

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙКОПОЭЗА ПРИ РЕФРАКТЕРНЫХ ЦИТОПЕНИЯХ

Рефрактерные цитопении при миелодиспластическом синдроме (МДС) характеризуются неполной утратой способности к дифференцировке клеток гранулоцитопоэза, обуславливающей наличие клеточных аномалий на всех этапах гемопоэза. Целью настоящего исследования является проведение оценки качественных и количественных изменений в лейкоцитарной клеточной линии у больных МДС в зависимости от варианта. Нами обследовано 127 больных с различными вариантами МДС. Установлено, что у больных с «ранними» формами МДС (РА, РАКС, РЦМД, РЦМД-КС и 5q-синдром) отмечалась редукция гранулоцитарного роста с задержкой созревания гранулоцитов и их функциональной неполноценностью. В группе больных с Н-МДС морфологические аномалии в гранулоцитарном ростке наблюдались лишь в двух случаях. У больных с «продвинутыми» вариантами (РАИБ-1 и РАИБ-2) редукция гранулоцитарного роста сочеталась с нарушением дифференцировки нейтрофильных элементов за счет преобладания пролиферирующего пула, нарастанием бластоэза от 5% до 20%.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, анемия, цитопения, лейкопоэз.

Диагностика миелодиспластического синдрома (МДС) основывается на выявлении диспластических изменений одного или нескольких ростков гемопоэза. Морфологические изменения клеток костного мозга характеризуются выраженным полиморфизмом. Объяснением этого факта являются биологические свойства неопластического клона - прежде всего первоначальное поражение полипотентной стволовой клетки или раннего миелоидного предшественника, вследствие чего выявляются патологические изменения во всех ростках кроветворения. Важное значение имеет неполная утрата способности к дифференцировке, обуславливающая наличие аномальных клеток на всех этапах гемопоэза.

Цель: провести оценку качественных и количественных изменений в лейкоцитарной клеточной линии у больных МДС в зависимости от варианта.

Материалы и методы. Нами обследовано 127 больных с различными вариантами первичного МДС, из них 73 (57,5%) мужчины и 54 (42,5%) женщины в возрасте от 23 до 82 лет, средний возраст составил $55,8 \pm 2,6$ года. Диагностика МДС основывалась на клиническом осмотре больных, исследовании числовых показателей и морфологии клеток периферической крови и костного мозга.

Распределение больных с первичным МДС по ВОЗ-классификации [1] 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.

В контрольную группу вошли 72 человека, не имевших в анамнезе заболеваний крови и онкологических поражений и подобранных с учетом половых и возрастных особенностей, идентичных основной группе больных. Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA фирмы StatSoft Inc. (США) для персонального компьютера [2].

Результаты исследования и их обсуждение. Состояние лейкона 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).

Сдвиг лейкоформулы влево был незначительным при «ранних» формах МДС (РЦМД, РЦМД-КС и Н-МДС) и сопровождался появлением в периферической крови единичных клеток-предшественников миелопоэза. Следует отметить, что при исследовании мазков крови при Н-МДС бластные клетки не обнаружены. При рефрактерных анемиях с односторонней эритроидной дисплазией лейкограмма характеризовалась отсутствием как бластных клеток, так и других незрелых форм гранулоцитов.

Вместе с тем, у больных с «продвинутыми» вариантами МДС (РАИБ-1 и РАИБ-2) наблюдались более значительные изменения лейкоцитарной формулы влево за счет молодых клеток нейтрофильной генерации. Соотношение незрелых форм (промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов) и зрелых клеток (палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов) при РАИБ-1 и РАИБ-2 составило 2%:61,4% и 2,5%:46,5% соответственно. Выраженность лейкоцитарных сдвигов в «продвинутых» вариантах миелодисплазий была усугублена также появлением бластных клеток – $1,9 \pm 0,9\%$ при РАИБ-1 и $4,7 \pm 2,5\%$ при РАИБ-2. По нашему мнению, появление бластов в периферической крови у больных с «продвинутыми» формами МДС знаменует собой формирование опухолевого клона клеток, которые, однако, не утратили способности к дифференцировке до зрелых форм.

