

А.К.КОСАНОВА, Ж.С.ШЕРИЯЗДАН, Г.А.САБЫРБАЕВА, А.У.МУСАКУЛОВА, А.А.МЫРЗАБАЕВА, А.К.МЫРЗАБЕКОВА,
М.Д.КУЛЫМБЕТОВА, Д.С.СУГИРОВА, Б.А.БАЙЕЛОВА
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова
Кафедра интернатуры и резидентуры по терапии № 3

РЕФРАКТЕРНЫЕ ЦИТОПЕНИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

Трудность дифференциальной диагностики при миелодиспластическом синдроме (МДС) обусловлена неспецифичностью клинической картины заболевания и морфологическим разнообразием его форм. В работе представлены результаты дифференциально-диагностического поиска при МДС 127 больных. Наиболее часто приходилось дифференцировать МДС с апластической анемией, железодефицитной анемией, витамин-В₁₂-дефицитной анемией, пароксизмальной ночной гемоглобинурией и другими злокачественными процессами. Приведены диагностические тесты и критерии дифференциального поиска.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, цитопения, анемия, дифференциальный диагноз

Как известно, клинические проявления при миелодиспластическом синдроме (МДС) неспецифичны. Многие больные на протяжении ряда лет вообще не имеют жалоб, и наличие заболевания подтверждается лишь умеренной анемией или лейкопенией. Поскольку анемия является самым частым симптомом МДС, который обнаруживается у 85-90% больных, наиболее часто жалобы обусловлены именно ею и зависят от степени ее выраженности. Лейкопения, отмечаемая не менее чем в половине случаев МДС, может быть причиной повышенной склонности к развитию инфекционных заболеваний, которые, по данным авторов, наблюдаются у 10-40% больных. Иногда у больных МДС отмечается предрасположенность к развитию инфекций даже при нормальном количестве лейкоцитов за счет свойственной этому заболеванию функциональной неполноценности нейтрофилов [1]. Некоторые больные впервые обращаются к врачу в связи с появлением признаков геморрагического синдрома. Частота тромбоцитопении при МДС составляет 25-68% [2]. Показано, что у некоторых больных кровотечения объясняются нарушением адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов [3]. У больных РАИБ-1 и РАИБ-2 нередко наблюдается похудание и повышение температуры тела, которое у некоторых из них становится основным клиническим симптомом болезни [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клинических проявлений МДС.

Материалы и методы исследования. Учитывая неспецифическую клиническую картину МДС и его многообразие морфологических признаков, нами было обследовано 484 пациента с первичными диагнозами: миелодиспластический синдром – 136 больных, апластическая анемия (АА) – 169 больных, витамин-В₁₂-дефицитная анемия – 44 больных, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – 25 больных, железорефрактерная анемия – 74 больных, лекарственный агранулоцитоз – 19 больных, парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) – 5 больных, хронический миелолейкоз – 12 пациентов (рисунок 1). Дальнейшие клинические наблюдения, а также лабораторно-инструментальные исследования костного мозга и других органов и систем позволили в 26,2% (127 чел.) случаях диагностировать миелодиспластический синдром, а у 73,8% (357 чел.) больных миелодисплазия была исключена.

