

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.155.392.8-036.11-036.1

СЛУЧАЙ ОСТРОГО МЕГАКАРИОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Е.Н. Никитин¹, Н.А. Кирьянов¹, Д.Н. Миклин², Т.В. Бесогонова², И.И. Фаттахова¹

¹ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России; ²БУЗ Первая Республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск

Резюме. Приведено клиническое наблюдение за больным острым мегакариобластным лейкозом. Начало заболевания характеризовалось глубокой тромбоцитопенией с выраженным геморрагическим синдромом. Развитие заболевания происходило через стадию острого малопроцентного лейкоза (рефрактерной анемии с избытком бластов) с увеличением количества бластных клеток в костном мозге с 13,5 до 34%. Бластные клетки крупных размеров имели округлое гиперхромное ядро с единичными мелкими ядрышками, светлую отростчатую и вакуолизированную цитоплазму. Встречались двоядерные мегакариобласты. Иммунофенотип бластных клеток представлен экспрессией мегакариоцитарного маркера CD41a. Лечение по программе «7 + 3» стандартными дозами цитозара и рубомицина оказалось без эффекта. Смерть больного наступила в результате угнетения кроветворения, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности. Диагноз заболевания подтвержден на аутопсии.

Ключевые слова: острый мегакариобластный лейкоз, морфология бластных клеток, иммунофенотип бластных клеток, цитостатическая терапия

A CASE WITH ACUTE MEGAKARYOBLASTIC LEUKEMIA

E.N. Nikitin, N.A. Kir'yanov, D.N. Miklin, T.V. Besogonova, I.I. Fattakhova

¹Izhevsk State Medical Academy; ²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk

S u m m a r y. A case of acute megakaryoblastic leukemia is described. The leukemia demonstrated deep thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome. The disease developed through the stage of refractory anemia with blast excess with an increase in the blastocyte count in the bone marrow from 13.5 to 34%. Large blastocytes had round hyperchromatic nuclei with solitary small nucleoli and a clear vacuolated cytoplasm with processes. Binuclear megakaryoblasts were found. The immunophenotype of blast cells was presented by expression of CD41a megakaryocytic marker. Therapy by the 7 + 3 protocol with standard cytosar and rubomycin doses was ineffective. The patient died from suppressed hemopoiesis, DIC syndrome, and multiple organ failure. The diagnosis was confirmed by autopsy.

Key words: acute megakaryoblastic leukemia, blast cell morphology, blast cell immunophenotype, cytostatic therapy

Острый мегакариобластный лейкоз — редкая и прогностически неблагоприятная форма острого миелоидного лейкоза с частотой встречаемости 2—3% [1—5]. В литературе имеются публикации, характеризующие течение острого мегакариобластного лейкоза, однако описанные наблюдения весьма противоречивы [2, 4, 6—9].

В связи с этим представляем описание клинического случая острого мегакариобластного лейкоза.

Больной Ш., 48 лет, поступил в гематологическое отделение Первой Республиканской клинической больницы Ижевска с жалобами на общую слабость, спонтанные повторные кровотечения из носа, десен, синяки на коже туловища. Геморрагические симптомы появились за неделю до госпитализации. Была заподозрена идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, в связи с чем в течение 3 дней его лечили преднизолоном в терапевтическом отделении центральной районной больницы.

Для корреспонденции:

Никитин Евгений Николаевич, доктор мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России.

Адрес: 426034, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.

Рабочий телефон: 46-85-36.

E-mail: nikitinen@list.ru.

Геморрагический синдром несколько уменьшился, но в крови сохранялась умеренная анемия, глубокая тромбоцитопения ($2\text{—}3 \times 10^9/\text{л}$). Состояние больного при поступлении было средней степени тяжести. Кожа бледная, отмечались гемorragии в виде петехий и пятен на туловище, верхних и нижних конечностях. Легочная, сердечно-сосудистая системы и неврологический статус были без особенностей. Увеличения периферических лимфатических узлов, печени и селезенки не обнаружено. Общий анализ крови: гемоглобин 102 г/л, эритроциты $2,93 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $4,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $15 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 65%, лимфоциты 26%, моноциты 6%, эозинофилы 2%; СОЭ 51 мм/ч. Миелограмма стернального пунктата: костный мозг клеточный, полиморфный; бластных клеток 13,5%. Бластные клетки — крупные, ядра их гиперхромные, округлой формы с равномерным распределением хроматина, цитоплазма светлая, обильная либо в виде узкого ободка, отростчатая, с явлениями вакуолизации. Бласты лежат разрозненно и в скоплениях по 2—4. Мегакариоциты не обнаружены. Эритроидный росток сужен (4%; **рис. 1** см. на вклейке). Цитогенетическое исследование: кариотип 46,XY [10].

