

Статья поступила в редакцию 31.07.2020 г.

Неверов М.Д., Косинова М.В., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Шапкин А.А., Рудаева Е.В., Елгина С.И.
Кузбасская клиническая больница имени С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ТРАНСФОРМАЦИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (РЕФРАКТЕРНОЙ АНЕМИИ С ИЗБЫТКОМ БЛАСТОВ) В ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ – КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Несмотря на наличие в арсенале врача инструментов, позволяющих определять риск течения миелодиспластических синдромов и прогнозировать объемы обследования и лечения пациента, способность заболевания молниеносно трансформироваться в острый миелобластный лейкоз требует от медицинского работника быстрого принятия решения о смене стратегии лечения. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует, что, несмотря на быструю смену терапии, прогноз у таких больных плохо предсказуем.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы; острый миелобластный лейкоз

Neverov M.D., Kosinova M.V., Moses V.G., Moses K.B., Shapkin A.A., Rudaeva E.V., Elgina S.I.
Kemerovo Regional Clinical Hospital,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

TRANSFORMATION OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME (REFRACTORY ANEMIA WITH EXCESS BLASTS) INTO ACUTE MYELOID LEUKEMIA – A CLINICAL CASE

Despite the presence in the doctor's arsenal of tools that can determine the risk of the course of myelodysplastic syndromes and predict the volume of examination and treatment of the patient, the ability of the disease to transform into acute myeloid leukemia at lightning speed requires the medical worker to quickly make a decision on changing the treatment strategy. The presented clinical case clearly demonstrates that, despite the rapid change in therapy, the prognosis for such patients is poorly predicted.

Key words: myelodysplastic syndromes; acute myeloid leukemia

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации гемопоэтической стволовой клетки и характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) [1].

В Европе и США заболеваемость МДС в общей популяции составляет около 4-5 случаев на 100 тыс. населения в год. В США частота МДС составляет примерно 3-4 случая на 100 000 населения в год, достигая 30 случаев на 100 000 населения в год среди пациентов старше 70 лет [2]. Эпидемиологические данные о заболеваемости в Российской Федерации в настоящее время не представлены. В среднем, в США и Европе ежегодно диагностируют примерно 25 000 новых случаев МДС.

Более 80 % пациентов с МДС составляют люди старше 60 лет: после 60 лет частота заболевания увеличивается до 20-50 случаев на 100 тыс. человек в год [3]. Учитывая «старение» населения Европы и России, считается, что число пациентов с

МДС будет в ближайшие десятилетия неуклонно возрастать [4].

Течение МДС может варьировать от латентного до агрессивного, при котором происходит быстрая трансформация в ОМЛ, поэтому принятие клинических решений относительно сроков начала и методов терапии заболевания является важным и, в то же время, достаточно сложным процессом. Выбор терапии зависит от многих факторов – возраста пациента, принадлежности к группе риска, наличия и тяжести сопутствующей патологии, варианта МДС, наличия НЛА-совместимого донора. Кроме того, проблемой терапии МДС является сложность применения риск-адаптированной стратегии лечения, так как в настоящее время нет универсальной прогностической шкалы, которая включала бы в себя все значимые для МДС параметры (морфологический вариант, спленомегалию, ЛДГ, β₂-микроглобулин, ферритин и т.д.) [5].

Поскольку средний возраст на момент постановки диагноза МДС составляет около 70 лет, такие пациенты, как правило, имеют коморбидную и/или полиморбидную патологию, которая влияет на ре-

Корреспонденцию адресовать:

МОЗЕС Вадим Гельевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-46-00
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Информация для цитирования:

Неверов М.Д., Косинова М.В., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Шапкин А.А., Рудаева Е.В., Елгина С.И. Трансформация миелодиспластического синдрома (рефрактерной анемии с избытком бластов) в острый миелобластный лейкоз – клинический случай // Медицина в Кузбассе. 2020. №3. С. 50-54.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10028

зультаты и подходы к лечению [6]. Например, пациенты с установленными сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями плохо переносят анемию, в то время как пациенты с мутациями гена HFE, ассоциированными с наследственным гемохроматозом, имеют повышенный риск токсического эффекта при перегрузке железом, обусловленной вторичными гемотрансфузиями. Функционально дефектные нейтрофилы или тромбоциты могут приводить к риску инфекции или кровотечения, который непропорционален степени цитопении у таких пациентов [7-9].