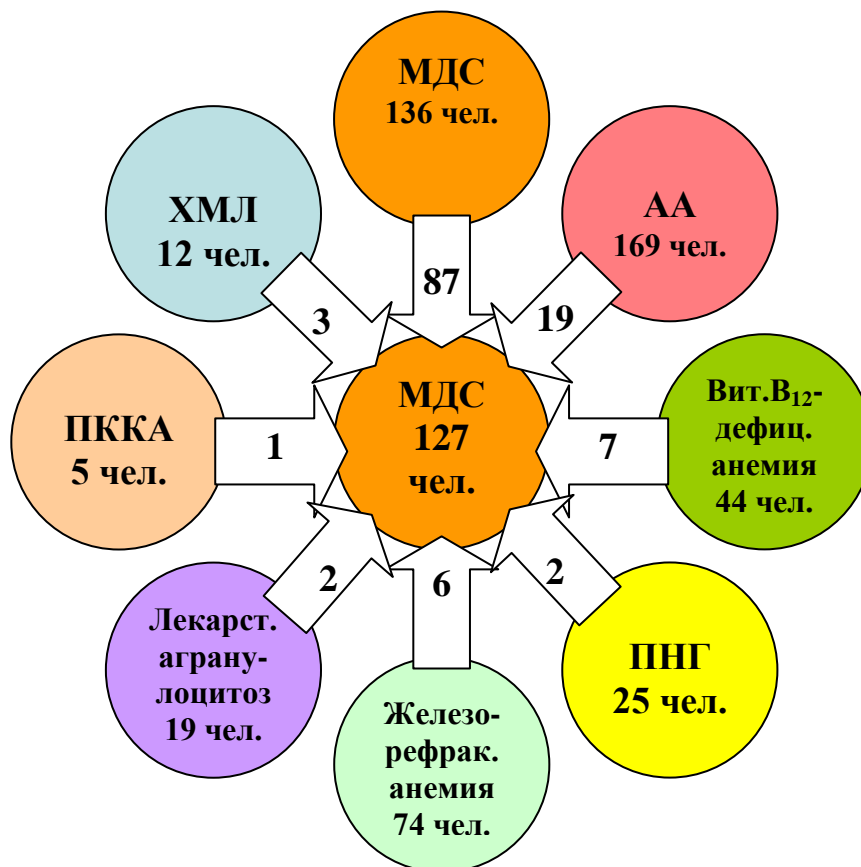


Рисунок 1 – Дизайн отбора больных с МДС

Таким образом, основную группу исследуемых составили 127 больных с различными вариантами первичного МДС. В исследование были включены 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. Результаты исследования и их обсуждение.

Дифференциальный диагноз проводился между МДС и нарушениями кроветворения при следующих заболеваниях и состояниях: апластической анемии, железodefицитной и витамин-В₁₂-дефицитной анемиях, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, миелопротрофиеративных и других онкологических заболеваниях, цитопениях и диспластических изменениях, развившихся в результате воздействия медикаментозных, инфекционных и других интоксикаций, вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваниях (поражения щитовидной железы, коллагенозы), заболеваниях почек.

У пациентов с длительной гипохромной анемией, рефрактерной к лечению железосодержащими препаратами, проводилась дифференциальная диагностика между МДС, железodefицитной анемией и анемиями при хронических заболеваниях. Наибольшую трудность представлял дифференциальный диагноз в случаях, когда анамнестически у пациента имелись причинные факторы для развития дефицита железа (хронические кровопотери различной локализации, заболевания желудочно-кишечного тракта).

Клинический пример № 1:

У больной Г., 75 лет, в 1998 г. диагностирована железodefицитная анемия, по поводу которой был назначен препарат железа Сорбифер Дурулес. Через 1 месяц ферротерапии отмечен положительный клинико-лабораторный эффект, в связи с чем дальнейший прием препарата был отменен. Однако через 3 месяца у больной вновь развились признаки анемического синдрома.

В течение последующих 5 лет больная периодически принимала различные препараты железа продолжительностью от 1 до 3 месяцев с незначительным и кратковременным эффектом. Впервые в гематологический кабинет ГКБ № 7 г. Алматы пациентка обратилась в январе 2003 г., когда на фоне проводимой ферротерапии продолжалось прогрессирование анемического синдрома. Состояние пациентки усугубилось присоединившейся субфебрильной лихорадкой, потерей веса более 5 кг.

Из анамнеза: более 20 лет больная страдает остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов, по поводу которого систематически принимала нестероидные противовоспалительные средства, зачастую без врачебного контроля и рекомендаций.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожа и слизистые бледные, признаков геморрагического синдрома нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Печень и селезенка не пальпируются, но по данным УЗИ площадь селезенки составила 62 см^2 (норма – до 40 см^2).

Анализ крови: эритроциты $2,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 59 г/л, цветовой показатель 0,80, ретикулоциты 0,6%, лейкоциты $4,8 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 5%, сегментоядерные нейтрофилы 45%, эозинофилы 1%, лимфоциты 45%, моноциты 4%, тромбоциты $287,0 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 24 мм/ч. Морфологическое исследование мазка крови: полихромазия, макроцитоз, нормоциты 1:100 лейкоцитов, вакуолизация цитоплазмы гранулоцитов, циркулирующие фрагменты мегакариоцитов.

Сывороточное железо 22,3 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) 94,5 мкмоль/л.

