

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-47-54

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ 64 ЛЕТ С ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Ю.Е. Рябухина¹, О.Л. Тимофеева¹, П.А. Зейналова^{1, 2}, Ф.М. Аббасбейли¹, М.В. Антонец¹,
В.Е. Груздев¹, М.А. Анисимов¹, А.А. Ахобеков¹, Н.А. Купрышина³

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²кафедра онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Плазмоклеточный лейкоз (ПКЛ) – редкое злокачественное плазмоклеточное новообразование с агрессивным клиническим течением, минимальным ответом на проводимую терапию и неблагоприятным прогнозом. При развитии сопутствующей новой коронавирусной инфекции COVID-19 и осложнений ее течения прогноз у пациентов с ПКЛ значительно ухудшается.

Подходы к терапии ПКЛ в настоящее время до конца не определены, и используются режимы, разработанные для лечения множественной миеломы. Поскольку при ПКЛ наиболее часто среди клинических симптомов встречаются почечная недостаточность и гиперкальциемия, которые нередко развиваются и при множественной миеломе, применение ингибитора протеасомы (бортезомиб), доказавшего свою эффективность во втором случае, является оправданным.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 64 лет, которая была госпитализирована в стационар в тяжелом соматическом состоянии с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. При поступлении был заподозрен дебют развития ПКЛ, и в кратчайшие сроки после подтверждения диагноза по витальным показателям начата противоопухолевая лекарственная терапия, проводимая с положительным эффектом.

Ключевые слова: плазмоклеточный лейкоз, почечная недостаточность, бортезомиб, быстрый противоопухолевый эффект, новая коронавирусная инфекция, тромбоз легочной артерии

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Тимофеева О.Л., Зейналова П.А. и др. Клиническое наблюдение пациентки 64 лет с плазмоклеточным лейкозом, впервые выявленным на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. MD-Onco 2022;2(3):47–54. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-47-54

CLINICAL OBSERVATION OF A 64-YEAR-OLD FEMALE PATIENT WITH PLASMA CELL LEUKEMIA DIAGNOSED DURING CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Yu.E. Ryabukhina¹, O.L. Timofeeva¹, P.A. Zeinalova^{1, 2}, F.M. Abbasbeyli¹, M.V. Antonets¹, V.E. Gruzdev¹, M.A. Anisimov¹, A.A. Akhobekov¹, N.A. Kupryshina³

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Plasma cell leukemia (PCL) is a rare malignant plasma cell neoplasm with aggressive clinical progression, minimal response to therapy and unfavorable prognosis. Concomitant new coronavirus infection COVID-19 and its complications significantly worsen prognosis in patients with PCL.

Currently, approaches to PCL therapy are not finalized, and regimens developed for multiple myeloma are used. In PCL, the most common clinical symptoms are renal failure and hypercalcemia which are frequently observed in multiple myeloma. Therefore, use of proteasome inhibitor (bortezomib) with proven effectiveness in multiple myeloma, is justified.

A clinical observation of a 64-year-old female patient who was hospitalized in poor physical condition with the new coronavirus infection COVID-19 is presented. During hospitalization, debut of PCL was suspected, and as soon as possible after diagnosis confirmation using vital indications, antitumor drug therapy was started with positive effect.

Keywords: plasma cell leukemia, renal failure, bortezomib, fast antitumor effect, new coronavirus infection, pulmonary thromboembolism

For citation: Ryabukhina Yu.E., Timofeeva O.L., Zeynalova P.A. et al. Clinical observation of a 64-year-old female patient with plasma cell leukemia diagnosed during coronavirus infection COVID-19. MD-Onco 2022;2(3):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-47-54

ВВЕДЕНИЕ

Плазмоклеточный лейкоз (ПКЛ) – редкое лимфо-пролиферативное заболевание, возникающее вследствие злокачественной пролиферации плазматических клеток, выявляемых в периферической крови в количестве 20 % и более (абсолютное число 2×10^9 /л и более). ПКЛ характеризуется агрессивным клиническим течением и проявляется прогрессирующей анемией, тромбоцитопенией, гиперпротеинемией, гиперкальциемией, тяжелой почечной недостаточностью, возникновением экстрамедуллярных очагов [1–3].

Выделяют 2 формы ПКЛ: первичный ПКЛ (пПКЛ), возникающий *de novo* (60 % случаев), и вторичный ПКЛ (вПКЛ), который развивается у 2–4 % больных множественной миеломой (ММ). Каждый из этих видов ПКЛ имеет молекулярные и клинические особенности. Так, пПКЛ наблюдается преимущественно у молодых пациентов, характеризуется инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками с незрелой морфологией, наличием большой опухолевой массы, экстрамедуллярных очагов, нередко быстрым развитием почечной недостаточности. При этом общая выживаемость (ОВ) составляет в среднем 11,2 мес, тогда как у пациентов с вПКЛ этот показатель составляет всего 1,3 мес [4–8].

