

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:
«Миелодиспластический синдром»

Выполнила:
Ординатор 1 года обучения
Вербицкая Е.А.

2020 год

Содержание

1. Определение
2. Этиология
3. Патогенез
4. Классификация
5. Клинические проявления
6. Диагностика
7. Дифференциальная диагностика
8. Лечение
9. Список литературы

Определение [1]

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации гемопоэтической стволовой клетки и характеризующихся цитопениями, как результат неэффективного гемопоэза, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острый лейкоз (ОЛ).

Этиология [1,2,3,4]

В 80–90% случаев этиология МДС неизвестна, в 10–15% развитию заболевания предшествовала цитостатическая и/или лучевая терапия.

Факторами риска развития МДС являются курение, контакт с бензином, инсектицидами, пестицидами, органическими веществами.

Патогенез [1,2,3,4]

Изучение патогенеза МДС на протяжении нескольких десятков лет позволило выделить несколько основополагающих этапов развития этих заболеваний. Воздействие повреждающих факторов на плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) приводит к формированию клонального кроветворения, включающего все клеточные линии, реактивное изменение стромального микроокружения и лимфатической системы, что приводит к увеличению пролиферации и апоптоза в костном мозге (КМ). Появление новых мутаций способствует дальнейшей клональной эволюции уже имеющегося патологического клона, что сопровождается уменьшением апоптоза и трансформацией в ОЛ.

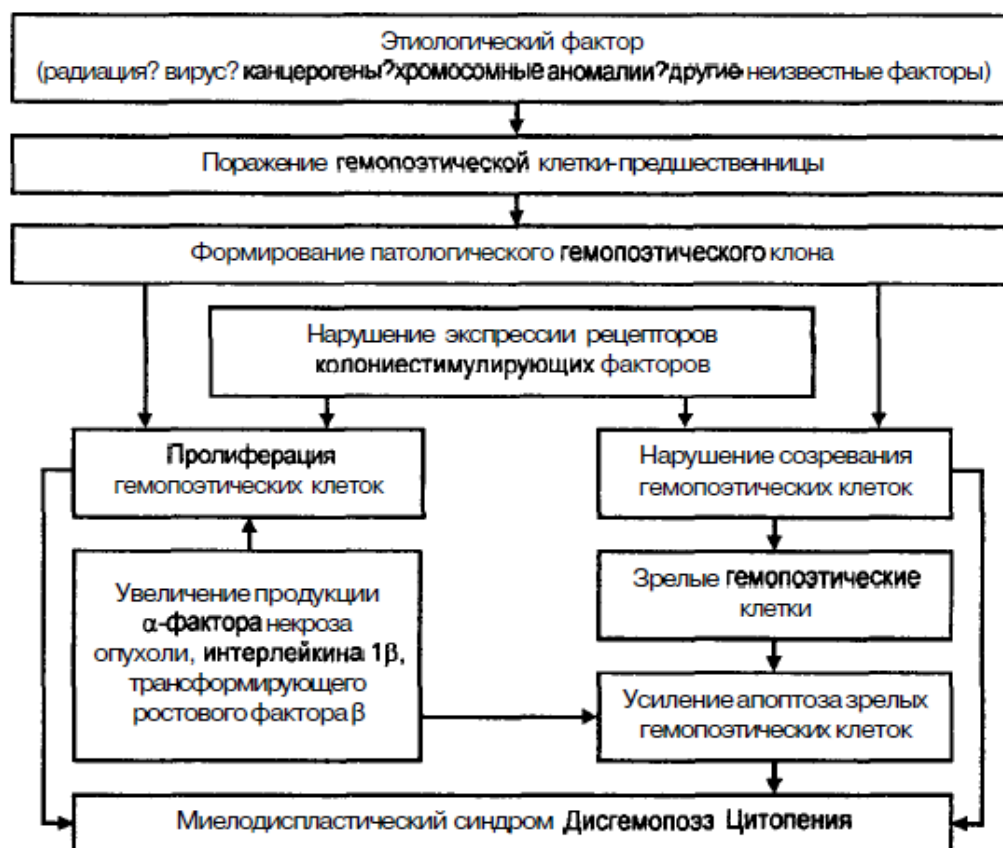


Рисунок 1. Схема патогенеза МДС [4]

Классификация (ВОЗ, 2017 год) [1]

1. МДС с линейной (однолинейной) дисплазией (ЛД):
2. МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-МД).
3. МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС):
 - МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией (МДС-КС-ЛД).
 - МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией (МДС-КС-МД).
4. МДС с изолированной делецией длинного плеча 5-й хромосомы (МДС-5q–)
5. МДС с избытком бластов
 - МДС с избытком бластов-1 (МДС-ИБ-1);
 - МДС с избытком бластов-2 (МДС-ИБ-2);

6. МДС неклассифицируемый (МДС-Н).