Миелограмма: ретикулярные клетки 2,2%, бласты 3,8%, промиелоциты 3,2%, миелоциты 8,1%, метамиелоциты 5,2%, палочкоядерные нейтрофилы 9,8%, сегментоядерные нейтрофилы 14,4%, эозинофилы 1,2%, базофилы 0,2%, эритробласты 0,6%, пронормоциты 0,8%, базофильные нормоциты 2,3%, полихроматофильные нормоциты 13,2%, оксифильные нормоциты 16,1%, лимфоциты 15,1%, моноциты 2,5%, плазматические клетки 1,0%, мегакариоциты 0,3%, Л/Э 1,3, ИСН 0,68. Морфологическое исследование мазка аспирата костного мозга: дву- и трехядерные эритрокариоциты, ядра причудливой формы, межклеточные мостики, асинхронное созревание ядра и цитоплазмы, базофильная пунктация цитоплазмы, пельгеровская аномалия нейтрофилов, гипогрануляция и вакуолизация цитоплазмы гранулоцитов, микроформы мегакариоцитов.

Трепанобиопсия: гистометрические данные – адипоциты 56,3%, губчатая кость 22,8%, синусоидальные сосуды 4,0%, гемопозитическая ткань 16,9%. Диспластические признаки – АЛМП, лимфоидные узелки, ретикулярный фиброз.

Цитогенетическое исследование: в кариотипе клеток костного мозга изменений не обнаружено.

В нашем случае у участкового врача не было оснований ставить диагноз «Железodefицитная анемия», в то время как не определено даже содержание сывороточного железа. В течение 5 лет ферротерапия проводилась неадекватно.

Только тщательное цитоморфологическое и гистологическое исследование костного мозга, выявление специфических диспластических аномалий позволило исключить дефицит железа и диагностировать рефрактерную цитопению с мультилинейной дисплазией как проявление миелодиспластического синдрома.

Дифференциальная диагностика с В₁₂-дефицитной анемией проводилась чаще с такими формами миелодиспластического синдрома, как РА и РАКС. Для В₁₂-дефицитной анемии свойственна дисплазия кроветворных клеток в виде мегалобластоза костного мозга и характерных изменений нейтрофилов в костном мозге – «гигантских» метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. В сомнительных случаях больным проводилась терапия витамином В₁₂. У всех больных МДС, включенных в исследование, отсутствовал ретикулоцитарный криз при проведении указанного лечения. В некоторых случаях причиной поздней диагностики РАКС было отсутствие проведения реакции на сидерофилию на первых этапах исследования костного мозга.

Клинический пример № 2:

На консультацию в гематологический кабинет направлен больной П., 62 лет, с диагнозом: «Анемия неясного генеза». За 4 месяца до обращения к участковому терапевту больного беспокоили общая слабость и повышенная утомляемость, прогрессирующие в динамике. Присоединились одышка при физической нагрузке, головокружение.

Из анамнеза: по профессии – инженер-энергетик ТЭЦ, на территории которой сконцентрированы высокоэнергетические установки, стаж работы по профессии более 30 лет. Страдает ИБС (стенокардия напряжения, ФК II) в течение последних 7 лет, периодически принимает нитраты, в качестве антиагрегантной терапии – низкие дозы аспирина.

Объективно: кожные покровы бледно-желтушные, сухие, шелушащиеся. Склеры субиктеричны. Проявлений геморрагического синдрома нет. Увеличены подчелюстные, шейные и подмышечные группы лимфоузлов размером от $0,5 \times 0,5 \text{ см}$ до $1,0 \times 1,0 \text{ см}$, эластичной консистенции, подвижность их не нарушена. Печень не увеличена. Пальпируется нижний полюс селезенки в положении на правом боку.

Анализ крови: эритроциты $1,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 54 г/л, цветовой показатель 1,08, ретикулоциты 0,2%, лейкоциты $2,3 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 64%, эозинофилы 1%, лимфоциты 28%, моноциты 5%, тромбоциты $84,0 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 17 мм/ч. Морфологическое исследование мазка крови: макроциты, мегалоциты, тельца Жолли.

Сывороточное железо 28,5 мкмоль/л, гипербилирубинемия 32,4 мкмоль/л (прямая фракция 8,2 мкмоль/л, непрякая фракция 24,8 мкмоль/л).

Миелограмма: ретикулярные клетки 2,5%, бласты 1,2%, промиелоциты 3,1%, миелоциты 9,2%, метамиелоциты 9,8%, палочкоядерные нейтрофилы 4,3%, сегментоядерные нейтрофилы 6,2%, эозинофилы 1,1%, базофилы 0,1%, эритробласты 0,5%, пронормоциты 0,8%, базофильные нормоциты 4,2%, полихроматофильные нормоциты 10,2%, оксифильные нормоциты 18,8%, лимфоциты 25,7%, моноциты 1,0%, плазматические клетки 1,1%, мегакариоциты 0,2%, Л/Э 0,98, ИСН 2,1. Морфологическое исследование мазка аспирата костного мозга: красный росток раздробен, мегалобластоидный тип кроветворения. Задержка созревания гранулоцитов.

