

Миелодисплазия: уже лейкоз или еще нет?

✍ Е.О. Таратухин*, В.Н. Соболева*, В.С. Обруч**, Е.В. Манякина**, В.А. Люсов*

* Кафедра госпитальной терапии № 1 Лечебного факультета РГМУ

** Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова

Группа нарушений гемопоэза под общим названием “миелодисплазия” — одна из наиболее спорных областей гематологии. Этот термин был введен в 1975 г. группой французских, американских и британских гематологов (FAB). Миелодисплазии включают в себя первичные (идиопатические) и приобретенные нарушения кроветворения, которые развиваются в связи с генетическими аномалиями, вирусными инфекциями, после воздействия ионизирующей радиации, алкилирующих агентов и других химических веществ.

Оценка **распространенности** миелодисплазии затруднена, поскольку очень часто это состояние не диагностируется, однако только в США ежегодно выявляется около 15000 новых случаев миелодисплазии. Если у людей моложе 50 лет частота выявления миелодисплазии составляет 0,5 случая на 100 тыс. человек, то в возрасте 50–60 лет происходит резкий подъем заболеваемости, которая достигает 50–90 случаев на 100 тыс. человек.

Главной характеристикой миелодисплазии можно считать резистентную к лечению цитопению в сочетании с повышением количества бластных клеток в костном мозге. Течение заболевания демонстрирует постепенное увеличение количества бластных клеток в костном мозге с высокой вероятностью трансформации в острый миелолейкоз (который отличается от миелодисплазии содержанием бластных клеток в костном мозге $\geq 30\%$).

Согласно **классификации FAB** (1982 г.) миелодисплазию подразделяют на следующие формы:

- рефрактерная анемия (цитопения);
- рефрактерная анемия с избытком бластов (5–20%);
- хронический миеломоноцитарный лейкоз;
- неклассифицируемая миелодисплазия.

Впоследствии эта классификация была переработана Всемирной организацией здравоохранения (табл. 1).

Основой **патогенеза** миелодисплазии является неэффективный гемопоэз: увеличение частоты деления клеток с нарушением их созревания и функциональной неполноценностью. Причины этого сходны с острым миелолейкозом — хромосомные мутации (частичная или полная утрата 5-й или 7-й хромосомы, трисомия по 8-й хромосоме) и повреждения генов (онкогена N-ras, опухольсупрессирующих генов p53 и IRF-1, антиапоптотического гена Bcl-2, регулятора клеточного цикла p15INK4b и др.).

Миелодисплазию выявляют обычно случайно при обращении за медицинской помощью по поводу симптомов анемии (слабость, утомляемость, одышка, прогрессирующее похудание), низкой сопротивляемости инфекциям, кровоточивости. В клиническом анализе крови обнаруживается анемия и/или цитопения, которая оказывается резистентной к лечению. Более подробное обследование (биопсия костного мозга) позволяет диагностировать миелодиспластический синдром. Его причину у конкретного пациента установить

Таблица 1. Классификация синдромов миелодисплазии (Всемирная организация здравоохранения, 2002)

Заболевание	Периферическая кровь	Костный мозг
Рефрактерная анемия	Анемия, бластные клетки отсутствуют или единичные	Дисплазия эритроидного ростка, <5% бластов, <15% кольцевидных сидеробластов
Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами	Анемия, отсутствие бластов	Дисплазия эритроидного ростка, <5% бластов, ≥15% кольцевидных сидеробластов
Рефрактерная цитопения, многоростковая дисплазия	Цитопения (би- или панцитопения), бластные клетки отсутствуют или единичные, <1 × 10 ⁹ /л моноцитов	Дисплазия ≥2 ростков клеток, <5% бластов, кольцевидных сидеробластов <15% (тип 1) или ≥15% (тип 2)
Рефрактерная цитопения с избытком бластов	Цитопения, <1 × 10 ⁹ /л моноцитов, бластов <5% (тип 1) или 5–19% (тип 2)	Дисплазия всех или нескольких ростков, бластов 5–9% (тип 1) или 10–19% (тип 2)
Рефрактерная цитопения с избытком бластов трансформирующаяся	Цитопения, <1 × 10 ⁹ /л моноцитов, >5% бластов	20–30% бластов и/или наличие палочек Ауэра в бластных клетках
Неклассифицируемая миелодисплазия	Цитопения, бластные клетки отсутствуют или единичные	Многоростковая дисплазия гранулоцитов или мегакариоцитов, <5% бластов
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	>1 × 10 ⁹ /л моноцитов, <5% бластов	<20% бластов
Миелодисплазия с изолированной делецией 5-й хромосомы (5q-)	Анемия, <5% бластов, число тромбоцитов повышено	Нормальное или повышенное число мегакариоцитов с неразделенными ядрами, <5% бластов, делеция 5-й хромосомы