Несмотря на достигнутые успехи в понимании молекулярно-генетических основ патогенеза ММ, биологические особенности развития ПКЛ и их влияние на прогноз заболевания остаются в настоящее время малоизученными, а полученные результаты исследований противоречивы. Известно, что геномные аберрации при ПКЛ схожи с изменениями, встречаемыми при ММ, однако наблюдаются чаще. В одном из исследований Н. Chang и соавт. показали, что частота выявления таких нарушений, как del17p, del13q14, del1p21, 1q21 и t(4;14), при ПКЛ выше, чем при ММ. При этом только наличие del1p21 и t(4;14) сопровождалось короткой ОВ, остальные аберрации на ее длительность не влияли [9]. Мутации TP53, по одним данным, связаны со значительно более низкой ОВ и выживаемостью без прогрессирования (ВБП) [10]. В другом исследовании наличие del17p не оказывало значимого влияния ни на ОВ, ни на ВБП у пациентов с ПКЛ [9].

Проведенные к настоящему времени рандомизированные проспективные исследования по терапии пПКЛ немногочисленны и основаны на применении

программ индукции с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, разработанных для лечения пациентов с ММ [11–14] и позволяющих увеличить ОВ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток до 3 лет [15]. По данным некоторых авторов, среднее время от постановки диагноза ММ до развития вПКЛ составляет 31 мес, а медиана ОВ этих пациентов не превышает 4 мес [8, 16].

Подходы к терапии пациентов с вПКЛ те же, что у больных с рецидивирующей или рефрактерной ММ, однако эффективность остается низкой, часто отмечаются резистентность к проводимой терапии и неблагоприятный прогноз в целом [17, 18].

Отсутствие единого подхода к лечению ПКЛ, неудовлетворительные результаты применяемых в настоящее время программ лекарственной терапии, а также небольшая частота выявления данной патологии вызывают несомненный интерес к каждому клиническому наблюдению.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 64 лет, проходившей лечение в Клиническом госпитале «Лапино» Группы компаний «Мать и дитя» по поводу новой коронавирусной инфекции (НКВИ) COVID-19. Тяжелое состояние больной, а также выявленные на момент поступления в стационар патологические изменения в гемограмме и отклонения в биохимических показателях позволили заподозрить дебют ПКЛ. При последующем срочном комплексном обследовании диагноз был подтвержден, и в кратчайшие сроки начата противоопухолевая терапия.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 64 лет, поступила в отделение реанимации Клинического госпиталя «Лапино» Группы компаний «Мать и дитя» в марте 2022 г. с диагнозом: НКВИ COVID-19, вирус идентифицирован путем исследования мазка из ротоглотки методом полимеразно-цепной реакции на SARS-CoV-2; правосторонняя нижнедолевая пневмония. Из сопутствующих заболеваний обращали на себя внимание ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность на фоне тахисистолической формы фибрилляции предсердий, недостаточность митрального клапана III степени, недостаточность трехстворчатого клапана III–IV степени.

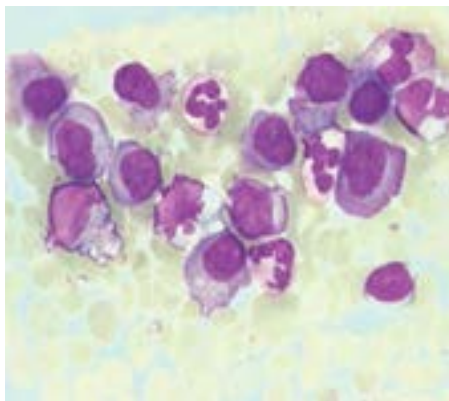


Рис. 1. Цитологическое исследование периферической крови. Множественная миелома/плазмноклеточный лейкоз. Циркулирующие плазматические клетки в периферической крови. Плазмоциты разной степени зрелости. Окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$

Fig. 1. Cytological examination of peripheral blood. Multiple myeloma/plasma cell leukemia. Circulating plasma cells in peripheral blood. Plasma cells of varying maturation level. Romanowsky–Giemsa staining, $\times 1000$

Состояние больной на момент госпитализации было тяжелым, сознание спутанным, на уровне глубокого оглушения, ориентация в пространстве и времени отсутствовала.

