения сегментации ядер. Эритропоэз нормобластический. Эритроидный росток с преимущественно диффузным распределением эритрокариоцитов. Часть эритрокариоцитов с умеренно широкой цитоплазмой. Эритробласты лежат группами по 2–3 клетки. МГКЦ в умеренном количестве (в среднем 10–12 клеток в лакуне), полиморфны, преобладают клетки среднего размера. Много клеток с гиперлобулярными ядрами, встречаются клетки с отдельно лежащими долями ядра. МГКЦ лежат преимущественно одиночно или рыхлыми группами из 2–3 клеток. При иммуногистохимическом исследовании костного мозга № 10774/18: Умеренный избыток В-клеток (CD20+), клетки лежат интерстициально, в составе сгущений и очагов. Значительное количество Т-клеток (CD3+), клетки лежат интерстициально, в виде сгущений и очагов. Заключение: «Умеренно гипоклеточный костный мозг. Структура и клеточный состав костного мозга (в т. ч. морфология МГКЦ) соответствуют наблюдаемому при ХМПЗ (в частности, эссенциальной тромбоцитемии) на фоне терапии. Избыток В-лимфоидных клеток. Фенотип большинства В-клеток, по данным иммуногистохимического исследования и проточной цитометрии, соответствует В-ХЛЛ».

Таким образом, имеет место сочетание ХМПЗ (CALRmut позитивное) и лимфоидной опухоли из зрелых В-клеток низкой гистологической степени злокачественности.

При наблюдении в динамике в ОАК в июне 2018 г. отмечались лейкоцитоз до $12,42 \times 10^9/\text{л}$, л\ц — 54,2% ($6,73 \times 10^9/\text{л}$), при УЗИ органов брюшной полости диффузные изменения почек, киста левой почки (1,3 см). Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. При УЗИ лимфоузлов шеи от 14.09.18 г.: гиперплазия шейных лимфоузлов подчелюстных лимфоузлов, лимфоузлов заушной области с двух сторон.

В ОАК (октябрь 2018 г.) нарастание лейкоцитов до $16,41 \times 10^9/\text{л}$, Нв — 122 г/л, ЦП — 1,08, тромбоциты — $868 \times 10^9/\text{л}$, л\ц — $10,18 \times 10^9/\text{л}$ (64%). В миелограмме костный мозг нормоклеточный, миелоидный росток угнетён, л\ц — 32,4%, МГКЦ с отшнуровкой тромбоцитов, свободные Plt скоплениями. Терапии по поводу ХЛЛ не получала.

К марту-апрелю 2019 г. отмечено нарастание лейкоцитоза до $14,3\text{--}18,46 \times 10^9/\text{л}$ и лимфоцитоза (л\ц 71%), в связи с чем гематологом по месту жительства проведена терапия эндоксаном 100 мг/сут. внутрь в течение 25 дней в июне, повторно — в июле 2019 г. на фоне приёма гидроксикарбамида. Достигнуто снижение уровня WBC до $11,09 \times 10^9/\text{л}$. Однако спустя 2 недели повышение температуры тела до 38°C , чувство ломоты в поясничной области, дизурические явления, повышение цифр АД до 160/60 мм рт. ст. Состояние расценено как острая инфекция мочевыводящих путей, получала аугментин по 1000 мг дважды в день внутрь, затем цефазолин в течение 7 дней. Лихорадка рецидивировала. При посеве мочи на стерильность высеяна *Klebsiella pneumoniae* 10^7 КОЕ\мл: результаты фенотипического исследования на продукцию бета-лактамаз расширенного спектра положительны, инактивации карбапенемов не обнаружено, резистентная к амоксициллин-клавулановой кислоте, гентамицину, цiproфлоксацину, цефтазидину, цефепиму, чувствительная к эртапенему, пиперациллину/тазобактаму, амикацину. На фоне терапии эртапенемом 1000 мг в сутки в течение 7 дней отмечена нормализация состояния, в моче по Нечипоренко лейкоциты $300 \times$, эритроциты $400 \times$, посев мочи был стерильный. Проведены реабилитационные мероприятия.

В течение последних полутора лет препарат гидреа не принимает, получает анагредид

(тромборедуктин) 0,5 мг по 1 табл. 2 раза в день в сочетании с пентоксифиллином 400 мг 2 раза в день, что позволяет поддерживать Plt на уровне $700 \times 10^9/\text{л}$. Переносимость препарата удовлетворительная.

При наблюдении в динамике на протяжении последних 5 лет патологии со стороны мочевыводящей системы, эпизодов инфекционных осложнений не отмечалось. Новую коронавирусную инфекцию перенесла в лёгкой форме. Периодически отмечается нарастание анемии, однако приём железосодержащих препаратов купирует это состояние. Пациентка трудоспособна. Представляет интерес выявление у ее дочери, 2002 г. р., в возрасте 18 лет двух опухолевых заболеваний: 03.12.2020 удаление забрюшинной опухоли, резекция тонкой кишки, ИГХ-гастроинтестинальная стромальная опухоль, 15.02.21 г. удаление двух узловых образования средостения, ИГХ-мезенхимальная опухоль нейrogenного происхождения, индекс пролиферации — 5%.

