

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

# СОЧЕТАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОГО И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТРИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ



О.А. Карнабеда, З.В. Ступакова

Адрес:

Карнабеда О.А.

01030, Киев, бульв. Т. Шевченко, 17

Национальный медицинский университет

имени А.А. Богомольца

Тел./факс: (044) 235-91-73; (044) 235-59-15

**Ключевые слова:** хроническое миелопролиферативное заболевание, хроническое лимфолиферативное заболевание, сочетание, миелодиспластический синдром, хроническая лимфоидная лейкемия.

В данной статье представлены три клинических случая сочетания хронического миелолиферативного и хронического лимфолиферативного заболеваний, что на данный момент является редкой находкой для клинициста. У всех пациентов диагноз хронического миелолиферативного и хронического лимфолиферативного заболеваний установлен одновременно; ни один из больных до момента обследования лечения не получал. Патогенетическая связь между миелолиферативными и лимфолиферативными заболеваниями до сих пор остается неясной и, по всей видимости, является результатом генетических мутаций в клетках-предшественниках. Цель данной работы — демонстрация клинических случаев наблюдения и краткий обзор современной литературы для дополнения представлений об ассоциациях такого рода, что в последующем поможет разработать протоколы лечения для таких пациентов.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы, хронические лимфолиферативные заболевания (ХЛЛЗ) наиболее часто диагностируются у взрослого населения Европы и США [1, 2]. Важной особенностью этих болезней является высокая частота возникновения вторичных солидных и гематологических неоплазий, индуцированных цитостатическими препаратами, использованных для терапии при ХЛЛЗ [3, 4]. Причина такой высокой частоты вторичных опухолей при ХЛЛЗ остается неизвестной. По данным исследований, в основе развития могут лежать механизмы нарушения иммунитета вследствие собственно заболевания или его лечения [5, 6]. М. Hisada и соавторы в своей работе показали развитие вторичных миелоидных неоплазий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией, которым проводилась терапия с алкилирующими препаратами или пуриновыми аналогами [3]. Риск развития острой миелоидной лейкемии/миелодиспластического синдрома после применения ВЕАСОРР составляет 0,7–1,7% [7].

В доступной литературе представлены единичные случаи сочетания ХЛЛЗ и хронического миелолиферативного заболевания (ХМЛЗ), выявленные одновременно и не связанные с предше-

ствующей цитостатической терапией, следовательно, вопрос диагностики и лечения этих неоплазий является актуальным.

В данной работе представлены два клинических случая сочетания миелодиспластического синдрома и ХЛЛЗ, а также один случай сочетания хронической лимфоцитарной лейкемии и эссенциальной тромбоцитемии.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

### Случай 1

**Пациентка К.**, 60 лет, обратилась к врачу с жалобами на общую слабость, недомогание, головокружение. При обследовании в анализе периферической крови нормоцитарная анемия, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ; табл. 1).

Проба Кумбса (прямая и непрямая) — позитивная.

По данным компьютерной томографии выявлены признаки спленомегалии (селезенка заметно увеличена в размерах — 200×11×90 мм), аденопатии аксиллярных, подключичных, перигастральных лимфатических узлов (до 8 мм).

В пунктате костного мозга диагностирована гиперплазия эритроидного ростка, выявлены умеренные признаки дисплазии эритрокариоцитов. Количество эритрокариоцитов с наличием симптомов дизэритропоэза составляло до 7% от общего количества клеток

Таблица 1. Данные клинико-гематологического исследования пациентки К.