В клиническом анализе крови выявлены: нормохромная нормоцитарная анемия (уровень гемоглобина 66 г/л), тромбоцитопения (уровень тромбоцитов $64 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз (уровень лейкоцитов $15,7 \times 10^9/\text{л}$), миелоциты – 1 %, юные формы – 2 %, палочкоядерные нейтрофилы – 6 %, сегментоядерные нейтрофилы – 27 %, моноциты – 17 %, лимфоциты – 12 %, плазматические клетки – 14 %, проплазмоциты – 31 %; единичные 2-ядерные плазмоциты.

В биохимическом анализе крови отмечены: гиперпротеинемия (количество общего белка 117 г/л), гипоальбуминемия (уровень альбумина 26 г/л), гиперкальциемия (уровень кальция 3,5 ммоль/л), повышение уровня мочевины до 23 ммоль/л, креатинина до 429 мкмоль/л и мочевой кислоты до 1090 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации 9 мл/мин.

В клиническом анализе мочи: гиперпротеинурия (количество белка – 1956 мг/л).

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены единичные очаги контрастирования по оболочкам правого полушария головного мозга, которые необходимо дифференцировать между очагами вторичного генеза и локальным расширением конвексимальных сосудов.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены единичные очаги контрастирования по оболочкам правого полушария головного мозга, которые необходимо дифференцировать между очагами вторичного генеза и локальным расширением конвексимальных сосудов.

В связи с подозрением на развитие гемобластоза (ПКЛ) было выполнено цитологическое исследование периферической крови (рис. 1) с последующим иммунофенотипированием плазмоцитов методом проточной цитофлуориметрии. Выявлено, что плазматические клетки крови aberrантны по экспрессии антигенов CD45 и CD56 и клональны по λ -типу. Данная картина наиболее соответствует поражению при ПКЛ.

Следующим этапом диагностики было выполнение пункции костного мозга с цитологическим (рис. 2), иммунологическим (методом проточной цитофлуориметрии, рис. 3–6) и цитогенетическим исследованиями.