Содержание эозинофилов характеризовалось их снижением у больных РАКС, РЦМД, РЦМД-КС и РАИБ-2 и не зависело от выраженности миелодиспластического процесса. В отличие от клеток эозинофильной генерации количество базофилов имело тенденцию к увеличению у больных РАИБ-2 ($0,9 \pm 0,2\%$).

Относительное содержание лимфоцитов и моноцитов во всех группах больных МДС соответствовало нормальным величинам, а выявленная достоверная разница с показателями контрольной группы не имела клинической значимости. Наряду с выявленными изменениями в структурной организации лейкона, в группах больных РЦМД, РЦМД-КС, РАИБ-1 и РАИБ-2 отмечено появление единичных плазматических клеток, не встречающихся в норме, на наличие которых при МДС указывают другие исследователи [3, 4].

При анализе особенностей показателей миелограммы типичным для всех вариантов МДС было увеличение ретикулярных клеток в сравнении с контролем. Их содержание в миелограмме варьировало от $1,6 \pm 0,6\%$ до $2,5 \pm 0,8\%$ без достоверной разницы между группами больных.

При количественной характеристике гранулоцитарного роста выявлено достоверное увеличение бластных клеток во всех вариантах МДС. Однако количество бластов увеличивалось неоднозначно, нарастая по мере прогрессии миелодиспластического процесса. Так, у больных с «ранними» формами МДС удельный вес бластоидных элементов колебался в пределах от $2,7 \pm 0,4\%$ до $2,9 \pm 0,8\%$, тогда как в группах больных РАИБ-1 и РАИБ-2 их содержание весьма увеличивалось и достигало значений $7,2 \pm 2,5\%$ и $14,2 \pm 2,5\%$ соответственно. По характеру бластоэза можно выделить 3 так называемые «ступени» прогрессии МДС: «ранние» формы (РА, РАКС, РЦМД, РЦМД-КС, Н-МДС, 5q-синдром) → РАИБ-1 → РАИБ-2.

Увеличение ретикулярных клеток, нарастание бластоэза в миелограммах вышеуказанных группах больных сочетались с редукцией гранулоцитарного роста. Суммарное количество нейтрофильных элементов составило при РА 43,3%, РЦМД – 39,6%, РАКС – 38,6%, РЦМД-КС – 32,6%, РАИБ-1 – 34,6%, РАИБ-2 – 32,2%, Н-МДС – 55,0% и при 5q-синдроме – 45,1% (контроль – 63,0%). И если у больных

рефрактерными анемиями и цитопениями уровень пролиферирующих клеток (промиелоциты и миелоциты) не имел различий с контролем, то содержание созревающих (метамиелоциты) и зрелых форм нейтрофилов (палочкоядерные и сегментоядерные) уже снижалось, что, возможно, свидетельствует о задержке созревания и функциональной неполноценности гранулоцитов. Индексы созревания нейтрофилов (ИСН) при «ранних» формах МДС, достоверно не различаясь с ИСН контрольной группы, имели тенденцию к повышению значения коэффициента.

В свою очередь миелограмма при «продвинутых» вариантах МДС характеризовалась однонаправленностью изменений параметров гранулоцитарного роста: более выраженной его редукцией и нарушением дифференцировки клеток-предшественников нейтрофилов. Так, наряду с нарастанием уровня blastов суммарное количество нейтрофильных элементов снижалось преимущественно за счет созревающих и зрелых клеток. Выявленные изменения при РАИБ-1 и РАИБ-2 находят подтверждение в достоверном увеличении коэффициента ИСН, как в сравнении с контролем, так и в сравнении с «ранними» формами МДС.