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов у пациентов с МДС чаще всего выявляют нормо- или гиперклеточный КМ, и только в 10–15% случаев обнаруживается гипоплазия кроветворной ткани и в 10–15% – фиброз стромы 2–3 степени, что позволяет выделять МДС с гипоплазией кроветворения или МДС с фиброзом стромы.

Клинические проявления [1,2,3,4]

Основные клинические проявления МДС неспецифичны и наиболее часто обусловлены как количественными, так и качественными изменениями системы кроветворения: цитопенический синдром (анемический синдром, геморрагический синдром, лейкопения), инфекционные осложнения, В-симптомы, спленомегалия, аутоиммунные проявления.

Анемический синдром – анемические жалобы (слабость, головокружение, одышка при физической нагрузке, сердцебиение) могут быть разной степени выраженности и встречаются в 80–90% случаев МДС.

Геморрагический синдром – клинически значимая тромбоцитопения в анализах крови отмечена в 25–70% случаев, геморрагические проявления в дебюте заболевания отмечены в 15–30% (петехиальные высыпания на коже и слизистых, носовые, десневые, маточные, почечные и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в склеры и головной мозг) и отражают не только степень тромбоцитопении, но и тромбоцитопатии.

В-симптомы – снижение массы тела, субфебрилитет в вечернее время, потливость

Инфекционные осложнения – увеличение частоты инфекционных осложнений (10–40%) обусловлено нейтропенией и дисфункцией гранулоцитов, которая проявляется нарушением фагоцитарной адгезии, хемотаксисом. Наиболее частыми из инфекционных проявлений являются

бактериальные пневмонии, абсцессы кожи и оппортунистические инфекции, включая вирусные, пневмоцистные, микобактериальные.

Аутоиммунные проявления ~ в 10% случаев МДС манифестирует с аутоиммунного процесса: системный васкулит, некротический панникулит, серонегативный артрит, ревматическая полимиалгия, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, перикардит, плеврит.

Диагностика [1,2,3,4]

Для верификации диагноза МДС следует учитывать набор необходимых и решающих критериев.

Таблица 1. Критерии диагноза МДС

Необходимые критерии	Решающие критерии	Дополнительные критерии
Стабильная цитопения в 1 или более ростках в течение ≥ 4 месяцев (уровень гемоглобина < 110 г/л, количество нейтрофилов $< 1,8 \times 10^9$/л, тромбоцитов – $< 100 \times 10^9$/л.) Отсутствие других гематологических и негематологических заболеваний, которые	Дисплазия $\geq 10\%$ от всех клеток эритроидного и/или гранулоцитарного, и/или мегакариоцитарного ростков, выявленная при морфологическом исследовании костного мозга. $\geq 15\%$ КС или $\geq 5\%$ КС в сочетании с мутацией SF3B1. 5–19% бластных клеток в КМ или 2–	Если есть необходимые критерии, но нет решающих критериев, но есть клиническая картина, обусловленная макроцитарной анемией и трансфузионной зависимостью, то подтверждением диагноза могут быть: Атипичный иммунофенотип клеток КМ со множественными МДС-ассоциированными абберрациями,

протекают цитопениями.	с	19% бластных клеток в периферической крови. Типичные аномалии кариотипа (– 7, 5q– и др.), выявленные при стандартном цитогенетическом исследовании или методом FISH.	выявленный при иммунофенотипировании и подтверждающий моноклональную популяцию эритроидных и миелоидных клеток. Изменения в гистологической картине КМ, в том числе и при иммуногистохимическом исследовании, подтверждающие МДС.
---------------------------	---	---	--

Диагноз МДС подтверждают и при менее значимой цитопении, если при цитогенетическом исследовании КМ выявлены достоверные изменения кариотипа, характерные для МДС.

При сборе жалоб и анамнеза необходимо обращать внимание на время появления первых жалоб, динамику развития заболевания, наличие сопутствующей патологии, профессиональные вредности и условия жизни пациента, ранее проводимую терапию по поводу других заболеваний (особенно онкогематологических, аутоиммунных и др.). Специфических жалоб не существует. Наиболее часто пациенты обращаются с анемическими жалобами (слабость, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам), реже – с геморрагическим синдромом и инфекционными осложнениями; продолжительность анамнеза от 1 месяца до нескольких лет.