Диагноз у больного был пересмотрен в пользу миелодиспластического синдрома (рефрактерная анемия с из-

бытком бластных клеток). Начаты лечение сандиммуном (450 мг/сут) и заместительная терапия концентратами тромбоцитов. Эффекта от лечения не наблюдалось. С момента госпитализации в течение 23 дней количество бластных клеток в миелограмме увеличилось с 13,5 до 34%.

Цитохимический анализ выявил мелкогранулярную PAS-реакцию в 67% бластов, положительные реакции на миелопероксидазу (МПО) и липиды в 3%, неспецифическую AS-эстеразу (НЭ), не подавляемую фторидом натрия, — в 20%. Иммунофенотип бластных клеток костного мозга был представлен экспрессией мегакариоцитарного маркера CD41a в 54,3%, HLA-DR — в 68,3%, CD34 — в 21,4%, CD38 — в 83%, CD117 — в 54,2%, CD13 — в 83,6%, CD33 — в 88,5%, CD36 — в 92,6%, CD15 — в 33,4%, CD7 — в 72,8%.

Трепанобиопсия крыла подвздошной кости: костные балки обычного вида. Костно-мозговые полости не расширены. Деятельный костный мозг замещен крупными с обильной светлой цитоплазмой атипичными опухолевыми клетками. Ядро их округлое, с бластной структурой хроматина, с 1—2 четкими мелкими эозинофильными ядрышками. Встречались мультислобулярные ядра и двуядерные формы, фигуры митозов. Опухолевые клетки активно экспрессировали в цитоплазме виментин, слабомембранный CD45 и CD31 (мембранная и цитоплазматическая реакции). Белок S-100 выявлялся в гистиоцитах. Неэкспрессированы в опухоли CD10, CD34, TdT, CD3, CD20, МРО (рис. 2; см. на вклейке).

На основании проведенного обследования диагностирован острый мегакариобластный лейкоз и начато лечение по программе «7 + 3» (цитозар и доксорубин), проводилась заместительная терапия компонентами крови, а в связи с инфекционными осложнениями — терапия антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми препаратами. После 1-го курса индукционной терапии ремиссии не получено (бластных клеток в миелограмме 14%). После проведения 2-го курса индукционной терапии по схеме HidAC-3-7 (цитозар, даунорубин, этопозид) развился миелотоксический агранулоцитоз. Число лейкоцитов крови составляло от 0 до $0,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов от $3,7$ до $2,0 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов от 60 до $20 \times 10^9/\text{л}$, содержание гемоглобина от 110 до 59 г/л.

За все время лечения больному перелиты 31 доза концентратов тромбоцитов, 19 доз эритроцитарной массы, 16 доз свежезамороженной плазмы, 1000 мл 10% раствора альбумина. На фоне проводимой терапии состояние больного прогрессивно ухудшалось, и через 2,5 мес наступила смерть в результате угнетения кроветворения, ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Диагноз подтвержден на аутопсии.

Клиническая картина острого мегакариобластного лейкоза, описанная в литературе, лишена специфических особенностей, что приводило к ошибочной диагностике и лечению других заболеваний. В ряде случаев при остром мегакариобластном лейкозе наблюдали клинико-гематологическую картину острого малопроцентного лейкоза, а по гистологии костного мозга — картину миелофиброза [1, 4, 5]. Аналогичное течение острого мегакариобластного лейкоза наблюдалось и в нашем случае, однако без картины миелофиброза.

В одних клинических случаях определялся тромбоцитоз в крови или нормальное количество тромбоцитов, в

других выявлялись мегакариобласты или уродливые мегакариоциты и осколки их ядер [6, 8]. В нашем случае в крови выявлена глубокая тромбоцитопения ($2 \times 10^9/\text{л}$), а бластные клетки и мегакариоциты не обнаруживались.