Следует отметить, что в группе больных Н-МДС в 2 случаях наблюдались признаки неэффективного гранулоцитопоэза, тогда как у других 2 больных соотношение незрелых и созревающих форм нейтрофилов не нарушалось. В следствие этого среднее значение ИСН в указанной группе соответствовало контрольным величинам.

Популяция эозинофилов характеризовалась снижением клеток при РА, РАКС, РЦМД, РЦМД-КС и 5q-синдроме (колебания от $1,0 \pm 0,2\%$ до $1,7 \pm 0,1\%$), что объясняет уменьшение зрелых эозинофилов в периферической крови при «ранних» формах МДС, описанное нами выше. При остальных вариантах МДС содержание эозинофильных элементов варьировало в пределах нормы. Количество базофилов всех генераций практически было одинаковым во всех группах больных МДС и не отличалось от контрольных величин.

При характеристике моноцитарного роста обращает внимание увеличение моноцитарных клеток в группе больных РАИБ-1 ($5,6 \pm 0,2\%$) и РАИБ-2 ($5,4 \pm 0,1\%$), которое, в свою очередь, не сопровождалось моноцитозом в периферической крови.

Состояние лимфопоэза у больных МДС отличалось умеренным увеличением пула лимфоидных клеток при РАКС, РАИБ и РАИБ-Т и плазмочитов у больных РЦМД-КС, РАИБ-1 и РАИБ-2. И если тенденция к увеличению плазматических клеток в костном мозге подтверждалась наличием единичных плазмочитов в периферической крови при рефрактерных цитопениях и РАИБ, то увеличение лимфоидных элементов в миелограмме при рефрактерных анемиях имеет, по нашему мнению, различную трактовку. Во-первых, у больных РЦМД-КС преобладала гипоцеллюлярность костного мозга, а следовательно, в сочетании с редукцией гранулоцитарного роста и раздражением эритрона увеличение лимфоидных клеток ($20,4 \pm 5,6\%$) носило относительный характер. Это подтверждается нормальным количеством зрелых лимфоцитов в периферической крови ($28,5 \pm 1,9\%$). С другой стороны, при РАИБ-1 и РАИБ-2 костный мозг характеризовался преимущественно гипер- и нормоклеточностью, что в сочетании с увеличением пула лимфоидных элементов и наличием «лимфоидных узелков» при гистологическом исследовании, мы склонны рассматривать как признаки лимфоидной пролиферации. Изменения со стороны лимфопоэза большинство исследователей расценивают как своеобразную защитную реакцию в ответ на формирование неопластического клона [5].

Частым признаком дизгранулоцитопоэза ($67,7\%$ больных) было присутствие гигантских форм нейтрофилов (> 12 мкм в диаметре). Вторыми по частоте признаками были гипогрануляция ($57,5\%$) и вакуолизация ($40,9\%$) цитоплазмы. Пельгероидные формы нейтрофилов выявлялись в $37,0\%$ случаях у больных МДС. Реже встречалась гиперсегментация ядер нейтрофилов – у $10,2\%$ больных. Наиболее выраженные диспластические изменения в гранулоцитарном ростке наблюдались у больных РАИБ-1, РАИБ-2 и Н-МДС, где частота морфологических аномалий значительно превышала аналогичные значения в сравнении с другими группами больных.

Таким образом, состояние лейкона у больных МДС выявил у больных с «ранними» формами МДС (РА, РАКС, РЦМД, РЦМД-КС и 5q-синдром) редукцию гранулоцитарного роста с задержкой созревания гранулоцитов и их функциональной неполноценностью. В группе больных с Н-МДС морфологические аномалии в гранулоцитарном ростке наблюдались лишь в двух случаях. У больных с «продвинутыми» вариантами (РАИБ-1 и РАИБ-2) редукция гранулоцитарного роста сочеталась с нарушением дифференцировки нейтрофильных элементов за счет преобладания пролиферирующего пула, нарастанием blastоза от 5% до 20% .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 World Health Organization classification of tumours pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W., eds. Lyon. IARS. Press, 2001.
- 2 Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета программ STATISTICA). Москва, 2002, 312 с.
- 3 Ширин А.Д. Особенности течения и возможности терапии миелодиспластических синдромов. Автореф. ... канд. мед. наук. М: РОНЦ РАМН, 2002. - 25 с.
- 4 Cazzola M., Malcovati I. Myelodysplastic syndromes – coping with ineffective hematopoiesis // Engl. J Med. – 2005. – Vol. 52. – № 3. – P. 536–538.
- 5 Kurzrock R. Myelodysplastic syndrome overview // Semin Hematol. – 2002. – Vol. 39. – P. 18–25.