очень трудно, если только не прослеживается четкая связь заболевания с профессиональной интоксикацией или контактом с ионизирующей радиацией.

Приблизительно у половины больных миелодисплазия трансформируется в **острый миелолейкоз**, критерием которого служит уровень бластов в костном мозге >30%. При содержании бластов в костном мозге 21–30% диагноз миелодисплазии трактуют как трансформирующуюся рефрактерную анемию с избытком бластов.

Риск **летального исхода** при миелодиспластическом синдроме определяется по шкале IPSS (International Prognostic Scoring System) в зависимости от уровня бластов в костном мозге, цитогенетических аномалий и числа вовлеченных в процесс ростков гемопоэза (табл. 2). Медиана выживаемости при сумме баллов 0 составляет

5,7 года, 0,5–1 балл – 3,5 года, 1,5–2 балла – 1,2 года, ≥2,5 балла – 0,4 года. Таким образом, выживаемость пациентов напрямую зависит от степени трансформации миелодисплазии в миелолейкоз. Заметим, что у пациента с развернутым острым миелолейкозом невозможно определить, прошел ли он ранее стадию дисплазии миелоидного ростка, выявить которую можно было бы при своевременном превентивном обследовании.

Приведем два клинических примера пациентов, наблюдавшихся в нашей клинике в связи с рефрактерной анемией.

Больная Н., 64 лет, поступила в клинику с жалобами на слабость, утомляемость, одышку при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, тошноту, рвоту. Впервые изменения со стороны крови обнаружены 1 год назад, когда после проведе-

Таблица 2. Международная шкала степени риска IPSS

Баллы	Содержание бластов в костном мозге, %	Кариотип	Цитопения*
0	<5	Нормальный или легкие нарушения (изолированная делеция Y, 5q, 20q хромосом)	Нет или 1 ростка
0,5 1,0	5–10	Среднетяжелые нарушения Тяжелые нарушения (делеция нескольких хромосом или изолированно – 7-й хромосомы)	2–3 ростков
1,5 2,0	11–20 21–30		

* Цитопении: анемия (уровень гемоглобина <100 г/л); нейтропения (<1500 клеток/мм³); тромбоцитопения (<100000/мм³).

ния биопсии костного мозга поставлен диагноз “лейкемоидная реакция лимфоцитарного типа”, проведено лечение фолиевой кислотой, витамином В₁₂, эритроцитарной массой. Выписана в удовлетворительном состоянии с нормализацией формулы крови, однако впоследствии дважды госпитализировалась в связи со снижением уровня гемоглобина (минимум – 59 г/л) и эритроцитов ($1,65 \times 10^{12}/л$).

В материале повторной биопсии костного мозга: бласты – 2,1%, миелоциты – 8,3%, метамиелоциты – 0,3%, палочкоядерные – 6,3%, сегментоядерные – 14,5%, лимфоциты – 5,3%, моноциты – 0,5%, эритроциты – 56,6%, плазмциты – 4,3%; умеренная клеточность красного костного мозга, сидеробластов – 58%, большинство – кольцевидные формы. В анализе периферической крови: эритроциты – $1,73 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 73 г/л, цветовой показатель – 1,1, ретикулоциты – 1%, тромбоциты – $459 \times 10^9/л$, лейкоциты – $2,7 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 28%, лимфоциты – 63%, моноциты – 7%, СОЭ – 30 мм/ч.