Противоречия возникали и в описании морфологии бластных клеток [1, 3, 4, 8]. В одних наблюдениях бластные клетки были похожи на лимфообласты (небольшой ободок цитоплазмы), в других — это более крупные клетки с округлым или дольчатым ядром с обильной цитоплазмой, содержащей азурофильную зернистость при отсутствии палочек Ауэра или иногда гигантские многоядерные бласты. В нашем случае обнаружены крупные атипичные бласты с гиперхромными ядрами и светлой отростчатой цитоплазмой — обильной либо в виде узкого ободка, с явлениями вакуолизации. Встречались и двуядерные и мультислобулярные бластные клетки.

Специфических цитохимических признаков для острого мегакариобластного лейкоза также не установлено: в мегакариобластах обнаруживалась отрицательная реакция на МПО, липиды, хлорацетатэстеразу и толуидиновый синий. При PAS-реакции в бластных клетках выявлялись различной величины гранулы, иногда на диффузном фоне. Активность НЭ, ингибируемой фторидом натрия, и тартратчувствительной кислотной фосфатазы (КФ) также обнаруживали в гранулярной форме. У некоторых больных активность этих ферментов и гликоген иногда не определялись [1, 3, 4, 7]. В настоящем случае в бластных клетках выявлялись положительные реакции на гликоген в диффузной форме и НЭ, не подавляемая фторидом натрия, слаболожительные реакции на липиды и МПО.

Характерным для острого мегакариобластного лейкоза является мембранная или цитоплазматическая экспрессия антигенов CD41 и CD61 не менее чем 50% опухолевых клеток. Миелоидные антигены (CD13, CD14, CD15, CD33, МПО), а также CD34, TdT и HLA-DR обычно отсутствуют, хотя в некоторых случаях может выявляться экспрессия антигенов CD13, CD33 и CD34. В 5% случаев острого мегакариобластного лейкоза в бластных клетках находят цитогенетические нарушения, наиболее частыми из которых являются +7, +8, +10, +21, t(1;4), t(3;3) [1, 3, 4, 8, 9]. В данном наблюдении на большинстве (54,3%) бластных клеток выявлена экспрессия мегакариоцитарного маркера CD41a. Обнаружены также антигены HLA-DR, CD34, CD38, CD117, CD13, CD33, CD36, CD15 и CD7. Цитогенетических нарушений не выявлено.

Стандартной терапии острого мегакариобластного лейкоза не разработано, используются различные схемы индукционной и поддерживающей полихимиотерапии, трансплантация стволовых клеток. Описаны кратковременные эффекты терапии цитозаром и рубомицином, назначаемыми по схеме «7 + 3» в половинных дозах. У большинства больных острым мегакариобластным лейкозом цитостатическая терапия не оказывала хорошего эффекта, и поэтому многие случаи заболевания заканчивались смертельным исходом [1—3]. В нашем случае заболевание также закончилось летально на фоне лечения по схеме «7 + 3».

Таким образом, каждый выявленный случай острого мегакариобластного лейкоза представляет большой интерес. Наше клиническое наблюдение подтверждает возникающие сложности в вопросах диагностики и лечения больных острым мегакариобластным лейкозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И. Острый мегакариобластный лейкоз. В кн.: Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед; 2002. т.1: 214—215.
2. Созин С.Е., Салогуб Г.Н. Случай развития острого мегакариобластного лейкоза (M7) у больной с клинической ремиссией множественной миеломы. Клиническая онкогематология 2008; 1(2): 141—144.
3. Моисеев С.И., Абдулкадыров К.М. Острые лейкозы. В кн.: Абдулкадыров К.М., ред. Гематология: новейший справочник. М.: Эксмо; СПб.: издательство Сова; 2004: 75—99; 402—467.
4. Саркисян Г.П., Булычева Т.И., Масчан М.А., Сумцова Е.В. Случай острого мегакариобластного лейкоза. Гематол. и трансфузиол. 2003; 48(4): 44—45.
5. Алексеев Н.А. Острый мегакариоцитобластный лейкоз. В кн.: Алексеев Н.А., ред. Гематология детского возраста: Руководство для врачей. СПб.: Гиппократ; 1998: 413—414.
6. Муравская Е.Н., Итина Л.Е. Случай острого мегакариоцитарного лейкоза. Пробл. гематол. 1969; 14(2): 59—60.
7. Серебрякова И.Н., Тулицын Н.Н., Попа А.В. и др. Острый мегакариобластный лейкоз у детей. Гематол. и трансфузиол. 2008; 53(6): 7—11.
8. Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Рекомендации по интерпретации результатов иммунофенотипирования острых лейкозов. В кн.: Савченко В.Г., ред. Программное лечение лейкозов. М.: Русская книга; 2008: 2—12.
9. Roy A., Roberts L., Norton A., Uyas P. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukaemogenesis. Br. J. Haematol. 2009; 147(1): 3—12.