На основании циркуляторно-гипоксического синдрома, спленомегалии, гиперхромной анемии, ретикулоцитопении, признаков мегалобластоидности в периферической крови (макроциты, мегалоциты, тельца Жолли), умеренной лейко- и тромбоцитопении, умеренной гипербилирубинемии за счет непрякой фракции, нормальных значений сывороточного железа, мегалобластоидного типа

кровотворения в костном мозге, больному был выставлен диагноз «Витамин В₁₂-дефицитная анемия», по поводу которого назначен курс цианкобаламина и гемотрансфузии (№ 3) в условиях дневного стационара.

Однако на 6-е сутки проводимой терапии отсутствовал ретикулоцитарный криз. Через 1 мес. от начала лечения анемический синдром купировался полностью, хотя в общем анализе крови сохранялась умеренная лейкопения и тромбоцитопения. Больной был взят на диспансерный учет, рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цианкобаламином по 500 мкг дважды в месяц.

Через 3 недели при плановом посещении гематологического кабинета в анализе крови выявлена глубокая панцитопения, сопровождавшаяся клиническим ухудшением состояния больного, появлением петехиальной сыпи на коже, десневой кровоточивости, что послужило основанием для пересмотра диагноза.

Анализ крови в динамике: эритроциты $2,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 58 г/л, цветовой показатель 0,87, лейкоциты $1,9 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 58%, лимфоциты 36%, моноциты 4%, тромбоциты $45,0 \times 10^9/л$, СОЭ 23 мм/ч. Морфологическое исследование мазка крови: макроциты, мегалоциты, тельца Жолли, базофильная пунктация эритроцитов, гигантские нейтрофилы, гигантские формы тромбоцитов, циркулирующие фрагменты мегакариоцитов.

В результате повторного исследования цитоморфологического препарата костного мозга выявлены следующие признаки дисплазии: двух- и многоядерные, мегалобластодные эритрокариоциты, причудливые формы ядра, базофильная пунктация цитоплазмы, межклеточные мостики, тельца Жолли, асинхронизм ядра и цитоплазмы, пельгероидная аномалия гранулоцитов, гипогрануляция и вакуолизация цитоплазмы, двух- и трехядерные мегакариоциты.

Окраска мазка костного мозга при помощи реакции с берлинской лазурью выявила кольцевидные сидеробласты 28%.

Трепанобиопсия: гистометрические данные – адипоциты 38,4%, губчатая кость 25,6%, синусоидальные сосуды 3,8%, гемопоэтическая ткань 32,2%. Диспластические признаки – лимфоидные узелки, ретикулярный фиброз.

Цитогенетическое исследование: -7/7q- и 5q-.

Таким образом, диагноз «Витамин В₁₂-дефицитная анемия» был снят и установлен: «Миелодиспластический синдром. Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами».

В шести случаях дифференциальная диагностика осуществлялась между МДС и миелопролиферативными заболеваниями [5]. Так, на основании увеличения размеров селезенки, левого сдвига лейкоцитарной формулы (свыше 20% бластов, наличие миелоцитов и метамиелоцитов), обнаружения в крови нормоцитов в количестве 20:100, лейкоцитов и очагов фиброза в трепанобиоптате, клинико-лабораторная картина у 3 пациентов была квалифицирована как остеомиелофиброз. В трех других случаях с генерализованной лимфоаденопатией и гепато-спленомегалией, папулезными высыпаниями на коже, высоким лейкоцитозом и моноцитозом (относительным и абсолютным), макроцитарным характером анемии и числом бластных клеток 7,2-8,4% и моноцитов 12,6-14,8% в костном мозге, мегалобластодными чертами клеток красного ряда и нормальным кариотипом был установлен диагноз ХММЛ (миелопролиферативный вариант – МП-ХММЛ).

Наибольшую трудность вызвало проведение дифференциального диагноза рефрактерной анемии с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) и синдромом Эванса-Фишера в случаях, когда отсутствовали четкие признаки повышенного гемолиза. Общей для этих заболеваний являлась панцитопения в периферической крови при наличии нормо- и гиперклеточного костного мозга. Лишь длительное динамическое наблюдение больных, в результате которого были выявлены лабораторные признаки гемолитического криза и тромбоцитопении иммунного генеза, получен положительный эффект от применения кортикостероидной терапии, позволили исключить диагноз МДС.