Трудность диагностики МДС обусловлена тем, что основные клинические проявления заболевания не специфичны, и наиболее часто обусловлены как количественными, так и качественными изменениями системы кроветворения. Основные проявления МДС представлены цитопеническим синдромом (анемический синдром, геморрагический синдром, лейкопения), инфекционными осложнениями, спленомегалией, аутоиммунными проявлениями и В-симптомами (снижение массы тела, субфебрилитет в вечернее время, потливость, боли). Анемический синдром (слабость, головокружение, одышка при физической нагрузке, сердцебиение) встречается в 80-90 % случаев и характеризуется разной степенью выраженности. Геморрагический синдром (клинически значимая тромбоцитопения в анализах крови) отмечается в 25-70 % случаев, геморрагические проявления (петехиальные высыпания на коже и слизистых, носовые, десневые, маточные, почечные и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в склеры и головной мозг) в дебюте заболевания отмечены в 15-30 %. Патогенез инфекционных осложнений обусловлен нейтропенией и дисфункцией гранулоцитов, которая, в свою очередь, проявляется нарушением фагоцитарной адгезии, хемотаксисом. Аутоиммунные проявления встречаются в 10 % случаев, манифестируя в виде системного васкулита, некротического панникулита, серонегативного артрита, ревматической полимиалгии, Кумбс-положительной гемолитической анемии, перикардита, плеврита [5, 10, 11].

Сложность диагностики и лечения пациента с МДС представлена в приведенном ниже клиническом случае.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделение гематологии ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева 12.07.19 в плановом порядке поступила пациентка Д., 66 лет.

Из анамнеза: Ранее у гематолога не наблюдалась. В марте 2019 года по поводу анемии пациентка была проконсультирована гематологом, проведено обследование на онкопатологию. Данных, подтверждающих ее, не выявлено. Исследован уровень витамина В12 – норма, ферритина – повышен (исследован на фоне введения препаратов железа). Лабораторно выявлена гипохромия. Назначены препараты железа, однако на фоне курсового приема положительный эффект отсутствовал, что потребовало проведение гемотрансфузии. Учитывая рефрактерное течение анемии, проведена стерильная пункция, по миелограмме: бластных клеток 7,8 %, костный мозг клеточный; мегакариоциты 2-3 в поле зрения с дисмегакариоцитозом. Выставлен **диагноз**: «Рефрактерная анемия с избытком бластов впервые выявленная. Осложнение основного: Анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения 3 степени тяжести».

Для дообследования и решения вопроса о начале и методе терапии заболевания пациентка была госпитализирована в отделение гематологии ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева.

Проведен онкологический консилиум, на котором рекомендовано начать терапию меркаптопурином по схеме. На фоне проводимой терапии у больной продолжали нарастать анемический синдром и тромбоцитопения. Учитывая отсутствие ремиссии, 19.07.19 пациентке была проведена стерильная пункция, цитогенетическое исследование костного мозга и иммунофенотипирование клеток костного мозга. По результатам исследования миелограммы: Костный мозг клеточный с угнетением эритроидного ростка. Отмечается увеличение клеток эозинофильного ряда, увеличение бластных клеток до 20 %. Мегакариоциты не обнаружены. Миелопероксидаза положительна в 12 % бластных клеток, гликоген положителен в 27 % бластных клеток. Липиды отрицательны в 100 % бластных клеток.