Лабораторный тест	Результат	Референтные значения	
Общий анализ крови	Лейкоциты – $4,6 \cdot 10^9/\text{л}$	$3,5-10,0 \cdot 10^9/\text{л}$	
	Эритроциты – $2,28 \cdot 10^{12}/\text{л}$	$4,0-5,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$	
	Гемоглобин – 67 г/л	130–165 г/л	
	Тромбоциты – $158 \cdot 10^9/\text{л}$	$150-390 \cdot 10^9/\text{л}$	
	СОЭ – 115 мм/ч	0–15 мм/ч	
	Миелоциты – 1%	0%	
	Палочкоядерные – 15%	1–6%	
	Сегментоядерные – 59%	47–72%	
	Базофилы – 1%	0–1%	
	Моноциты – 5%	3–11%	
	Лимфоциты – 19%	19–37%	
	Плазматические клетки – 1%	0%	
	Биохимический анализ крови	Билирубин общий – 14,21 мкмоль/л	0–17,0 мкмоль/л
		Прямой – 3,32 мкмоль/л	0–3,50 мкмоль/л
Аспартатаминотрансфераза (АсАТ) – 29,4 Ед/л		<31 Ед/л	
Аланинаминотрансфераза (АлАТ) – 20,66 Ед/л		<32 Ед/л	
Альфа-амилаза – 55,3 Ед/л		<80 Ед/л	
Щелочная фосфатаза – 77 Ед/л		53–128 Ед/л	
Лактатдегидрогеназа – 1747,5 Ед/л		225–450 Ед/л	
Общий белок – 66,41 г/л		66–87 г/л	
Креатинин – 87 мкмоль/л		62–115 мкмоль/л	
Мочевая кислота – 455,5 мкмоль/л		155–357 мкмоль/л	
Мочевина – 4,7 ммоль/л		<8,3 ммоль/л	
Альбумин – 38,61 г/л		35–52 г/л	
Глюкоза – 5,74 ммоль/л	4,1–5,9 ммоль/л		

эритроидного ростка. Таким образом, на основании морфологического, цитохимического, патогистологического исследования костного мозга установлен диагноз: миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия.

Однако, по данным патогистологического и иммуногистохимического исследования этого же материала костного мозга, во второй лаборатории получено следующее заключение: подозрение на лимфому из малых лимфоцитов (рекомендовано проведение повторной трепан-биопсии из-за плохого качества материала и невозможности выполнения полноценного иммуногистохимического исследования).

Учитывая данные клинического обследования: анемию, повышенную СОЭ, спленомегалию, положительную прямую и непрямую пробу Кумбса, рекомендации гистолога, — проведено повторное исследование костного мозга (трепан-биопсия).

Результаты повторной трепан-биопсии костного мозга (06/2016) следующие: костный мозг гиперклеточный, с морфологическими признаками, характерными для миелодиспластического синдрома, наиболее вероятно — рефрактерной анемии.

Данные лабораторных тестов при динамическом наблюдении приведены в табл. 2.

При повторном проведении пробы Кумбса определили неполные антиэритроцитарные антитела в непрямой пробе Кумбса и положительную прямую пробу.

Повторная миелограмма: пунктат костного мозга гиперклеточный. Количество мегакариоцитов в пределах нормы.

Наблюдается гиперплазия эритроидного ростка.

Результаты иммунофенотипирования костного мозга по данным точной цитометрии: лимфоидный ряд — уменьшение числа  $CD4^+$  клеток и умеренное повышение экспрессии  $CD71$ . В популяции крупных монону-

клеаров увеличение до 6,86% количества  $CD15^+$  и  $CD117^+$  клеток, при отсутствии изменений  $CD34^+$  субпопуляций. Указанные изменения с наибольшей вероятностью отражают миелодиспластический синдром.

Таким образом, подтвержден диагноз: миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия. Низкая группа риска (цитогенетика 46XX[20], гемоглобин <80 г/л, в костном мозге бластные клетки — <5%) (International Prognostic Scoring System — IPSS). Риск — категория 1. Уровень эритропоэтина в норме (MD Anderson lower-risk Prognostic Scoring System — LR-MDAPSS).

Однако, учитывая положительную пробу Кумбса, соотношение альбумина и общего белка, диагностический поиск был продолжен для исключения ХЛПЗ.

Выполнены дополнительные лабораторные тесты, результаты которых приведены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, по данным электрофореза и иммунофиксации белков сыворотки крови выявлен моноклональный парапротеин — иммуноглобулин (Ig)G $\kappa$  — 18,94%. В суточной порции мочи исследование не проводилось.

В сыворотке крови также повышены уровни свободных легких  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепей иммуноглобулинов. Уровень лактатдеги-

Таблица 2. Результаты лабораторных тестов пациентки К.