Настоящее ухудшение развилось спустя 2 мес после очередной госпитализации. При поступлении состояние средней тяжести, пониженного питания, кожа и видимые слизистые оболочки бледные, призна-

ков геморрагического синдрома нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких жесткое дыхание, хрипов нет, частота дыхания 18 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений 86 в 1 мин, артериальное давление 125/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Со стороны мочевыделительной системы – без особенностей. На ЭКГ ритм синусовый, патологических изменений нет.

В анализе периферической крови: эритроциты – $1,62 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 56 г/л, цветовой показатель – 1,04, ретикулоциты – 0,4%, тромбоциты – $599 \times 10^9/л$, лейкоциты – $3,3 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 38%, лимфоциты – 53%, моноциты – 7%, СОЭ – 42 мм/ч. Показатели красной крови: средний объем эритроцита – 109 фл (в норме 77–95 фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците – 33,1 пг (в норме 37–32 пг). В биохимическом анализе крови: общий белок – 71,6 г/л, мочевины – 7,0 ммоль/л, холестерин – 5,2 ммоль/л, билирубин – 10,0 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза – 19,6 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 10 Ед/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л. Данные флюорографии, ультразвукового исследова-

Таблица 3. Миелограмма пациента К.

Клетки	Содержание,	
	%	Норма, %
Недифференцированные бласты	7,5	0,7–1,3
Промиелоциты	1,5	0,9–1,6
Миелоциты	53,0	9,4–14,8
Метамиелоциты	9,5	11,3–14,9
Палочкоядерные	1,5	12,0–18,2
Сегментоядерные	11,5	18,3–28,3
Лимфоциты	2,0	9,4–14,4
Моноциты	0,5	0,5–1,9
Эритробласты	12,0	11,0–20,0
Плазматические клетки	1,0	0,1–0,9

ния сердца и органов брюшной полости – без особенностей.

Проведено лечение: фолиевая кислота, витамин В₁₂, переливание эритроцитарной массы, кардиологические и общеукрепляющие препараты. На фоне лечения состояние улучшилось: меньше стали беспокоить слабость и усталость, исчезла тошнота. Выписана в удовлетворительном состоянии с направлением на специализированное онкогематологическое обследование.

У данной пациентки имеет место сидеробластная рефрактерная анемия – яркое проявление миелодиспластического синдрома. Выявить в анамнезе какие-либо факторы риска, которые могли привести к подобному состоянию, не удалось. Тромбоцитоз у данной больной может свидетельствовать о наличии у нее особой формы рефрактерной анемии – с делецией 5-й хромосомы (5q-). Это единственная разновидность рефрактерной анемии с повышенным количеством тромбоцитов. Переход в лейкоз наблюдается только у четверти пациентов. Необходимо молекулярно-генетическое обследование пациентки для обнаружения этой и других возможных хромосомных аномалий. Для улучшения показателей красной крови наиболее эффективны трансфузии эритроцитарной массы. Следует помнить об осторожном применении препа-

ратов железа, поскольку данный тип анемии не связан с недостатком железа в организме.

Пациент К., 65 лет, поступил в отделение в плановом порядке для очередного курса гемотрансфузий. За 4 мес до этого у пациента обнаружена рефрактерная анемия. Проведена биопсия костного мозга, при которой выявлено повышение количества бластных клеток до 7,5% (табл. 3). Анализ периферической крови: гемоглобин – 97 г/л, эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 28%, тромбоциты – 70×10^9 /л, лейкоциты – $2,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 9%, сегментоядерные – 32%, лимфоциты – 53%, моноциты – 6%, СОЭ – 60 мм/ч. Картина периферической крови и пунктата костного мозга соответствовали миелодиспластическому синдрому – рефрактерной анемии с избытком бластов. Обращала на себя внимание выраженная панцитопения с относительным лимфоцитозом. При биохимическом анализе крови обнаружено повышение активности лактатдегидрогеназы до 720 Ед/л и умеренная гипергаммаглобулинемия (34 г/л).