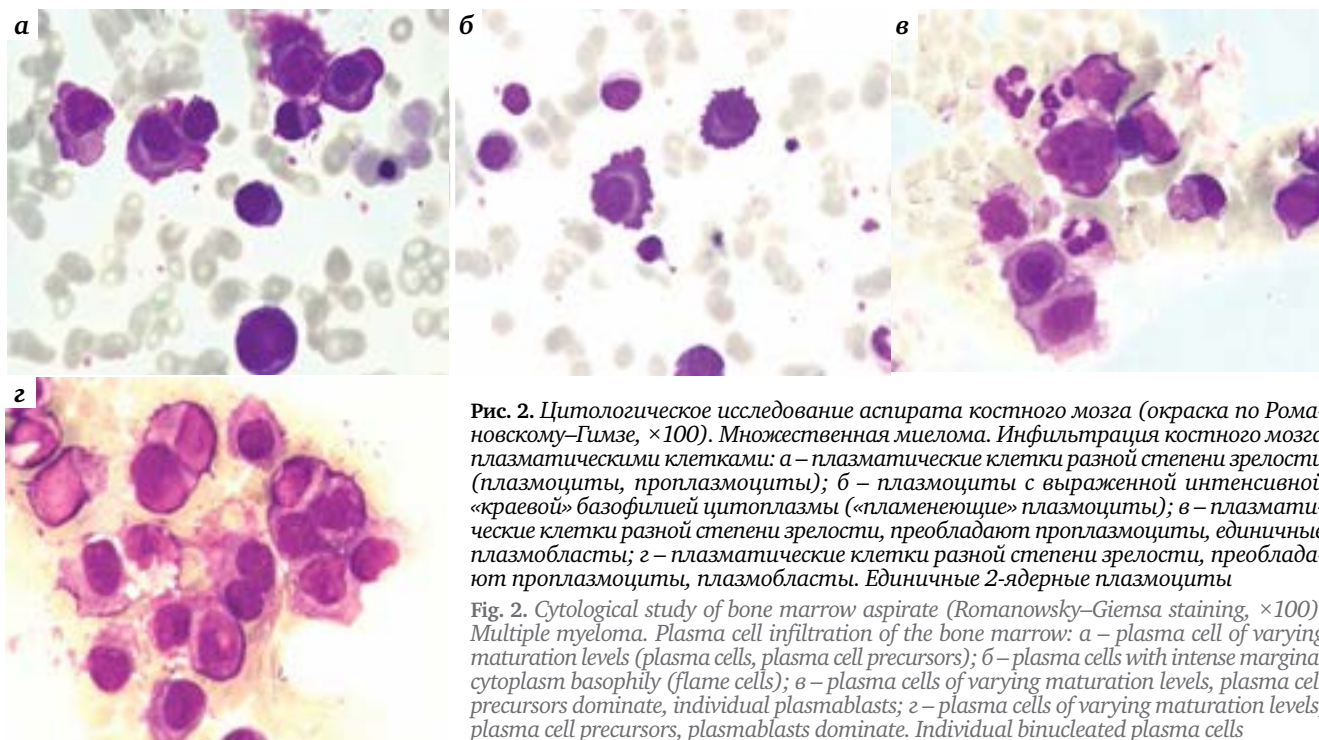


Рис. 2. Цитологическое исследование аспирата костного мозга (окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 100$). Множественная миелома. Инфильтрация костного мозга плазматическими клетками: а – плазматические клетки разной степени зрелости (плазмоциты, проплазмоциты); б – плазмоциты с выраженной интенсивной «краевой» базофилией цитоплазмы («пламенеющие» плазмоциты); в – плазматические клетки разной степени зрелости, преобладают проплазмоциты, единичные плазмобласты; г – плазматические клетки разной степени зрелости, преобладают проплазмоциты, плазмобласты. Единичные 2-ядерные плазмоциты

Fig. 2. Cytological study of bone marrow aspirate (Romanowsky–Giemsa staining, $\times 100$). Multiple myeloma. Plasma cell infiltration of the bone marrow: а – plasma cell of varying maturation levels (plasma cells, plasma cell precursors); б – plasma cells with intense marginal cytoplasm basophilia (flame cells); в – plasma cells of varying maturation levels, plasma cell precursors predominate, individual plasmablasts; г – plasma cells of varying maturation levels, plasma cell precursors, plasmablasts predominate. Individual binucleated plasma cells

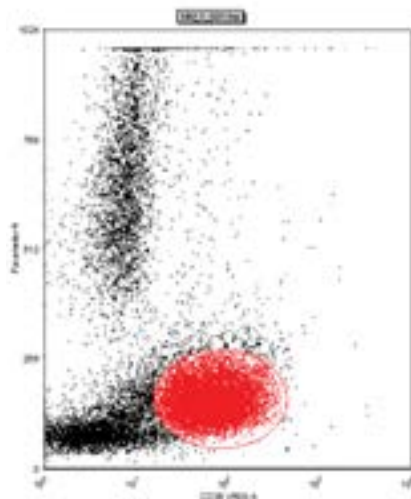


Рис. 3. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом)

Fig. 3. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red)

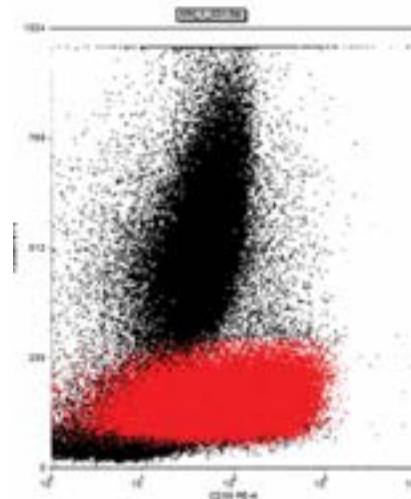


Рис. 4. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD56 на плазмацитах, по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 4. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD56 antigen on plasmacytes, on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

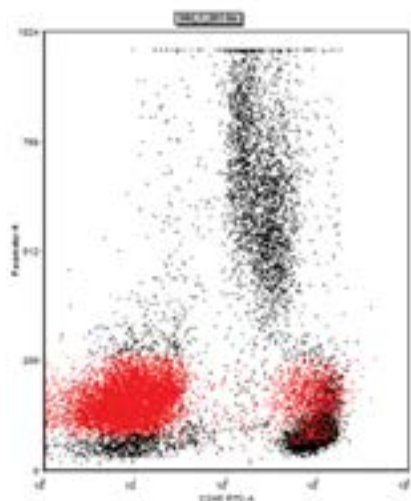


Рис. 5. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD45 на плазмацитах, по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 5. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD45 antigen on plasmacytes, on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

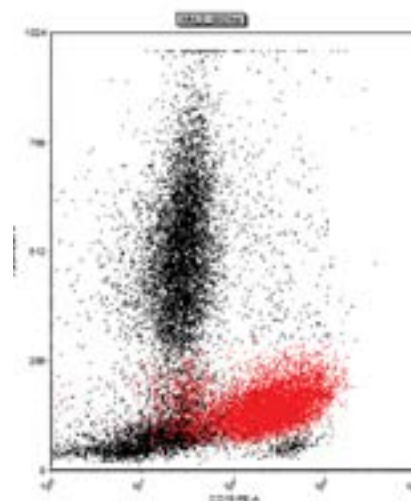


Рис. 6. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD19 на плазмацитах, по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 6. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD19 antigen on plasmacytes, on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

