

А.К. КОСАНОВА, Э.З. ГАББАСОВА, Г.А. САБЫРБАЕВА, Ж.С. ШЕРИЯЗДАН, К.Т. АЛИМГАЗИЕВА, Н.С. БОЛТРИКОВА,
А.С. БУРЛИБАЕВА, Л.Ж. МАЙДАНОВА, А.Н. ТОКУШЕВА, Л.М. ТУРЕХАНОВА
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова
Кафедра интернатуры и резидентуры по терапии № 3
Городская клиническая больница № 7 г. Алматы

РЕФРАКТЕРНЫЕ АНЕМИИ И ЦИТОПЕНИИ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

Анализ результатов представленного исследования показал, что нарушения соотношения клеточного состава периферической крови у больных с первичным МДС характеризовался в основном двухростковой цитопенией (49,6%), тогда как моноцитопения составила 26,0%, а панцитопения – 24,4%. Наиболее выраженные признаки дисплазии наблюдались у больных РАИБ-1 и РАИБ-2. Выраженность изменений гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков нарастала от «ранних» форм к «продвинутым», т.е. по мере прогрессирования миелодиспластического процесса.

Ключевые слова: рефрактерная анемия, рефрактерная цитопения, миелодиспластический синдром, дизгемопоз.

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой заболевания системы кроветворения, характеризующиеся поражением раннего полипотентного или миелоидного предшественника. При этом происходит нарушение созревания клеток гемопоэза с изменением их морфологических особенностей и функциональных свойств. Диспластические изменения клеток эритро-, гранулоцито- и мегакариоцитопоэза в костном мозге и крови весьма разнообразны и существенно варьируют как между формами МДС, так и среди больных одного варианта. Одним из диагностических критериев при МДС является наличие цитопении в периферической крови. Наиболее часто у больных миелодисплазиями встречается анемия, как в виде односторонней цитопении, так и в сочетании с лейкопенией и/или тромбоцитопенией. В некоторых случаях заболевание дебютирует без анемического синдрома, тогда показатели периферической крови характеризуются изолированной лейкопенией или тромбоцитопенией.

Цель: изучение клеточного состава периферической крови у больных миелодиспластическим синдромом в зависимости варианта.

Материалы и методы. Изучение количественных и качественных показателей периферической крови и костного мозга проведено у 127 больных миелодиспластическим синдромом. Распределение больных с первичным МДС по ВОЗ-классификации (2001) было следующим: больные рефрактерной анемией (РА) – 13 (10,2%) чел.; больные рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами (РАКС) – 10 (7,9%) чел.; больные рефрактерной цитопенией с мультилинейной дисплазией (РЦМД) – 32 (25,2%) чел.; больные рефрактерной цитопенией с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами (РЦМД-КС) – 23 (18,1%) чел.; больные рефрактерной анемией с избытком бластов-1 (РАИБ-1) – 15 (11,8%), больные рефрактерной анемией с избытком бластов-2 (РАИБ-2) – 27 (21,3%) чел., больные с неклассифицируемым МДС (Н-МДС) – 4 (3,1%) чел. и пациенты с 5q-синдромом – 3 (2,4%) чел.

Диагностика МДС основывалась на клиническом осмотре больных, исследовании показателей периферической крови, костного мозга (цитологические, гистологические и иммуноцитохимические методы). Результаты исследований обработаны статистически с помощью пакета прикладных программ STATISTICA фирмы StatSoft Inc. (США) для персонального компьютера.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе клеточного состава периферической крови 127 больных МДС во всех случаях обращало на себя внимание наличие цитопении. Так, односторонняя цитопения была выявлена у 33 (26,0%) больных МДС (таблица 1). Чаще всего она была представлена анемией (28 случаев – 22,0%), в 2 (1,6%) случаях снижение показателей крови характеризовалось лейкопенией, в 3 (2,4%) случаях – тромбоцитопенией. Двухростковая цитопения выявлена у 63 (49,6%) больных. Сочетание анемии и лейкопении выявлено у 47 (37,0%) больных, анемии и тромбоцитопении – у 12 (9,4%) больного. Значительно реже отмечалось сочетание лейкопении и тромбоцитопении – в 4 (3,2%) случаях. Трехростковая цитопения (панцитопения) встречалась у 31 (24,4%) больного.