Поступила 06.04.12

ЮБИЛЕИ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

© М. Ш. КНОПОВ, В. К. ТАРАНУХА, 2012

УДК 616.15:92 Алексеев

**ПРОФЕССОР ГЕОРГИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ АЛЕКСЕЕВ — НОВАТОР
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ (к 25-летию со дня смерти)**

М.Ш. Кнопов, В.К. Тарануха

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва



Среди видных ученых-медиков нашей страны достойное место по праву принадлежит выдающемуся отечественному терапевту-гематологу, талантливому организатору здравоохранения, известному общественному деятелю, замечательному педагогу, участнику Великой Отечественной войны, доктору медицинских наук, профессору Георгию Алексеевичу Алексееву. Его жизнь и деятельность — это большой путь от рядового врача до одного из ведущих гематологов страны. Солидные научные труды в различных областях гематологии и плодотворная практическая деятельность Г.А. Алексеева создали основу для дальнейшего развития актуальных проблем гематологической науки и практики. Вся деятельность его — прекрасный пример органичного сочетания теор-

рии и практики, исходившего из насущных потребностей здравоохранения страны.

Георгий Алексеевич родился 14 марта 1906 г. в Феодосии. В 1928 г. окончил медицинский факультет Среднеазиатского государственного университета в Ташкенте. В студенческие годы летом он работал в Бухарском тропическом институте, участвовал в гельминтологических экспедициях и борьбе с малярией. Первые научные исследования Г.А. Алексеева были посвящены костно-мозговому кроветворению при висцеральном лейшманиозе и гельминтозах. Свой трудовой путь он начал в 1928 г. на кафедре терапии Ташкентского медицинского института в качестве клинического ординатора, а потом ассистента. В этот период (1928—1936) он работал под руководством выдающихся отечественных гематологов А.Н. Крюкова и И.А. Кассирского. В повседневном общении с этими крупнейшими специалистами Георгий Алексеевич сформировался как ученый и клиницист.

С 1936 по 1972 г. Г.А. Алексеев работал в Центральном институте усовершенствования врачей (ныне Российская медицинская академия последипломного образования), последовательно занимая должности ассистента, доцента и профессора 3-й кафедры терапии (в последующем кафедры гематологии). С 1952 по 1960 г. он одновременно являлся главным терапевтом Главного врачебно-санитарного управления Министерства путей сообщения СССР. В 1973—1981 гг. Георгий Алексеевич — научный консультант клиничко-генетического отделения Центрального НИИ гематологии и переливания крови Минздрава СССР.

В годы Великой Отечественной войны Г.А. Алексеев работал врачом специализированного хирургического



Рис. 1. Компьютерные томограммы шейного отдела позвоночника до ПХТ: деструкция тела позвонка C_{VI} с компрессией спинного мозга.

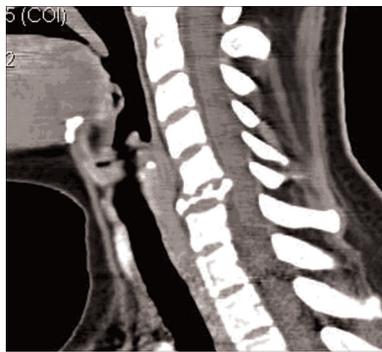


Рис. 2. Компьютерные томограммы шейного отдела позвоночника после ПХТ: сохраняется компрессия спинного мозга костными фрагментами.



Рис. 3. Вид операционной раны после удаления тела позвонка C_{VI} .
1 — тело позвонка C_{VII} ; 2 — твердая мозговая оболочка; 3 — тело позвонка C_V .