Лабораторный тест	Результат	Референтные значения	
Общий анализ крови	Лейкоциты – $4,9 \cdot 10^9/\text{л}$	$3,5-10,0 \cdot 10^9/\text{л}$	
	Эритроциты – $1,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$	$3,8-4,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$	
	Ретикулоциты – 3%	0,2–1,2%	
	Гемоглобин – 60 г/л	110–140 г/л	
	Тромбоциты – $174 \cdot 10^9/\text{л}$	$150-390 \cdot 10^9/\text{л}$	
	СОЭ – 80 мм/ч	0–15 мм/ч	
	Метамиелоциты – 1%	0%	
	Палочкоядерные – 16%	1–6%	
	Сегментоядерные – 62%	47–72%	
	Базофилы – 1%	0–1%	
	Моноциты – 3%	3–11%	
	Лимфоциты – 17%	19–37%	
	Биохимический анализ крови	Билирубин общий – 27,76 мкмоль/л	0,0–17,0 мкмоль/л
		Прямой – 8,83 мкмоль/л	0,0–3,50 мкмоль/л
АсАТ – 29,1 Ед/л		<31 Ед/л	
АлАТ – 19,07 Ед/л		<32 Ед/л	
Альфа-амилаза – 59,4 Ед/л		<80 Ед/л	
Щелочная фосфатаза – 80,7 Ед/л		42–98 Ед/л	
Лактатдегидрогеназа – 1843,65 Ед/л		225–450 Ед/л	
Общий белок – 68,87 г/л		66–87 г/л	
Альбумин – 42,05 г/л		35–52 г/л	
Креатинин – 93,6 мкмоль/л		53–97 мкмоль/л	
Глюкоза – 6,67 ммоль/л		4,1–5,9 ммоль/л	
Мочевая кислота – 534,8 мкмоль/л		155–357 мкмоль/л	
Мочевина – 7,8 ммоль/л	<8,3 ммоль/л		
Коагулограмма	Активированное частичное тромбопластиновое время – 40,6 с	25–35 с	
	Тромбиновое время – 13,9 с	12–16 с	
	Протромбиновое время – 16,4 с	1,8–3,5 с	
	Фибриноген – 2,76 г/л		
Электролиты	Калий – 3,83 ммоль/л	3,5–5,3 ммоль/л	
	Натрий – 137,6 ммоль/л	135–148 ммоль/л	
	Хлор – 103,4 ммоль/л	98–115 ммоль/л	
	pH – 7,535	7,35–7,45	
	Магний – 0,94 ммоль/л	0,86–1,07 ммоль/л	

Таблица 3. Результаты лабораторных тестов пациентки К. за сентябрь 2016 г.

Метод исследования	Результат	Референтные значения
Электрофорез белков сыворотки крови	Общий белок – 6,898 г/дл	6,6–8,3 г/дл
	Альбумин – 52,08%	52–65%
	α <sub>1</sub> -Глобулин – 2,28%	2–5,5%
	α <sub>2</sub> -Глобулин – 2,28%	6–11,7%
	β-Глобулин – 12,1%	8,2–14,5%
Имунофиксация белков сыворотки крови	γ-Глобулин – 27,84%	9,5–19,8%
	Альбумин – 35,92 г/л	34,4–45,0 г/л
	α <sub>1</sub> -Глобулин – 1,58 г/л	1,6–6,7 г/л
	α <sub>2</sub> -Глобулин – 3,93 г/л	5,6–12,4 г/л
	β-Глобулин – 8,35 г/л	4,4–11,6 г/л
Биохимическое исследование	γ-Глобулин – 19,2 г/л	5,5–13,4 г/л
	М-протеин – 18,98 г/л	Отсутствует
	Свободные легкие κ-цепи – 238,0 мг/л	3,3–19,4 мг/л
	Свободные легкие λ-цепи – 13,7 мг/л	5,71–26,3 мг/л

дрогеназы — 1747,5 Ед/л, что более чем в 3 раза превышает норму.

Доступных лимфатических узлов для проведения гистологического исследования не выявлено, а выполнение спленэктомии, учитывая наличие миелодиспластического синдрома и риск развития осложнений, в настоящее время противоречиво.

Таким образом, с учетом данных обследования установлен диагноз: миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия. Низкая группа риска (цитогенетика 46XX[20], гемоглобин <80 г/л, в костном мозге бластные клетки — <5%) (IPSS). Риск — категория 1. Уровень эритропоэтина в норме (LR-MDAPSS).

ХЛПЗ (лимфома селезенки/заболевание отложения легких цепей иммуноглобулинов/вялотекущая миелома (IgGκ) — 18,94% в сыворотке крови).

**Случай 2**

**Больной В.**, 68 лет, впервые обратился к врачу по месту жительства с жалобами на слабость, уменьшение массы тела, повышение температуры тела. Во время обследования в периферической крови выявлена нормоцитарная анемия, повышение СОЭ. По данным анализа крови на показатели обмена железа, дефицита железа не установлено. Уровень витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты — без признаков дефицита (табл. 4).