При иммунофенотипировании костного мозга выявлена пролиферация гранулоцитов на разных стадиях созревания. Около 10-15 % клеток, занима-

Сведения об авторах:

НЕВЕРОВ Михаил Дмитриевич, врач гематолог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

КОСИНОВА Марина Владимировна, заместитель главного врача по терапевтической службе, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор, кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

ШАПКИН Александр Анатольевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ющих на графике положение blastов, имеют следующий фенотип: CD45+(низкой плотности) CD33+; CD13+/-; CD117+. Учитывая отсутствие экспрессии HLA-DR и CD34 на описанном выше пуле клеток, можно отнести их к промиелоцитам. По данным цитогенетического исследования костного мозга: кариотип 45-47 XX, del(3)(p24), -4, ?t(6;11), +8, -10, der(10)t(10;?), +del(12)(p12), t(13;?)(q10;?), ?del(17)(p12), i(17)(q10), +21, +mar1, +mar2. Заключение — комплексные изменения кариотипа с вовлечением разных хромосом.

На фоне проводимой заместительной гемокомпонентной терапии состояние больной было стабилизировано, больная продолжила получать полихимиотерапию пуринетолом по месту жительства. Проводимая на протяжении 4 месяцев полихимиотерапия не привела к ремиссии заболевания, у больной продолжала нарастать тромбоцитопения вплоть до 4 степени тяжести, рефрактерная к заместительной гемокомпонентной терапии. Учитывая отсутствие ремиссии на 5 месяце полихимиотерапии, больной проведено повторное цитогенетическое исследование костного мозга в ФГБУ НМИЦ ДГ им. Д. Рогачева, при котором обнаружен клон с моносомией 7 и трисомией 8. При исследовании методом FISH (флуоресцентная in situ гибридизация) обнаружена моносомия 7 совместно с трисомией 8 в 90 % ядер, делеция 5q 98 % ядер.

В течение 9 месяцев больной в отделении гематологии проводились курсы полихимиотерапии азатиоприном, которые сопровождались короткими периодами ремиссии заболевания.

Спустя 19 месяцев от дебюта заболевания проведена очередная госпитализация пациентки в отделение гематологии для обследования и лечения. На фоне лечения отмечена отрицательная динамика — больная зависима от гемотрансфузий, лихорадит, проводимые ранее курсы антибиотикотерапии не эффективны. В общем анализе крови определялись тромбоцитопения, анемический синдром, лейкоцитоз, моноцитоз (табл. 1). Проведена стерильная пункция, в миелограмме blastных клеток 42 %, по данным иммунофенотипирования клеток костного мозга выявлена пролиферация гранулоцитов на разных стадиях созревания (табл. 2); более 30 % кле-

ток, занимающих на графике положение blastов, имеющие следующий фенотип: CD33+ CD13+ CD117+ CD34+ HLA-DR+, констатирована трансформация МДС в острый миелобластный лейкоз вариант М1 по FAB. При дообследовании, по данным рентгенографии и МСКТ органов грудной клетки, выявлена пневмония, осложнившаяся дыхательной недостаточностью, терапия которой продолжена в условиях отделения интенсивной терапии. На фоне лечения состояние больной прогрессивно ухудшалось, произошел срыв сердечного ритма с фибрилляцией желудочков, лечебные и реанимационные мероприятия оказались безуспешными, констатирована смерть больной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МДС характеризуются гетерогенным течением и могут протекать как в виде заболевания с почти нормальной продолжительностью жизни, так и в виде патологии, сходной по течению с ОМЛ. Выбор стратегии лечения при таком разнообразном течении заболевания осуществляется на основе риск-адаптированного подхода, ведущими инструментами которого являются прогностические шкалы — IPSS, IPSS-R, WPSS. В терапии МДС, с учетом особенностей патогенеза и разнородности заболевания, существует несколько направлений, однако наиболее эффективными и признанными во всем мире являются: симптоматическая, цитостатическая, иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [5].