В ряде случаев выявленная цитопения в сочетании с морфологическими аномалиями кровяных клеток и отрицательным диагностическим онкопоиском была расценена первоначально как проявление первичной миелодисплазии. И лишь проспективное наблюдение за больным, появление локальных симптомов поражения внутренних органов и установление топики онкологического процесса послужили основанием к пересмотру диагноза и определению реактивного характера влияния опухоли на гемопоэз.

Таким образом, клиническая картина при МДС не отличалась специфичностью и была обусловлена, главным образом, изменениями показателей крови. В процессе первичного обследования пациентов проводилась тщательная дифференциальная диагностика с патологическими процессами, которые можно сгруппировать по двум критериям – цитопенический и/или миелопролиферативный синдромы.

Проблема дифференциального диагноза первичных миелодисплазий, как предлейкозного состояния, является весьма актуальной в деятельности врача общей практики, поскольку больной в первую очередь обратится с жалобами к специалистам первичного звена здравоохранения. В любых случаях нетипичного течения анемического синдрома, цитопении неуточненного генеза или, наоборот, признаков пролиферации миелоидной клеточной линии, а также неэффективности терапии так называемых «железодефицитных» и «витамин-В₁₂-дефицитных» масок, врачу следует заподозрить миелодиспластический процесс и своевременно направить больного к гематологу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Hamblin T.J. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes// Sem. Hematol., 1996, Vol. 33, P. 150-162.
- 2 Bennett J.M., Komrokji R.S. The myelodysplastic syndromes: diagnosis, molecular biology and risk assessment// Hematology, 2005. - Suppl. 1, P. 258-269.
- 3 Bennett J.M., Kouides P.A. Diagnosis and management of myelodysplastic syndromes. Lectures// XIII Meeting of the international society of haematology. Ed. Orhon N. Ulutin, Istanbul, 1995, P. 86-98.
- 4 Zanger V.P., Dorsey H.N. Fever – a manifestation of preleukemia// JAMA, 2006, Vol. 236, P. 1266-1268.
- 5 Vardiman J.W. Myelodysplastic syndromes, chronic myeloproliferative diseases, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases// Semin. Diagn. Pathol., 2003. - Vol. 20 (3), P. 154-179.

**А.К.КОСАНОВА, Ж.С.ШЕРИЯЗДАН, Г.А.САБЫРБАЕВА, А.У.МУСАКУЛОВА, А.А.МЫРЗАБАЕВА, А.К.МЫРЗАБЕКОВА,
М.Д.КУЛЫМБЕТОВА, Д.С.СУГИРОВА, Б.А.БАЙЕЛОВА**
ДӘРИГЕР–ТЕРАПЕВТТІҢ ТӘЖІРИБЕСІНДЕГІ РЕФРАКТЕРЛІ ЦИТОПЕНИЯ

Түйін: Миелодиспластикалық синдром (МДС) кезіндегі ажырату диагностикасының қиыншылығы аурудың клиникалық көріністерінің бейспецификалығы және оның түрлерінің морфологиялық әртүрлілігіне негізделген. Бұл зерттеуде МДС-мен сырқатанатын ауруларды ажыратудың диагностикалық ізденістерінің нәтижелері көрсетілген. МДС-мен ең жиі апластикалық анемия, теміртапшылықты анемия, витамин-В₁₂ тапшылықты анемия, түнгі пароксизмальді гемоглобинурия және басқа да қатерлі үрдістермен ажыратуға тура келді. Ажырату критерилері мен диагностикалық тесттер келтірілген.

Түйінді сөздер: миелодиспластикалық синдром, цитопения, анемия, ажырату диагнозы.

**A.K.KOSSANOVA, Z.S.SHERIYAZDAN, G.A.SABYRBAYEVA, A.U.MUSAKULOVA, A.A.MYRZABAEVA, A.K.MYRZABEKOVA,
M.D.KULYMBETOVA, D.S.SUGIROVA, B.A.BAYELOVA**
REFRACTORY CYTOPENIAS IN THE PRACTICE OF GENERAL PRACTITIONER

Resume: The difficulty of differential diagnostic of myelodysplastic syndrome (MDS) is conditioned non-specificity of the clinical picture of disease and morphological diversification its forms. The results of differential - diagnostic looking up are submitted for 127 MDS patient in this activity. Most often it was necessary to differentiate MDS with an aplastic anemia, iron-deficiency anemia, pernicious anemia, paroxysmal night hemoglobinuria and other malignant processes. The trouble-shooting tests and yardstick of differential looking up are adduced.

Keywords: myelodysplastic syndrome, cytopenia, anemia, differential diagnosis.