Пациенту неоднократно проводили компьютерную томографию органов грудной, брюшной полости, малого таза с контрастированием, исследование крови на онкомаркеры (простатспецифический антиген, раково-эмбриональный, Са 19-9, хромогранин-А). Онкопатологии не выявлено.

По данным компьютерной томографии выявлены признаки сплено-мегалии (селезенка увеличена в размерах — 185×80×135 мм, контуры четкие, ровные, структура однородная). Киста поджелудочной железы. Кисты почек. Кисты костей.

Результаты лабораторных исследований **пациента В.** приведены в табл. 5.

В общем анализе крови выраженный анизоцитоз с преобладанием микро-

цитов. Незначительно выраженный пойкилоцитоз. Незначительно выражена гипохромия.

Получены следующие результаты трепан-биопсии костного мозга: костномозговые полости заполнены со-

единительной тканью (ретикулиновой и коллагеновый фиброз IV степени), между коллагеновыми ячейками наблюдаются единичные кроветворные клетки, большинство из них представляют собой незрелые гемопоэтические клетки, среди которых присутствуют мелкие клетки мегакариоцитарного ряда с тонким ободком цитоплазмы. По результатам иммуногистохимического исследования в костном мозге определяются единичные Т- (CD3<sup>+</sup>) и В-лимфоциты (CD20<sup>+</sup>), что исключает поражение его лимфомой. Среди плотной соединительной ткани определяются единичные клетки с позитивной реакцией на CD71 и миелопероксидазу, количество бластных клеток, позитивных к CD34 и CD117, увеличено и составляет примерно 5% от общего числа гемопоэтических

Таблица 4. Показатели обмена железа, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты пациента В. (май 2016 г.)

Лабораторный тест	Результат	Референтные значения
Витамин В <sub>12</sub>	1521,0 пг/мл	197–866 пг/мл
Насыщение трансферрина железом	81,25%	15–50%
Ферритин	261,4 пг/мл	30–400 пг/мл
Фолиевая кислота	>20,00 нг/мл	4,6–18,70 нг/мл

Таблица 5. Результаты лабораторных исследований пациента В.

Лабораторный тест	Результат	Референтные значения
Общий анализ крови	Лейкоциты – 5,2 · 10 <sup>9</sup> /л	3,5–10,0 · 10 <sup>9</sup> /л
	Эритроциты – 3,05 · 10 <sup>12</sup> /л	4,0–5,0 · 10 <sup>12</sup> /л
	Ретикулоциты – 1,9%	0,2–1,2%
	Гемоглобин – 79 г/л	130–165 г/л
	Тромбоциты – 256 · 10 <sup>9</sup> /л	150–390 · 10 <sup>9</sup> /л
	СОЭ – 66 мм/ч	0–15 мм/ч
	Миелоциты – 4%	0%
	Метамиелоциты – 3%	0%
	Палочкоядерные – 11%	1–6%
	Сегментоядерные – 48%	47–72%
	Базофилы – 1%	0–1%
	Эозинофилы – 3%	0,5–5%
	Моноциты – 1%	3–11%
	Лимфоциты – 29%	19–37%
Биохимический анализ крови	Билирубин общий – 11,45 мкмоль/л	0,0–17,0 мкмоль/л
	Прямой – 3,81 мкмоль/л	0,0–3,50 мкмоль/л
	АсАТ – 11,1 Ед/л	<37 Ед/л
	АлАТ – 11,71 Ед/л	<42 Ед/л
	Альфа-амилаза – 37,6 Ед/л	<80 Ед/л
	Щелочная фосфатаза – 116,4 Ед/л	42–98 Ед/л
	Лактатдегидрогеназа – 865,9 Ед/л	225–450 Ед/л
	Общий белок – 77,94 г/л	66–87 г/л
	Альбумин – 48,53 г/л	35–46 г/л
	Креатинин – 88,4 мкмоль/л	53–97 мкмоль/л
	Глюкоза – 6,76 ммоль/л	4,1–5,9 ммоль/л
	Мочевая кислота – 359,8 мкмоль/л	155–357 мкмоль/л
	Мочевина – 7,2 ммоль/л	<8,3 ммоль/л
	Коагулограмма	Активированное частичное тромбопластиновое время – 31,6 с
Тромбиновое время – 18 с		14–21 с
Протромбиновое время – 13,1 с		12–16 с
Фибриноген – 3,50 г/л		1,8–3,5 г/л
Международное нормализованное отношение – 1,10		0,85–1,15
Электролиты		Калий – 4,36 мкмоль/л
	Натрий – 143,2 мкмоль/л	135–148 мкмоль/л
	рН – 7,395	7,35–7,45
Антитела к ВИЧ 1-го и 2-го типа	Негативный	Негативный
Экспресс-диагностика гепатита В и С	Негативный	Негативный