При цитологическом исследовании: костный мозг среднеклеточный. Плазматические клетки разной степени зрелости составляют 39,6 %, большое количество анаплазированных молодых форм, единичные 2-ядерные. Скопления плазмацитов не найдено. Гранулоцитарный

и эритроидный ростки сужены. Мегакариоциты единичные в препаратах. Иммунофенотип плазматических клеток аналогичен таковому в периферической крови. Плазматические клетки aberrантны по экспрессии CD45 и CD56. Картина костного мозга соответствует

поражению при ММ. Учитывая наличие клональных плазматических клеток в периферической крови, можно диагностировать ПКЛ.

При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и суточной мочи выявлена моноклональная секреция иммуноглобулина G λ -типа (45,4 г/л) и белка Бенс-Джонса λ -типа (экскреция с мочой 0,15 г/сутки). Глубокий вторичный иммунодефицит.

При цитогенетическом исследовании костного мозга в 60 % ядер обнаружена транслокация t(11;14) с атипичным распределением сигналов, а также трисомия 8 и трисомия 18.

Таким образом, на основании проведенного комплексного обследования установлен диагноз: ПКЛ (t(11;14); трисомия 8, трисомия 18) с секрецией rIgG λ -типа, протеинурией Бенс-Джонса λ -типа. Миеломная нефропатия. Острая почечная недостаточность (III стадия по KDIGO; CKD-EPI: скорость клубочковой фильтрации 9 мл/мин).

На 2-е сутки нахождения в стационаре состояние больной резко ухудшилось: отмечено угнетение сознания до комы, нарастание явлений сепсиса, септического шока, в связи с чем пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких.

По витальным показателям на фоне гемотрансфузионной, интенсивной антибактериальной терапии начато лекарственное противоопухолевое лечение в составе: бортезомиб 2,4 мг подкожно 1 раз в сутки (в дальнейшем выполнено 3 введения с интервалом в 3 дня) и дексаметазон 40 мг внутривенно 1 раз в сутки на протяжении 7 дней.

Выполнено 8 сеансов гемодиализа в режиме преддиализа.

На 8-й день проводимой комплексной интенсивной и противоопухолевой терапии отмечена положительная динамика в виде разрешающихся явлений почечной недостаточности, регрессии неврологической симптоматики, больная была экстубирована.

В биохимическом анализе крови зафиксировано снижение уровня креатинина с 429 до 165 мкмоль/л, кальция – с 3,5 до 1,19 ммоль/л, общего белка – с 117 до 76 г/л.

В клиническом анализе крови: повышение уровня гемоглобина до 98 г/л, тромбоцитов – до 100×10^9 /л, нормализация лейкоцитарной формулы.

Планировалось продолжение противоопухолевой лекарственной терапии в том же объеме, однако на 14-й день от ее начала отмечены прогрессирующая дыхательная и сердечная недостаточность, декомпенсация сердечной деятельности. В связи с этим выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием, по результатам которой выявлены тромбозы легочной артерии (ТЭЛА), субсегментарных ветвей, признаки легочной гипертензии, гиперволемических изменений по малому кругу

кровообращения. При ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей данных, подтверждающих тромбоз, получено не было.

В связи с развитием ТЭЛА была скорректирована кардиальная терапия, несмотря на проведение которой состояние больной продолжало прогрессивно ухудшаться, нарастали явления сердечно-сосудистой, дыхательной и печеночно-почечной недостаточности. Пациентка вновь была переведена на искусственную вентиляцию легких, впоследствии констатирована биологическая смерть.

ОБСУЖДЕНИЕ

Плазмоклеточный лейкоз – редкое злокачественное плазмоклеточное новообразование с агрессивным клиническим течением, минимальным ответом на проводимую терапию и неблагоприятным прогнозом. Подходы к терапии ПКЛ в настоящее время до конца не определены. Как у пациентов с пПКЛ, так и у больных вПКЛ применяются режимы, разработанные для лечения ММ. Программы включают ингибиторы протеасомы (бортезомиб), иммуномодуляторы (леналидомид) и комбинации на основе этих агентов. В последнее время появились единичные публикации по использованию моноклональных антител (даратумумаба) и ингибиторов BCL-2 (венетоклакса).

В связи с тем что, по данным многочисленных исследований, бортезомиб показал высокую эффективность при применении у пациентов с ММ, приводя, как правило, к быстрому уменьшению опухолевой нагрузки, его использование в терапии агрессивного пПКЛ, который часто протекает с тяжелой почечной недостаточностью и гиперкальциемией, является оправданным. При этом не требуется редукции дозы лекарственного препарата [19, 20].