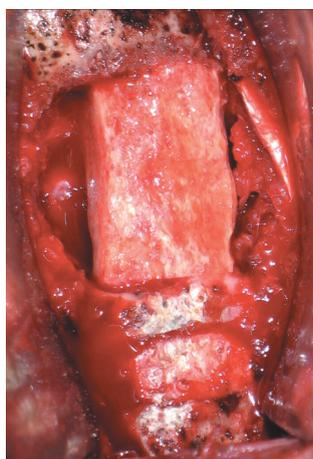


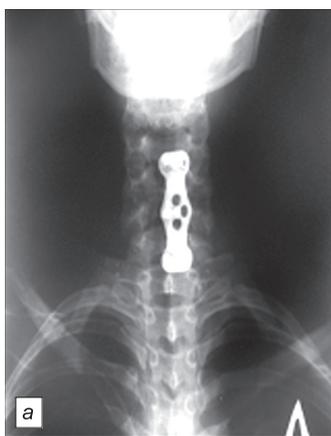
Рис. 4.

Рис. 4. Вид операционной раны после замещения тела позвонка C_{VI} аллогraftом.

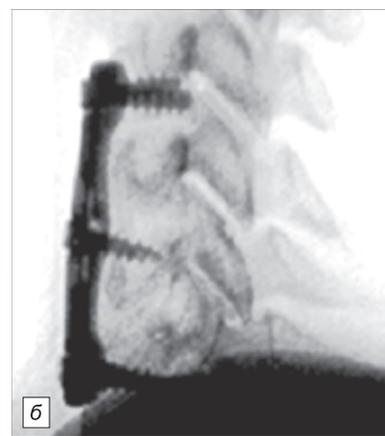


Рис. 5.

Рис. 5. Вид операционной раны после спондилодеза позвонков C_{IV} — C_{VII} .



а



б

Рис. 6. Рентгенограммы шейного отдела позвоночника после операции.
а — в прямой проекции, б — в боковой.

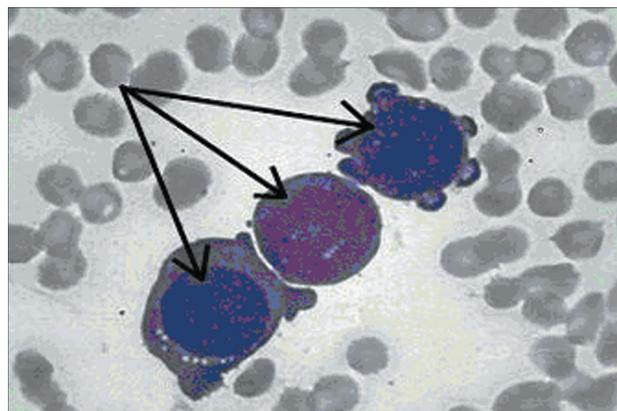


Рис. 1. Микрофотография мазка костного мозга грудины. Мегакариобласты (показаны стрелкой) округлой формы с гиперхромными ядрами и единичными ядрышками, светлой отростчатой и вакуолизированной цитоплазмой. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. 1000.

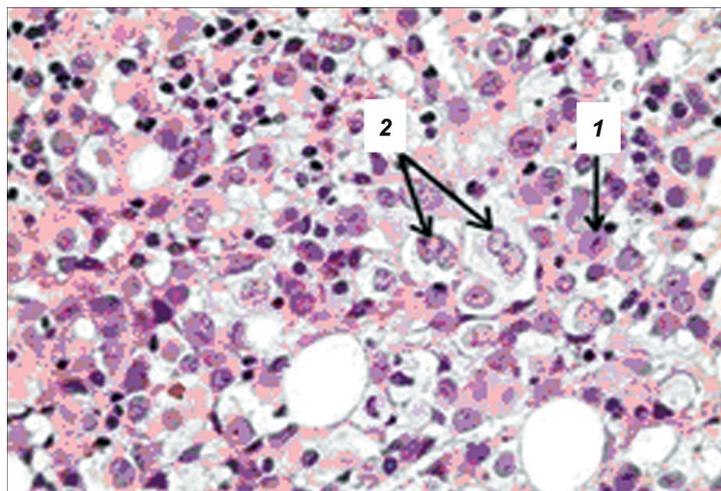


Рис. 2. Трепанат костного мозга из крыла подвздошной кости. Костный мозг инфильтрирован крупными атипичными клетками с молодыми (бластными) ядрами. Цитоплазма клеток обильная светлая. Стрелками показаны одноядерные (1) и двухядерные (2) бластные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.