Заключение

Таким образом, представленный материал позволяет сделать следующие выводы.

У пациента возможно развитие одновременного или последовательно двух опухолевых заболеваний кроветворения, затрагивающих разные ростки гемопоэза.

Длительно сохраняющиеся клинические и лабораторные признаки заболевания системы крови, не характерные для установленного типа гемобластоза, требуют в ряде случаев дообследования пациента с целью поиска второго опухолевого заболевания кроветворной системы.

Ведущим критерием в выборе терапевтической тактики служит активность того или другого гематологического заболевания и её значимость для выживаемости пациента.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Меликян А.Л., Колошейнова Т.И., Горячева С.Р., Суборцева И.Н., Вахрушева М.В., Колосова Е.Н., и др. Синхронные и метастатические миелоидные и лимфоидные опухоли. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):37-44.
2. Цыба Н.Н., Обухова Т.Н., Капланская И.Б., Ковалева Л.Г., Тихонова Л.Ю., Грецов Е.М., и др. Сочетание двух форм хронического лейкоза и солидной опухоли у одного больного. *Терапевтический архив*. 2007;79(10):74-77. eLIBRARY ID: 11626699
3. Landtblom AR, Bower H, Andersson TM, Dickman PW, Samuelsson J, Björkholm M, et al. Second malignancies in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study of 9379 patients. *Leukemia*. 2018;32(10):2203-2210. doi: 10.1038/s41375-018-0027-y
4. Rumi E, Passamonti F, Elena C, Pietra D, Arcaini L, Astori C, et al. Increased risk of lymphoid neoplasm in patients

- with myeloproliferative neoplasm: a study of 1,915 patients. *Haematologica*. 2011;96(3):454-8. doi: 10.3324/haematol.2010.033779.
5. Marchetti M, Carobbio A, Capitoni E, Barbui T. Lymphoproliferative disorders in patients with chronic myeloproliferative neoplasms: A systematic review. *Am J Hematol*. 2018;93(5):698-703. doi: 10.1002/ajh.25049
 6. Hauck G, Jonigk D, Kreipe H, Hussein K. Simultaneous and sequential concurrent myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms. *Acta Haematol*. 2013;129(3):187-96. doi: 10.1159/000342484
 7. Hussein K, Brakensiek K, Ballmaier M, Bormann M, Göhring G, Buhr T, et al. B-CLL developing in a patient with PV is not affected by V617F mutation of the Janus kinase 2. *Eur J Haematol*. 2006;77(6):539-41. doi: 10.1111/j.0902-4441.2006.t01-1-EJH2940.x
 8. Laurenti L, Tarnani M, Nichele I, Ciolli S, Cortelezzi A, Forconi F, et al. The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: a retrospective multicentric GIMEMA experience. *Am J Hematol*. 2011;86(12):1007-12. doi: 10.1002/ajh.22171
 9. Vannucchi AM, Masala G, Antonioli E, Chiara Susini M, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(7):2068-73. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0353
 10. Frederiksen H, Farkas DK, Christiansen CF, Hasselbalch HC, Sørensen HT. Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011;118(25):6515-20. doi: 10.1182/blood-2011-04-348755

Информация об авторах:

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Снежко Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Бурнашева Ева Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7818-4776, e-mail: burnash-eva@yandex.ru.

Рябикина Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7382-8827; e-mail: ryabikel@mail.ru.

Морданов Сергей Викторович, к.м.н., ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия.

Мадуга Андрей Александрович, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3557-3373, e-mail: andrey.matsuga@yandex.ru.

Дегтерева Елена Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3286-3930; e-mail: e.degtтерева@mail.ru.

Information about the authors

Yury V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head. Department of Hematology and Transfusiology (with a course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics) Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0003-0002-2246-2858; Email: shatokhin-yv@yandex.ru.

Irina V. Snezhko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology (with a course in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435; Email: i.snezhko@mail.ru.

Eva V. Burnasheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Internal Diseases No. 2, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7818-4776, email: burnash-eva@yandex.ru.

Elena V. Ryabikina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology (with a course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7382-8827; Email: ryabikel@mail.ru.

Sergey V. Mordanov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hematology and Transfusiology (with a course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Andrey A. Matsuga, Assistant of the Department of Hematology and Transfusiology (with the course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3557-3373, email: andrey.matsuga@yandex.ru.

Elena V. Degtereva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3286-3930; Email: e.degtтерева@mail.ru.

Получено / Received: 31.01.2023

Принято к печати / Accepted: 05.04.2023