**А.К.КОСАНОВА, Э.З.ГАББАСОВА, А.А.НУРКАНОВА, З.А.НУРЛАНОВА, К.Т.НУРМАНБЕТОВА,
Д.Б.НУРУМОВА, С.Б.КАРАБАЕВ**

РЕФРАКТЕРЛІ ЦИТОПЕНИЯ КЕЗІНДЕГІ ЛЕЙКОПОЭЗДІҢ ЕРЕКШЕЛІГІ

Түйін: Миелодиспластикалық синдром (МДС) кезіндегі рефрактерлік цитопения гранулоцитопоэз жасушаларының дифференсациялануына қабілетінің толық емес жоғалтуы, яғни гемопоэздің барлық сатыларында жасушалық ақаулардың болуымен сипатталады. Осы зерттеудің мақсаты миелодистрофиялық синдроммен ауыратын науқастардың, вариантына байланысты лейкоцитарлы жасушалық қатарындағы сапалық және сандық өзгерістерін бағалау болып табылады. МДС-ның әртүрлі вариантымен сырқаттанатын 127 науқасты зерттедік. МДС «ерте» түрімен (РА, КСРА, РЦМД, РЦМД-СК және 5q-синдром) ауыратын науқастарда гранулоцитарлы өсіндінің редукциясы, дамуының кешеуілдеуі және қызметінің жеткіліксіздігі анықталған. KE-МДС бар науқастар тобында гранулоцитарлы өсіндідегі морфологиялық ауытқулар тек екі жағдайда байқалды. «Кешеуілдеген» (АБРА-1 и АБРА-2) варианты бар науқастарда гранулоцитарлы өсіндінің редукциясы, нейтрофилді элементтердің дифференсациялануының бұзылысы мен пролиферациялаушы пулдың ,бластоздың 5% тен 20% дейін жоғарлауымен бірге жүреді.

Түйінді сөздер : миелодиспластикалық синдром, анемия, цитопения, лейкопоэз.

**A.K.KOSSANOVA, E.Z.GABBASSOVA, A.A.NURKANOVA, Z.A.NURLANOVA, K.T.NURMANBETOVA,
D.B.NURUMOVA, S.B.KARABAEV**

FEATURES OF LEUKOPOIESIS IN REFRACTORY CYTOPENIAS

Resume: Refractory cytopenia in myelodysplastic syndrome (MDS) are characterized by partial loss of the ability to differentiate granulocytopoiesis cells, which leads to cellular abnormalities in all stages of hematopoiesis. The purpose of this study is to assess the qualitative and quantitative changes in leukocyte cell lines from patients with MDS according to the version. We examined 127 patients with different MDS-variants. Found that patients with "early" forms of MDS (RA, RARS, RCMD, RCMD-RS and 5q-syndrome) showed a reduction of granulocyte germ delayed maturation of granulocytes and their functional deficiency. In patients with N-MDS morphological abnormalities in granulocyte germs were observed only in two cases. In patients with "advanced" options (RAEB-1 and RAEB-2) reduction of granulocyte germ combined with disrupted differentiation of neutrophil components due to the predominance of proliferating pool, blastosis rise from 5% to 20%.

Keywords: myelodysplastic syndrome, anemia, cytopenia, leucopoiesis.