**Таблица 6.** Результаты электрофореза и иммунофиксации белков сыворотки крови **пациента В.**

Метод исследования	Результат	Референтные значения
Электрофорез белков сыворотки крови	Общий белок — 6,649 г/дл	6,6–8,3 г/дл
	Альбумин — 60,88%	52–65%
	α <sub>1</sub> -Глобулин — 5,8%	2–5,5%
	α <sub>2</sub> -Глобулин — 9,69%	6–11,7%
	β-Глобулин — 6,14%	8,2–14,5%
Иммунофиксация белков сыворотки крови	γ-Глобулин — 17,49%	9,5–19,8%
	Альбумин — 40,48 г/л	34,4–45,0 г/л
	α <sub>1</sub> -Глобулин — 3,68 г/л	1,6–6,7 г/л
	α <sub>2</sub> -Глобулин — 6,44 г/л	5,6–12,4 г/л
	β-Глобулин — 4,08 г/л	4,4–11,6 г/л
	γ-Глобулин — 11,63 г/л	5,5–13,4 г/л
	M-протеин — 7,26 г/л	Отсутствует

клеток. Такие изменения наиболее соответствуют миелодиспластическому синдрому.

Проба Кумбса, прямая и непрямая, негативная.

Таким образом, на основании данных вышеперечисленных методов клинического исследования установлен диагноз: миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия. Низкая группа риска (цитогенетика 46,XY[18]/92,XXYY[2], гемоглобин <80 г/л, количество бластов в костном мозге — 5%) (IPSS). Риск — категория 2 (LR-MDAPSS). Уровень эритропоэтина в норме.

С учетом соотношения альбумина и общего белка проведены электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови (табл. 6).

При выполнении иммунофиксации выявлен патологический градиент, который представлен IgGκ и составляет 10,92% общего количества белка. В суточной моче M-градиент не определяется. Уровень лактатдегидрогеназы — 865,9 Ед/л, что практически в 2 раза превышает референтное значение.

Для установления диагноза необходима гистологическая верификация процесса, но периферических или других групп лимфатических узлов для проведения биопсии и гистологического исследования не выявлено. Выполнение спленэктомии с учетом риска развития осложнений в настоящее время противоречиво.

По данным обследования установлен диагноз: миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия. Низкая группа риска (цитогенетика 46,XY[18]/92,XXYY[2], гемоглобин <80 г/л, количество бластов в костном мозге — 5%) (IPSS). Риск — категория 2 (LR-MDAPSS). Уровень эритропоэтина в норме.

ХЛПЗ (лимфома селезенки, заболевание отложения легких цепей иммуноглобулинов (IgGκ) — 10,92% в сыворотке крови). Хронический эрозивный гастродуоденит. Гепатоз. Хронический панкреатит. Хронический бронхит в стадии неполной ремиссии. Буллезная эмфизема легких. Ишемическая болезнь сердца. Диффузный

кардиосклероз. Сердечная недостаточность I степени.

С учетом сочетания двух заболеваний — ХЛПЗ и миелодиспластического синдрома — в качестве терапии пациентам возможно рекомендовать курс лечения с ленолидамидом 10 мг 1–21-й день в сочетании с дексаметазоном 20 мг 1–4-й; 9–12-й; 17–20-й день каждые 28 дней. Эффективность ленолидамида доказана в клинических исследованиях при миелодиспластическом синдроме с q5-негативной цитогенетикой [8]. Эффективность и безопасность этой терапии

необходимо доказать в клинических исследованиях.