Эффективность бортезомиба в терапии больных ПКЛ показана в ряде исследований. Благодаря применению режимов лекарственной противоопухолевой терапии на основе бортезомиба увеличилась как ОВ, так и ВВП [21–25].

В одном из исследований, представленном Е. Kato-dritou и соавт., включавшем 25 пациентов с пПКЛ и 17 пациентов с вПКЛ, общая частота ответа при использовании бортезомиб-содержащих режимов составила 70 %. При этом самая высокая общая частота ответа (88,9 %) была у пациентов с пПКЛ, 30 % из которых достигли очень хорошей частичной ремиссии. Медианы ОВ больных с пПКЛ и вПКЛ составили 18 и 7 мес соответственно [17].

В другом исследовании, проведенном Н. Wang и соавт. и включившем 14 пациентов с пПКЛ и 42 пациента с вПКЛ, общая частота ответа при использовании режимов на основе бортезомиба в группе с пПКЛ составила 90 % против 25 % при других программах, а в группе пациентов с вПКЛ этот показатель составил 25 и 0 % соответственно [26, 27].

Особую клиническую ситуацию представляют пациенты с ПКЛ и НКВИ (COVID-19). Выводы о влиянии нозологического варианта гемобластоza, его статуса, вида и сроков противоопухолевой терапии на течение НКВИ, по имеющимся данным, противоречивы. Вероятно, это обусловлено отсутствием крупных многоцентровых исследований, малым объемом и гетерогенностью выборок. Группу риска составляют больные старше 60 лет с сопутствующими заболеваниями, при этом наиболее неблагоприятное течение НКВИ отмечено у пациентов с острыми лейкозами и агрессивными неходжкинскими лимфомами [28, 29].

По различным данным, смертность в этой группе больных при заболевании НКВИ варьирует от 14 до 40 % [30, 31].

К настоящему времени накоплено много данных о том, что течение НКВИ сопровождается развитием состояния гиперкоагуляции, предопределяющей летальность таких пациентов [32].

В одном из крупных исследований, включившем 947 пациентов с НКВИ, наиболее часто (у 47 % пациентов) выявляли тромбозы вен верхних и нижних конечностей, а в 35 % случаев были диагностированы тромбы в легочной артерии (ТЭЛА) без тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Тромбозы развивались как в острый период НКВИ, так и отсроченно. При этом данные осложнения чаще наблюдались у больных с различными формами ишемической болезни сердца [33]. Полученные авторами результаты подтверждаются и другими исследователями [34, 35].

В настоящее время отсутствует единый алгоритм тактики ведения таких пациентов, окончательно не разработаны подходы к противоопухолевой лекарственной терапии, в связи с чем в каждой клинической ситуации принятие того или иного решения должно быть основано на индивидуальной оценке факторов риска.

В нашем случае выбор в пользу ингибитора протеазы бортезомиба при лечении больной с ПКЛ и сопутствующей НКВИ был сделан на основании большого количества исследований, доказавших высокую эффективность и быстрый ответ на терапию у больных ММ с большой опухолевой массой и развитием почечной недостаточности при использовании препарата как в монорежиме, так и в комбинации с другими агентами. Важное влияние оказали данные, представленные в зарубежной литературе, демонстрирующие хорошие результаты бортезомиб-содержащей терапии пациентов с ПКЛ. Используются различные дозировки бортезомиба:

3,5 мг, 3,0 мг, 2,5 мг и 1 мг. В реальной клинической практике возможность и удобство применения 1 мг бортезомиба согласно режиму дозирования и выбранной программе лечения позволяют избежать потери действующего вещества.

В связи с тем что в представленном нами наблюдении у пациентки на момент диагностики ПКЛ имелась сопутствующая НКВИ, мы воздержались от использования многокомпонентных режимов терапии (таких как VRd или VCD) в связи с предполагаемой длительной иммуносупрессией и ограничились комбинацией бортезомиба с дексаметазоном.

Благодаря использованной нами тактике, управляемому профилю токсичности бортезомиба, отсутствию побочных эффектов, лимитирующих его дальнейшее применение, уже на 8-й день от начала терапии бортезомибом и дексаметазоном был отмечен выраженный положительный нарастающий противоопухолевый эффект, без активации НКВИ. Большое значение имело применение мультидисциплинарного подхода к ведению этой пациентки. Однако развитие такого ургентного осложнения, как ТЭЛА, приведшего к гибели больной, не позволило продолжить эффективную лекарственную терапию, направленную на лечение ПКЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В то время как успехи в терапии больных ММ значительно улучшили прогноз заболевания, выживаемость пациентов с ПКЛ в большинстве наблюдений остается низкой. Наличие сопутствующей инфекционной патологии, в частности НКВИ, а также развитие патогенетически обусловленного осложнения этого процесса (ТЭЛА) у пациентов в дебюте ПКЛ оказывают большое влияние на клиническое течение гемобластоza, не позволяя в большинстве случаев проводить оптимальные программы терапии ПКЛ.