В таблице 2 представлены собственные данные, характеризующие частоту и форму цитопении у больных МДС, в сравнении с показателями других авторов. Согласно результатам исследовательских групп из Франции, Японии, Индии и России характер и частота цитопении у больных МДС варьирует в широких пределах [1, 2, 3, 4, 5] и представлена, главным образом, моно- и билинейной цитопенией (25,8-64,0% случаев и 27,0-58,1% случаев соответственно); панцитопения наблюдается гораздо реже – в 9,0-29,6%. В наших исследованиях нарушения соотношения клеточного состава периферической крови характеризовались преимущественно двухростковой (49,6%) цитопенией, тогда как моноцитопения и панцитопения встречалась у больных МДС практически с одинаковой частотой (26,0% и 24,4% соответственно). Подобное распределение форм цитопений отмечено в работах японских ученых (Arai et al., 2010), однако уровень односторонней цитопении несколько превышал таковые величины в наших исследованиях (на 5,2%).

Количество эритроцитов (от $2,5 \pm 0,3$ до $2,7 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$) и гемоглобина (от $68,6 \pm 7,0$ до $80,2 \pm 8,5$ г/л) было достоверно сниженным при всех формах МДС, за исключением неклассифицированного МДС. Анемия у больных миелодиспластическим синдромом носила в большинстве случаев нормохромный характер, о чем свидетельствуют уровни цветового показателя (от 0,80 \pm 0,05 до 0,89 \pm 0,05), лежащие в пределах нормы.

Таблица 2 – Сравнительные показатели характера и частоты цитопении в периферической крови у больных МДС по результатам различных исследовательских групп

Исследовательские группы	Характер цитопении, абс. (%)		
	Односторонняя	Двухростковая	Трехростковая
Fenaux P. et al. (1998) n=69	31 (44,9%)	24 (34,8%)	14 (20,3%)
Arai T. et al. (2010) n=27	7 (26,0%)	12 (44,4%)	8 (29,6%)
Заваденко М.А. (1995) n=71	24 (33,8%)	29 (40,8%)	18 (25,3%)
Kini J. et al. (2011) n=31	8 (25,8%)	18 (58,1%)	5 (16,1%)

Dewulf G. et al. (2012) n=100	64 (64,0%)	27 (27,0%)	9 (9,0%)
Собственные исследования n=127	33 (26,0%)	63 (49,6%)	31 (24,4%)

Тем не менее, у 21 больного с «ранними» формами МДС (РА, РАКС, РЦМД и РЦМД-КС) обнаружена гиперхромная анемия (ЦП > 1,0), а в 11 случаях – гипохромная (ЦП < 0,80). В группах больных РАИБ-1 и РАИБ-2 отмечены лишь 2 случая гиперхромной анемии, и у 7 больных наблюдалось снижение цветового показателя.

Отличительной чертой качественного состава красного ростка послужило обнаружение в мазках крови в группах больных РА, РАКС, РЦМД, РЦМД-КС, РАИБ-1, РАИБ-2 и 5q-синдромом нормоцитов – эритроцитов с сохранным ядром, появление которых является патологическим признаком [6]. Содержание нормоцитов в различных группах больных было неравномерным: от единичных клеток у больных РА и РЦМД (среднее значение $0,1 \pm 0,1$) до 10-15 клеток на 100 лейкоцитов у больных РАИБ-2 ($5,6 \pm 0,8$). Следует отметить, что количество нормоцитов увеличивалось от «ранних» форм МДС к «продвинутым», т.е. по мере нарастания выраженности дисплазии кроветворения и роста бластных клеток. У больных с неклассифицируемым МДС количественные показатели красной крови соответствовали контрольным значениям, также отсутствовали признаки дисплазии эритроидного ростка.