Несмотря на наличие в арсенале врача инструментов, позволяющих определять риск течения МДС и прогнозировать объемы обследования и лечения пациента, способность заболевания молниеносно трансформироваться в ОМЛ требует от медицинского работника быстрого принятия решения о смене стратегии лечения.

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует, что на первых этапах течения заболевания жалобы больных мало специфичны, как правило, обусловлены степенью анемии и/или выраженностью инфекционных процессов, которые из-за недостаточной функции нейтрофилов и моноци-

Information about authors:

NEVEROV Mikhail Dmitrievich, hematologist, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

KOSINOVA Marina Vladimirovna, deputy chief physician for therapeutic service, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

MOZES Vadim Geliyevich, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University Ministry, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru

SHAPKIN Alexander Anatolyevich, candidate of medical sciences, docent, department of faculty surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

Таблица 1
Динамика клинического анализа крови пациентки
Table 1
Dynamics of the patient's clinical blood test

Параметр/дата исследования	10.10.2019	18.10.2019	24.10.2019	28.10.2019	31.10.2019
СОЭ	73	6	59	55	50
Лейкоциты	36,89	36,56	50,2	76,91	127,07
Нейтрофилы (абс)	11,69	9,33	20,41	30,65	77,03
Лимфоциты (абс)	3,63	3,41	3,23	10	10,15
Моноциты (абс)	12,8	15,98	18,44	22,24	34,88
Эозинофилы (абс)	8,38	7,32	7,91	13,91	0,93
Базофилы (абс)	0,39	0,52	0,21	0,1	2,08
Эритроциты	1,99	3,02	2,69	3,15	2,42
Гемоглобин	56	86	75	92	72
Гематокрит	16,2	25	21,8	26,1	19,4
MCV (средний объём эритроцитов)	81,6	82,8	81	82,9	80,2
MCH (ср. содержание Hb в эритроцитах)	28,1	28,5	27,9	29,2	29,8
MCHC (ср. концентрация Hb в эритроците)	346	344	344	352	371
RDW (ширина распределения эритроцитов)	17,6	17,3	17,6	17,2	18,2
Тромбоциты	18	12	24	13	17
Базофилы	111	6	3	2	1,5
Эозинофилы	24	24	2	4	12,5
Палочкоядерные нейтрофилы	-	-	1	3	3,5
Сегментоядерные нейтрофилы	23	22	22	24	18
Лимфоциты	5	6	6	5	16,5
Моноциты	10	20	18	14	11,5
Миелоциты	7	12	9	3	5
Юные	--	1	3	5	1,5
Бластные	20	9	36	36	30

Таблица 2
Иммунофенотипирование клеток костного мозга пациентки от 29.10.2019
Table 2
Immunophenotyping of the patient's bone marrow cells from 10/29/2019

Фенотип клеток	% клеток	
CD45+	100% низкой плотности	
CD3/CD16,56	CD3+/CD16,56-	0
	CD3+ /CD16,56+	0
	CD3- /CD16,56+	4,5
CD3/CD19	CD19 +/CD3-	0
	CD3+/CD19-	0
	CD3+ /CD19+	0
CD3/CD4	CD3+ /CD4-	0
	CD4+ /CD3-	0
	CD3+ / CD4+	0
CD3/CD8	CD3+ /CD8-	0
	CD8+ /CD3-	0
	CD3+ / CD8+	0
HLA-DR/ CD3	HLA-DR+ /CD3-	80,1
	CD3+ /HLA-DR-	0
	HLA-DR+ / CD3+	0
CD14/CD13	CD14+ /CD13-	0,4
	CD13+ /CD14-	68,4
	CD13+ / CD14+	5,5
CD15/CD33	CD33+ /CD15-	85,5
	CD15+ /CD33-	1,7
	CD33+ / CD15+	11,0
CD117/CD34	CD117+ /CD34-	11,0
	CD117- /CD34+	13,6
	CD117+ / CD34+	57,4

тов принимают затяжной характер и часто рецидивируют. На этом этапе диагноз МДС часто не ставится, так как специальные исследования проводятся тогда, когда анемический синдром, первоначально принимающийся за анемию хронических заболеваний, или В12-дефицитную анемию, начинает прогрессировать, или в общем анализе крови развивается выраженная цитопения.