**Случай 3**

**Пациент Б.**, 64 года, обратился к врачу в октябре 2016 г. с жалобами на увеличение лимфатических узлов шеи. Из анамнеза известно, что в 2013 г. диагностирован тромбоцитоз >1000 · 10<sup>9</sup>/л в периферической крови, рекомендована консультация гематолога. По данным периферической крови — лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз и гипертромбоцитоз — 1081 · 10<sup>9</sup>/л. В миелограмме количество лимфоцитов составляет 60%. На основании результатов иммунофенотипирования установлен диагноз: хроническая В-клеточная лимфоцитарная лейкемия. Данные лабораторного исследования представлены в табл. 7.

Результаты трепан-биопсии костного мозга: костный мозг незначительно гиперклеточный (гемопоэтическая ткань составляет приблизительно 70%), строма представлена жировыми клетками, жировые клетки первой линии представлены во всех ячейках, кроме участков паратрабекулярного фиброза. Почти во всех ячейках при-

**Таблица 7.** Результаты общего анализа крови и данных исследования костного мозга **пациента Б.**

Лабораторный тест	Результат	Референтные значения	
Общий анализ крови	Лейкоциты — 26,7 · 10 <sup>9</sup> /л	3,5–10,0 · 10 <sup>9</sup> /л	
	Эритроциты — 4,47 · 10 <sup>12</sup> /л	4,0–5,0 · 10 <sup>12</sup> /л	
	Гемоглобин — 133 г/л	130–165 г/л	
	Тромбоциты — 965 · 10 <sup>9</sup> /л	150–390 · 10 <sup>9</sup> /л	
	СОЭ — 2 мм/ч	0–15 мм/ч	
	Относительное число лимфоцитов — 71,2%	17–48%	
	Относительное число моноцитов — 3,7%	4–10%	
	Относительное число гранулоцитов — 25,1%	43–76%	
	Абсолютное число лимфоцитов — 18,9 · 10 <sup>9</sup> /мкл	1,2–3,2 · 10 <sup>9</sup> /мкл	
	Абсолютное число моноцитов — 0,9 · 10 <sup>9</sup> /мкл	0,3–0,8 · 10 <sup>9</sup> /мкл	
	Абсолютное число гранулоцитов — 6,9 · 10 <sup>9</sup> /мкл	1,2–6,8 · 10 <sup>9</sup> /мкл	
	Миелограмма	Палочкоядерные — 3%	1–6%
Сегментоядерные — 21%		47–72%	
Базофилы — 1%		0–1%	
Моноциты — 1%		3–11%	
Лимфоциты — 74%		19–37%	
Бласты — 0,4%		0,1–1,1%	
<b>Нейтрофильные гранулоциты:</b>			
Миелоциты — 0,4%		7,0–12,0%	
Метамиелоциты — 0,2%		8,0–15,0%	
Палочкоядерные — 3,2%		12,8–23,8%	
Сегментоядерные — 5%		13,1–24,1%	
<b>Эозинофильные гранулоциты:</b>			
Сегментоядерные — 0,4%		0,5–5,8%	
<b>Базофильные гранулоциты:</b>			
Сегментоядерные — 0,4%		0–0,25%	
<b>Элементы эритропоэза:</b>			
Нормоциты базофильные — 0,6%		1,4–4,6%	
Нормоциты полихроматофильные — 2,2%		8,9–16,9%	
<b>Элементы лимфопоэза:</b>			
Лимфоциты — 85,4%		4,3–13,7%	
Плазмоциты — 1,8%		0,1–1,8%	
<b>Элементы моноцитопоэза:</b>			
Моноциты — 1,8%		0,7–3,1%	
Митозы элементов белого роста — 0:500		2:500	
Митозы элементов красного роста — 0:500		3:500	
<b>Костномозговые индексы:</b>			
Лейко-/эритробластический индекс — 34,7:1		4:1; 3:1	
Созревание нейтрофилов — 0,07	0,6–0,8		
Созревание эритрокариоцитов — 0,79	0,8–0,9		

сутствуют очаговые скопления малых лимфоцитов, некоторые из них расположены в центре ячеек, некоторые — в паратрабекулярных зонах. На отдельных участках малые лимфоциты перемешаны с клетками эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного рядов. В костном мозге диффузно определяется ретикулиновый фиброз I степени (норма), однако в очагах инфильтрации его малыми лимфоцитами — IV степени (патология). Признаки коллагенового фиброза отсутствуют. Соотношение миелоидной ткани к эритроидной приблизительно 4:1. Эритроидный росток представлен группами клеток по 7–15 единиц и диффузно расположенными одиночными клетками (поздними эритробластами), тип кроветворения нормоклеточный. Миелоидный росток располагается вдоль синусоидов, присутствуют все переходные формы гранулоцитов. Мегакарициты расположены одиночно, размер и цитологические характеристики нормальные. Количество плазматических клеток и их расположение соответствуют норме. Таким образом, в костном мозге присутствуют признаки поражения его лимфомой/лейкемией.