Состояние лейкоцита характеризовалось умеренной лейкоцитопенией в группах больных РЦМД ($3,0 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$), РЦМД-КС ($2,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$) и Н-МДС ($3,1 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$), тогда как у больных РА, РАКС, РАИБ-1, РАИБ-2 и 5q-синдромом уровень лейкоцитов был в пределах нормы (от $4,0 \pm 1,0$ до $5,4 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$). Однако, нормальные величины лейкоцитов при «продвинутых» вариантах МДС, вероятно, обусловлены появлением незрелых форм гранулоцитов (бластов, промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов).

Тромбоцитарный росток характеризовался нормальными величинами средних значений тромбоцитов у большинства больных: при РА – $248,3 \pm 48,5 \times 10^9/\text{л}$, РЦМД – $221,7 \pm 38,6 \times 10^9/\text{л}$, РАКС – $234,2 \pm 33,6 \times 10^9/\text{л}$, РЦМД-КС – $200,2 \pm 43,2 \times 10^9/\text{л}$. Содержание тромбоцитов в группах больных Н-МДС и с 5q-синдромом было достоверно различно в сравнении со средними показателями контрольной группы, однако находилось в пределах нормальных значений. Вместе с тем, в группах с РАИБ-1 и РАИБ-2 наблюдалась умеренная тромбоцитопения ($148,1 \pm 35,2$ и $126,7 \pm 38,2 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). На учащение случаев тромбоцитопении при «продвинутых» вариантах МДС также указывают другие исследователи [7, 8, 9].

Таким образом, при изучении гемограмм больных МДС выявлены количественные и качественные изменения показателей периферической крови во всех трех клеточных линиях (эритроидном, лейкоцитарном и тромбоцитарном ростках). Вместе с тем, наиболее выраженные отклонения параметров наблюдались у больных РАИБ и РАИБ-Т. Выраженность изменений гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков нарастала от «ранних» форм к «продвинутым», т.е. по мере прогрессирования миелодиспластического процесса.

Таблица 1 – Частота и характер цитопении в зависимости от вариантов миелодиспластического синдрома

Характер цитопении	Общее число больных, абс. (%) n=127	Число больных, абс. (%)							
		РА	РЦМД	РАКС	РЦМД-КС	РАИБ-1	РАИБ-2	Н-МДС	5q-синдром
Одноростковая цитопения 33 (26,0%)									
Анемия	28 (22,0%)	13 (100,0%)	-	10 (100,0%)	-	1 (6,7%)	1 (3,7%)	-	3 (100,0%)
Лейкопения	2 (1,6%)	-	-	-	-	-	-	2 (50,0%)	-
Тромбоцитопения	3 (2,4%)	-	-	-	-	-	1 (3,7%)	2 (50,0%)	-
Двухростковая цитопения 63 (49,6%)									
Анемия + лейкопения	47 (37,0%)	-	21 (65,7%)	-	15 (65,2%)	5 (33,3%)	6 (22,2%)	-	-
Анемия + тромбоцитопения	12 (9,4%)	-	2 (6,2%)	-	3 (13,1%)	3 (20,0%)	4 (14,8%)	-	-
Лейкопения + тромбоцитопения	4 (3,2%)	-	2 (6,2%)	-	1 (4,3%)	1 (6,7%)	-	-	-
Трехростковая цитопения 31 (24,4%)									
Анемия + лейкопения + тромбоцитопения	31 (24,4%)	-	7 (21,9%)	-	4 (17,4%)	5 (33,3%)	15 (55,6%)	-	-