Выполнение крупных проспективных рандомизированных исследований с целью установления прогностической ценности различных цитогенетических нарушений при ПКЛ позволит разработать алгоритм обследования и лечения, распределив больных в группы риска, что в итоге будет способствовать улучшению прогноза заболевания. Дальнейшее углубленное изучение патогенеза и клинического течения НКВИ у пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной системы может способствовать определению оптимальных подходов к тактике ведения и увеличению ОВ в этой группе больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Usmani S.Z., Nair B., Qu P. et al. Primary plasma cell leukemia: clinical and laboratory presentation, gene-expression profiling and clinical outcome with Total Therapy protocols. *Leukemia* 2012;26(11):2398–405. DOI: 10.1038/leu.2012.107
- Gonsalves W.I., Rajkumar S.V., Go R.S. et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood* 2014;124(6):907–12. DOI: 10.1182/blood-2014-03-565051
- Fernández de Larrea C., Kyle R.A., Durie B.G. et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013;27(4):780–91. DOI: 10.1038/leu.2012.336
- Tiedemann R.E., Gonzalez-Paz N., Kyle R.A. et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008;22(5):1044–52. DOI: 10.1038/leu.2008.4
- Van de Donk N.W., Lokhorst H.M., Anderson K.C., Richardson P.G. How I treat plasma cell leukemia. *Blood* 2012;120(12):2376–89. DOI: 10.1182/blood-2012-05-408682
- Gowin K., Skerget Sh., Keats J.J. et al. Plasma cell leukemia: a review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. *Leuk Res* 2021;111:106687. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106687
- Jurczyszyn A., Radocha J., Davila J. et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol* 2018;180(6):831–9. DOI: 10.1111/bjh.15092
- Jurczyszyn A., Castillo J.J., Avivi I. et al. Secondary plasma cell leukemia: a multicenter retrospective study of 101 patients. *Leuk Lymphoma* 2019;60(1):118–23. DOI: 10.1080/10428194.2018.1473574
- Chang H., Qi X., Yeung J. et al. Genetic aberrations including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia. *Leuk Res* 2009;33(2):259–62. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.06.027
- Cazaubiel T., Buisson L., Maheo S. et al. The genomic and transcriptomic landscape of plasma cell leukemia. *ASH Annual Meeting*, 2020. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper139340.html>
- Musto P., Simeon V., Martorelli M.C. et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia* 2014;28(1):222–5. DOI: 10.1038/leu.2013.241
- Usmani S.Z., Hoering A., Ailawadhi S. et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2021;8(1):e45–e54. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30354-9
- Van De Donk N.V.D., van der Holt B., Schjesvold F.H. et al. Treatment of primary plasma cell leukemia with carfilzomib and lenalidomide-based therapy: results of the first interim analysis of the phase 2 EMN12/HOVON129 study. *Blood* 2019;134(Suppl 1):693. DOI: 10.1182/blood-2019-125120
- Gowda L., Shah M., Badar I. et al. Primary plasma cell leukemia: autologous stem cell transplant in an era of novel induction drugs. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(7):1089–93. DOI: 10.1038/s41409-018-0392-1
- Mahindra A., Kalaycio M.E., Vela-Ojeda J. et al. Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2012;26(5):1091–7. DOI: 10.1038/leu.2011.312
- Cha C.H., Park C.J., Huh J.R. et al. Significantly better prognosis for patients with primary plasma cell leukemia than for patients with secondary plasma cell leukemia. *Acta Haematol* 2007;118(3):178–82. DOI: 10.1159/000109470
- Katodritou E., Terpos E., Kelaïdi C. et al. Treatment with bortezomib-based regimens improves overall response and predicts for survival in patients with primary or secondary plasma cell leukemia: analysis of the Greek myeloma study group. *Am J Hematol* 2014;89(2):145–50. DOI: 10.1002/ajh.23600
- Jimenez-Zepeda V.H., Reece D.E., Trudel S. et al. Lenalidomide (Revlimid), bortezomib (Velcade) and dexamethasone for the treatment of secondary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;56(1):232–5. DOI: 10.3109/10428194.2014.893304
- Neben K., Lokhorst H.M., Jauch A. et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem-cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012;119(4):940–8. DOI: 10.1182/blood-2011-09-379164
- Avet-Loiseau H., Leleu X., Roussel M. et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010;28(30):4630–4. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.3945
- D'Arena G., Valentini C.G., Pietrantonio G. et al. Frontline chemotherapy with bortezomib-containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party. *Ann Oncol* 2012;23(6):1499–502. DOI: 10.1093/annonc/mdr480
- Español-Ogando A., Alegre A., Aguado B. et al. Bortezomib is an efficient agent in plasma cell leukemias. *Int J Cancer* 2005;114(4):665–7. DOI: 10.1002/ijc.20793
- Finnegan D.P., Kettle P., Drake M. et al. Bortezomib is effective in primary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006;47(8):1670–3. DOI: 10.1080/10428190500520954
- Libby E., Candelaria-Quintana D., Moualla H. et al. Durable complete remission of primary plasma cell leukemia with the bortezomib plus melphalan and prednisone (VMP) regimen. *Am J Hematol* 2010;85(9):733–4. DOI: 10.1002/ajh.21790
- Grassinger J., Südhoff T., Andreesen R., Hennemann B. Complete remission and successful stem cell mobilization after treatment of refractory plasma cell leukemia with bortezomib. *Ann Hematol* 2006;85(2):132–3. DOI: 10.1007/s00277-005-0027-7
- Wang H., Zhou H., Zhang Z. et al. Bortezomib-based regimens improve the outcome of patients with primary or secondary plasma cell leukemia: a retrospective cohort study. *Turk J Haematol* 2020;37(2):91–7. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0254
- Musto P., Rossini F., Gay F. et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 2007;109(11):2285–90. DOI: 10.1002/cncr.22700
- Чуднова Т.С., Барях Е.А., Литвиненко М.С. и др. Химиотерапевтическое лечение злокачественных заболеваний системы крови у пациентов с COVID-19. *Онкогематология* 2022;17(2):107–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-107-120
- Chudnova T.S., Baryakh E.A., Litvinenko M.S. et al. Chemotherapy of hematological malignancies in patients with COVID-19. *Oncohematology* 2022;17(2):107–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-107-120
- Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(10):e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9
- Wang Q., Berger N.A., Xu R. Analyses of risk, racial disparity, and outcomes among US patients with cancer and COVID-19 infection. *JAMA Oncol* 2021;7(2):220–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.6178
- Grivas P., Khaki A.R., Wise-Draper T.M. et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2021;32(6):787–800. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.024
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844–7. DOI: 10.1111/jth.14768
- Лебедева А.А., Куликов А.Н., Ковальчук Ю.П. и др. Эндотелиальная дисфункция и тромботические события у больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Ученые записки*

СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2021;28(4):38–47.

DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47

Lebedeva A.A., Kulikov A.N., Kovalchuk I.P. et al. Endothelial dysfunction and thrombotic events in patients with severe novel coronavirus infection COVID-19. Ucheniye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the Pavlov University 2021;28(4):38–47.

(In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47

34. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020;191:145–7.

DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013

35. Miesbach W., Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. Clin Appl Thromb Hemost 2020;26:1076029620938149. DOI: 10.1177/1076029620938149

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, определение концепции, планирование, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, назначение лекарственной терапии, наблюдение пациентки, редактирование текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

М.В. Антонетц: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, назначение лекарственной терапии, наблюдение пациентки;

В.Е. Груздев: анализ данных литературы, поиск прототипов сочетаний препаратов, непосредственная работа с пациенткой;

М.А. Анисимов: анализ данных литературы, коррекция статьи, непосредственная работа с пациенткой, сбор и анализ клинических данных;

А.А. Ахобеков: назначение лекарственной терапии, наблюдение пациентки;

Н.А. Купрышина: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contribution

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, defining the concept, planning, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article, article writing;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, prescribing drug therapy, monitoring the patient, editing the text of the article;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

M.V. Antonets: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, prescribing drug therapy, monitoring the patient;

V.E. Gruzdev: analysis of literature data, search for prototypes of drug combinations, direct work with the patient;

M.A. Anisimov: analysis of literature data, correction of the article, direct work with the patient, collection and analysis of clinical data;

A.A. Akhobekov: prescription of drug therapy, observation of the patient;

N.A. Kupryshina: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

М.А. Анисимов / M.A. Anisimov: <https://orcid.org/0000-0002-4484-6716>

А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: <https://orcid.org/0000-0002-6395-5790>

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.08.2022. Принята к публикации: 15.09.2022.

Article submitted: 20.08.2022. Accepted for publication: 15.09.2022.