Для определения типа лимфомы/лейкемии проведено иммуногистохимическое исследование, по его результатам все клетки в скоплениях являются В-лимфоцитами (CD20<sup>+</sup>); Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>) в них единичные, что характерно для поражения костного мозга при В-клеточных лимфомах. CD20<sup>+</sup> клетки составляют примерно 30% общего количества клеток костного мозга. Для установления типа лимфомы иммуногистохимическое исследование было продолжено. По его результатам клетки опухоли позитивны к CD5, CD23, LEF1, негативные — к CD10 и циклину D1. Такой иммунофенотип является характерным для хронической лимфоцитарной лейкемии.

По данным компьютерной томографии **пациента Б.** выявлены признаки лимфаденопатии с поражением шейных, надключичных, подключичных, аксиллярных лимфатических узлов с обеих сторон, лимфатических узлов средостения, забрюшинного пространства, тазовой локализации и паховых лимфатических узлов по обе стороны. Калькулезный холецистит, простые кисты почек по Bosniak I, гиперплазия предстательной железы.

Результаты молекулярного цитогенетического исследования (флуоресцентная гибридизация *in situ*) за ноябрь 2016 г.: в 100% проанализированных интерфазных ядрах установлено отсутствие делеции в участках хромосомы 11q22.3 и хромосомы 17p13.1.

Результат полимеразной цепной реакции в реальном времени для количественного выявления мутации V617F в 14-м экзоне гена *JAK2* киназы: *JAK2*<sup>V617F</sup> — тест позитивный. Таким образом, на основании клинико-лабораторного исследования установлен диагноз: ХЛПЗ: хроническая В-клеточная лимфоцитарная лейкемия, стадия II (Rai, 1975). ХМПЗ: эссенциальная тромбоцитемия, *JAK2*<sup>V617F</sup> — тест позитивный.

Пациент находится под наблюдением. Специального лечения не требуется. Принимает ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одновременное выявление миелопролиферативного и лимфопротеративного заболеваний у пациента является редкой находкой и требует внимательного сбора клинических данных. Патогенетические механизмы, лежащие в основе такого рода ассоциации, неизвестны, а характер возникновения двух неопластических расстройств крайне неоднороден. Основным вопросом для специалиста остается задача назначения терапии при таком сочетании, так как структурированные данные в этой области отсутствуют.

Многие исследователи пытались установить хронологическую связь возникновения двух заболеваний у одного человека с помощью молекулярно-генетических методов, и в некоторых случаях *JAK2*<sup>V617F</sup> мутация была выявлена в В-лимфоцитах при хронической лимфоцитарной лейкемии, которая сочеталась с ХМПЗ. Это заставило задуматься о происхождении заболеваний из общей плюрипотентной клетки [9]. В других случаях такая мутация не была определена, и этому послужило возникновение теории о происхождении двух заболеваний из полипотентных клеток [10]. Но все они в своих исследованиях пришли к выводу, что риск возникновения ХЛПЗ у пациентов с ХМПЗ выше, чем в общей популяции [9, 11].

Группой ученых из Италии проведено довольно крупное исследование, в котором принимали участие 46 человек с подобной ассоциацией. В более чем 89% случаев миелопротеративные заболевания выявлены у пациентов, ранее не получавших лечение по поводу лимфопротеративного заболевания. Это свидетельствует о том, что в большинстве случаев ХМПЗ возникает не на фоне «лейкемогенного» эффекта предшествующей химиотерапии, а вследствие иммунодефицита, присущего ХЛПЗ. Также было сказано, что наличие у пациента

ХМПЗ не связано с более агрессивным течением ХЛПЗ и не усугубляет прогноз лимфопротеративного заболевания. Миелодиспластический синдром диагностирован всего в 6,6% случаев, что свидетельствует о крайне редком выявлении такого сочетания [6].

Случаи сочетанного развития миелодиспластического синдрома и ХЛПЗ крайне редко описаны в литературе, из-за чего трудно определить и подход к диагностике такого сочетания, и терапевтическую тактику. В нашем случае установить морфологический и гистологический вариант лимфопротеративного заболевания практически невозможно, потому что удаление селезенки у пациентов могло привести к фатальным последствиям и в принципе является противоречивым при миелодиспластическом синдроме.