На этапе достаточности поддерживающей терапии эритроцитарной массой и эритропоэтинами, заболевание может протекать относительно благоприятно, до тех пор сформированные у больных с МДС лейкозные клоны находятся в торпидном состоянии и не прогрессируют в ОЛ. При этом из-за многочисленных осложнений часть пациентов с МДС до развития острого лейкоза не доживают, умирая от инфекции или различных геморрагических проявлений.

Ведение больных с МДС все еще является нерешенной задачей. Базовым инструментом для стратификации риска МДС, формулирования диагноза и выбора терапевтического подхода является IPSS — International Prognostic Scoring System, которая оценивает и процентное содержание в костном моз-

ге бластных клеток, и цитогенетический профиль опухоли, и число цитопений [12]. На заключительном этапе заболевания лейкозный клон у больных с МДС становится неуправляемым, что в клиническом плане проявляется формированием вторичного острого лейкоза, который чрезвычайно трудно поддается терапии. Применяемая цитостатическая, иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия все еще не дают обнадеживающих результатов. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим 40 % больных достигнуть пятилетней выживаемости, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Однако отсутствие родственных совместимых доноров и пожилой возраст больных значительно ограничивают возможность проведения этого метода лечения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Lindsley RC. Uncoding the genetic heterogeneity of myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; (1): 447-452. doi:10.1182/asheducation-2017.1.447.
2. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. 2016; 91(1): 76-89. doi: 10.1002/ajh.24253.
3. Dao KT. Myelodysplastic Syndromes: Updates and Nuances. *Med Clin North Am*. 2017; 101(2): 333-350. doi:10.1016/j.mcna.2016.09.006.
4. Hasserjian RP. Myelodysplastic Syndrome Updated. *Pathobiology*. 2019; 86(1): 7-13. doi: 10.1159/000489702.
5. Myelodysplastic syndrome in adults: Clinical recommendations. National Hematology Society, 2014. Russian (Миелодиспластический синдром у взрослых: Клинический реком. Национ. гематол. общество, 2014.)
6. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leuk Res*. 2013; 37(9): 998-1003. doi: 10.1016/j.leukres.2013.05.013.
7. David P. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018; 8(5): 47.
8. Fenaux P, Ades L. How we treat lower risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013; 121: 4280-4286.
9. Chistyakova GN, Shabal'din AV, Belenkova OV, Moses VG. et al. A method for evaluating an allogeneic immune response in a short-term mixed culture of unrelated donor mononuclear cells. Patent for invention RU 2581925 C2, 04.20.2016. Application No. 2014126263/15 dated 06/27/2014. Russian (Чистякова Г.Н., Шабалдин А.В., Беленкова О.В., Мозес В.Г. и др. Способ оценки аллогенного иммунного ответа в кратковременной смешанной культуре мононуклеаров неродственных доноров. Патент на изобретение RU 2581925 C2, 20.04.2016. Заявка № 2014126263/15 от 27.06.2014.)
10. Moses VG. The role of systemic lesions of connective tissue in the genesis of varicose veins of the small pelvis in adolescents. *Kazan Med J*. 2006; 2: 102-104. Russian (Мозес В.Г. Роль системного поражения соединительной ткани в генезе варикозного расширения вен малого таза у подростков //Казанский медицинский журнал. 2006. Т. 87, № 2. С. 102-104.)
11. Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, Ades L, Fain O, Mekinian A. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2018; 97(11): 2015-2023. doi: 10.1007/s00277-018-3472-9.
12. Hiwase DK, Singhal D, Strupp C, et al. Dynamic assessment of RBC-transfusion dependency improves the prognostic value of the revised-IPSS in MDS patients. *Am J Hematol*. 2017; 92(6): 508-514. doi: 10.1002/ajh.24704.