В ГНЦ РАМН пациенту было проведено цитогенетическое исследование, выявлены делеции в 1-й и 7-й хромосомах: del(1)(q21), del(7)(q22). При ультразвуковом исследовании печень и селезенка не были увеличены. По шкале риска IPSS сумма баллов составила 2,0, что соответствует высокому риску трансформации в острый лейкоз.

Приведенные клинические примеры демонстрируют два варианта миелодиспластического синдрома. В первом случае имеется сидеробластная рефрактерная анемия с невысоким риском трансформации в острый лейкоз, во втором – рефрактерная анемия с избытком бластов. Эти пациенты требуют совершенно разного подхода к дальнейшему лечению.

Лечение миелодиспластических состояний зависит от стадии: согласно шкале IPSS выделяют раннюю и позднюю стадии с

низким и высоким уровнями риска соответственно.

На **ранней стадии** необходима, главным образом, коррекция анемии. При уровне эндогенного эритропоэтина <500 МЕ применяются препараты эритропоэтина, а также препараты гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора. В случае отсутствия выраженного ответа со стороны гемопоэза данные средства отменяются. Для поднятия уровня гемоглобина и эритроцитов возможно применение гемотрансфузий. Следует помнить, что для очередной гемотрансфузии не нужно дожидаться появления выраженной клинической картины анемии и падения гемоглобина до уровня ≤ 60 г/л. Некоторым пациентам приходится получать 20 и более доз эритроцитарной массы в год. В этом случае велика вероятность перенасыщения организма железом с развитием сидероза печени и сердца. Во избежание такого осложнения нужно применять хелаторы железа: дефероксамин (десферал) 500 мг парентерально или деферасирокс 125–500 мг перорально.

Учащение потребности в гемотрансфузиях даже у пациентов с низким риском по шкале IPSS достоверно связано с повышением вероятности трансформации в острый лейкоз. Необходим постоянный контроль формулы крови и пунктата костного мозга.

Для лечения миелодисплазии (в частности, с делецией 5-й хромосомы 5q31-) в 2005 г. в США был одобрен препарат леналидомид, имеющий иммуносупрессивную активность и используемый также для лечения миеломной болезни. Показано, что 1/4 пациентов он дает возможность воздерживаться от гемотрансфузий на срок более чем 40 нед. Возможно также применение циклоспорина и антитимоцитарного иммуноглобулина. По всей видимости, эф-

фективность иммуносупрессантов при лечении миелодисплазии связана с элиминацией некоторых популяций Т-лимфоцитов, которые могут подавлять гемопоэз.

Главным методом лечения пациентов с **высоким риском** по шкале IPSS служит трансплантация костного мозга. Однако, поскольку большинство больных находится в пожилом возрасте, и трансплантация им часто противопоказана, основой лечения становятся цитостатические препараты в сочетании с поддерживающей терапией.

Таким образом, проблема миелодиспластических синдромов на сегодняшний день не имеет ясного решения. Разнообразие нарушений гемопоэза и тонкая грань, после которой эти нарушения становятся злокачественным заболеванием, требуют от врачей высокой степени компетентности, чтобы максимально эффективно бороться с прогрессированием заболевания и улучшать качество жизни пациентов на как можно более долгий срок.

Рекомендуемая литература

- Cazzola M., Malcovati L. Myelodysplastic syndromes – coping with ineffective hematopoiesis // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. № 6. P. 536–538.
- Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. Columbus, Oh.: McGraw Hill, 2007.
- Malcovati L., Porta M.G., Pascutto C. et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according WHO criteria: a basis for clinical decision making // J. Clin. Oncol. 2006. V. 23. P. 7594–7603.
- Rubin R., Strayer D.S., Rubin E., McDonald J.M. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine. 5th ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- Schiffer C.A. Clinical issues in the management of patients with myelodysplasia // Hematology. Amer. Soc. Hematol. Educ. Program. 2006. P. 205–210.