Этой работой мы хотим обратить внимание специалистов на сочетание двух хронических заболеваний — лимфопротеративного и миелопротеративного. Обе болезни имеют вялотекущее начало, и отследить хронологию возникновения патологий относительно друг друга крайне сложно, но внимательный диагностический поиск и точное сопоставление всех клинических данных непременно выведут клинициста к правильному диагнозу и назначению корректного лечения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. (2017) Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin.*, 66(1): 7–30.
2. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E. et al. (2015) Chronic Lymphocytic Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 26 (suppl. 5): 78–84.
3. Hisada M., Biggar R.J., Greene M.H. et al. (2001) Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 98(6): 1979–1981.
4. Chaabouni H., Kacem K., Zriba S. et al. (2015) Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia patients: Report of six cases and review of the literature. *Gulf. J. Oncol.*, 1(19): 28–32.
5. Trifa A.P., Cuculanu A., Popp R.A. et al. (2014) Concomitant myeloproliferative and lymphoid neoplasms in two patients positive for *JAK2* V617F mutation. *Case Report and Literature Review. Indian J. Hematol. Blood Transfus.*, 30 (Suppl. 1): 120–123.
6. Laurenti L., Tarnani M., Nichele I. et al. (2011) The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: A retrospective multicentric GIMEMA experience. *Am. J. Hematol.*, 86: 1007–1012.
7. Eichenauer D.A., Thielen I., Haverkamp H. et al. (2014) Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*, 123(11): 1658–1664.
8. Raza A., Reeves J.A., Feldman E.J. et al. (2008) Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood*, 111(1): 86–93.
9. Rumi E., Passamonti F., Elena C. (2011) Increased risk of lymphoid neoplasm in patients with myeloproliferative neoplasm: a study of 1,915 patients. *Haematologica*, 96(3): 454–458.
10. Hussein K., Brakensiek K., Ballmaier M. (2006) B-CLL developing in a patient with PV is not affected by V617F mutation of the Janus kinase 2. *Eur. J. Haematol.*, 77(6): 539–541.
11. Vannucchi A.M., Masala G., Antonioli E. (2009) Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18(7): 2068–2073.

**Поєднання хронічного мієлопроліферативного та лімфопрولیферативного захворювань: три клінічні випадки***О.А. Карнабеда, З.В. Ступакова**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ*

**Резюме.** У даній роботі представлені три клінічні випадки поєднання хронічного мієлопроліферативного та хронічного лімфопрولیферативного захворювань, що наразі є доволі рідкісною знахідкою для клініциста. В усіх трьох випадках діагнози хронічного мієлопроліферативного та хронічного лімфопрولیферативного захворювань були встановлені одночасно; жоден із пацієнтів до моменту обстеження лікування не отримував. Патогенетичний зв'язок між мієлопроліферативними та лімфопрولیферативними захворюваннями залишається нез'ясованим та, очевидно, є результатом генетичних мутацій у клітинах-попередниках. Мета роботи — ознайомлення з клінічними випадками та стислий огляд сучасних джерел літератури для розширення уявлень щодо такого роду асоціацій, що в майбутньому зможе допомогти розробити протоколи лікування для таких пацієнтів.

**Ключові слова:** хронічне мієлопроліферативне захворювання, хронічне лімфопрولیферативне захворювання, поєднання, мієлодиспластичний синдром, хронічна лімфоїдна лейкемія.

**Clinical case of the coexistence of lymphoproliferative and myeloproliferative neoplasms in three patients***O.A. Karnabeda, Z.V. Stupakova**O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv*

**Summary.** We report three clinical cases with coexistence of myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms in the same patients, which is uncommon finding for clinician. All patients with myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms were diagnosed concomitantly; none of the patients have received any treatment prior to the survey. It is unclear whether there is a pathogenetic link between the myeloproliferative and lymphoproliferative diseases being probably the result of genetical mutations which occurred in distinct precursors cells. The aim of this article is to present clinical cases and overview of modern literature in order to complete understanding of this kind of associations that in future will help to develop treatment protocols for these patients.

**Key words:** myeloproliferative neoplasms, lymphoproliferative neoplasms, coexistence, myelodysplastic syndrome, chronic lymphocytic leukemia.