- 1 Заваденко М.А. Прогностические факторы при первичном миелодиспластическом синдроме. Автореф. ... канд. мед. наук. М: ГНЦ РАМН, 1995, 27 с.
- 2 Fenaux P., Estienne M.H., Lepelley P. et al. Refractory anaemia according to the FAB classification: a report on 69 cases// Eur.J.Haematol. 1998; 40 (4): 318-25.
- 3 Arai T., Taoka T., Yamaoka G. et al. Hematological study in 27 patients with myelodysplastic syndrome (MDS)// Rinsho Byori, 2010; 107-11.
- 4 Kini J., Khadilkar U.N., Dayal J.P. A study of the haematologic spectrum of myelodysplastic syndrome// Indian J. Pathol. Microbiol. 2011; 44 (1): 9-12.
- 5 Dewulf G., Gouin I., Pautas E. et al. Myelodysplastic syndromes diagnosed in a geriatric hospital: morphological profile in 100 patients// Ann. Biol. Clin. (Paris). 2012; 62 (2): 197-202.
- 6 Золотницкая Р.П. Основы гематологической лабораторной диагностики// Руководство по клинической лабораторной диагностике. Под ред. В.В.Меньшикова. М.: Медицина, 1982, С. 39-86.
- 7 Яворковский Л.И., Рязова Л.Ю., Соловей Д.Я., Яворковский Л.Л. Миелодиспластический синдром: Первичная миелопоэтическая дисплазия. Рига: Зинате, 1992, 168 с.
- 8 Ширин А.Д. Особенности течения и возможности терапии миелодиспластических синдромов. Автореф. ... канд. мед. наук. М: РОНЦ РАМН, 2002, 25 с.
- 9 Economopoulos T., Stathakis N., Foudoulakis A. et al. Myelodysplastic syndromes: Analysis of 131 cases to the FAB classification// Eur. Haematol., 1997, Vol. 38, P. 338-344.

**А.К. КОСАНОВА, Э.З. ГАББАСОВА, Г.А. САБЫРБАЕВА, Ж.С. ШЕРИЯЗДАН, К.Т. АЛИМГАЗИЕВА, Н.С. БОЛТРИКОВА,
А.С. БУРЛИБАЕВА, Л.Ж. МАЙДАНОВА, А.Н. ТОКУШЕВА, Л.М. ТУРЕХАНОВА**
*С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,
Интернатура және резидентурадағы терапия № 3 кафедрасы
№ 7 Алматы Қалалық клиникалық аурухана*

РЕФРАКТЕРЛІК АНЕМИЯЛАР ЖӘНЕ ЦИТОПЕНИЯЛАР - МИЕЛОДИСПЛАЗИЯЛЫҚ СИНДРОМДАР КЕЗІНДЕГІ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ КРИТЕРИЛЕР

Түйін: Ұсынылып отырған зерттеудің нәтижелерінің қорытындысы біріншілік миелодисплазиялық синдроммен науқастарда шеткі қанның жасушалық құрамының қатынасының бұзылуы негізінен (49,6%) екі өскіндік цитопениямен сипатталатыны анықталды, моноцитопения - 26%, ал панцитопения – 24,4% жағдайда кездеседі. Дисплазияның айқын ауытқулары негізінен РАББ-1 (рефрактерлік анемия бластардың басымдылығымен-1) және РАББ-2 (рефрактерлік анемия бластардың басымдылығымен-2) науқастарда байқалды. Гранулоцитарлық және тромбоцитарлық өскіндерің өзгерістерінің айқындылығы миелодисплазиялық синдромның дамуына байланысты «ерте» түрлерінен «үдеген» түрлеріне қарай күшейді.

Түйінді сөздер: рефрактерлік анемия, рефрактерлік цитопения, миелодисплазиялық синдром, дизгемопоэз.

**A.K.KOSSANOVA, E.Z.GABBASOVA, G.A.SABYRBAEVA, Z.S.SHERIYAZDAN, K.T.ALIMGAZIEVA, N.S.BOLTRIKOVA, A.S.BURLIBAEVA,
L.Z.MAYDANOVA, A.N.TOKUSHEVA, L.M.TUREKHANOVA**
*Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Department of internship and residency in internal medicine № 3
Almaty City Clinical Hospital № 7*

REFRACTORY ANEMIA AND CYTOPENIA AS A DIAGNOSTIC CRITERION IN MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

Resume: Analysis of the results of the present study showed that the ratio of violations of the peripheral blood cells in patients with primary MDS is characterized mainly 2-line cytopenia (49.6%), while 26.0% was monotsitopeniya and pancytopenia - 24.4%. The most salient features of dysplasia were observed in patients with RAEB-1 and RAEB-2. Pronounced changes in granulocyte and platelet germs increase from the "early" forms to the "advanced", i.e. the progression of myelodysplastic process.

Keywords: refractory anemia, refractory cytopenia, myelodysplastic syndrome, dishemopoiesis.