При физикальном осмотре необходимо оценивать: состояние кожных покровов, слизистых; наличие или отсутствие признаков геморрагического и отечного синдрома; специфического поражения кожи, гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии; признаков дисфункции ЦНС, сердечно-сосудистой,

легочной, мочевыделительной, эндокринной и костно-суставной систем, органов желудочно-кишечного тракта. Для расчета площади поверхности тела необходимо измерение роста и массы тела, и перед каждым курсом терапии – веса пациента для актуализации данных.

Ведущими симптомами МДС являются цитопении, которые диагностируют при стойком снижении гематологических показателей: Hb <110 г/л и/или абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) <1,8×10⁹/л, и/или тромбоцитов <100×10⁹/л. Все диагностические процедуры направлены на исключение реактивных цитопений или других клональных заболеваний кроветворной системы.

Гематологическое обследование включает в себя пункцию костного мозга с исследованием аспирата (цитологическое исследование КМ для выявления качественных и количественных изменений в клеточном составе КМ, цитохимическое исследование клеток эритроидного ряда на наличие кольцевых форм сидеробластов, цитогенетическое исследование для определения кариотипа, иммунофенотипическое исследование КМ для выявления цитометрических признаков дисмиелопоэза, молекулярное исследование для выявления особенностей заболевания) и трепанобиопсию КМ с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием КМ.

Диагноз МДС является правомочным, если после 4 месяцев наблюдения не было диагностировано любое другое гематологическое или негематологическое заболевание, которое могло бы объяснить наличие цитопении.

Необходимые лабораторные и инструментальные обследования при подозрении и верификации МДС:

- Общий (клинический) анализ крови развернутый с подсчетом лейкоцитарной формулы, с подсчетом количества тромбоцитов и

ретикулоцитов на автоматическом анализаторе с целью определения принадлежности к группе риска и выбора тактики лечения.

- Общий (клинического) анализ мочи для диагностики сопутствующей патологии, а также для оценки развития нефротоксичности на фоне проводимой терапии.
- Биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, альбуминов и глобулинов, мочевины, креатинина, билирубина общего, прямого и непрямого, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, уровня холестерина, триглицеридов, глюкозы для выявления сопутствующей патологии и определения тактики терапии МДС.
- Исследование сывороточных показателей метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин, насыщение трансферрина железом), с периодичностью 1 раз в 3–6 месяцев для оценки наличия или отсутствия дефицита железа, а также определения исходного уровня ферритина сыворотки крови и его изменения на фоне терапии, своевременного назначения хелаторной терапии и оценки ее эффективности.
- Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) и фолиевой кислоты в сыворотке крови для оценки дефицита витаминов группы В и назначения соответствующей терапии при их дефиците.
- Исследование уровня эритропоэтина крови до начала трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами для определения тактики терапии, в частности, возможности назначения эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭПСП) для пациентов с анемиями.
- Прямая проба Кумбса и исследование уровня гаптоглобина крови.
- исследование крови методом проточной цитофлуориметрии пациентам с количеством бластных клеток в КМ менее 5%, а также при наличии

клинико-лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза для выявления клона клеток пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ).

- Коагулограмма (АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов) во время проведения специфической терапии, перед инвазивными вмешательствами (стеральной пункцией, трепанобиопсией, установкой центрального венозного катетера, оперативными вмешательствами), для оценки состояния свертывающей системы крови, а также белок-синтетической функции печени.
- Иммунохимическое исследование белков сыворотки с определением уровня иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов, С-реактивного белка.
- Исследование маркеров воспаления соединительной ткани (антистрептолизин-О (АСЛ-О), ревматоидный фактор, анти-ДНК) для диагностики аутоиммунных заболеваний.
- Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2) в крови; молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus); определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови; для исключения наличия сопутствующей патологии.
- Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус простого герпеса (Herpes simplex virus); определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови; молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus); определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна–Барр (Epstein–Barr virus) в крови.
- Молекулярно-биологическое исследование периферической крови и/или пунктата костного мозга на парвовирус В19 (Parvovirus B19) пациентам с Нв<100 г/л и красным ростком менее 10%.

- Количественная оценка соотношения типов гемоглобина для исключения врожденной гемолитической анемии.
- Исследование уровней меди и цинка в сыворотке крови пациентам, у которых при цитохимическом исследовании эритрокариоцитов определяются КС более чем в 15%, для исключения дефицита или избытка микроэлементов с целью дифференциальной диагностики.
- Исследование уровней гормонов щитовидной железы и наличия антител (ТТГ, Т3, Т4 св., АТТПО, антитела к тиреоглобулину) всем пациентам с цитопеническим синдромом, а также при длительном наблюдении для исключения гипотиреоза в рамках дифференциальной диагностики.
- Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции грудины или подвздошной кости с аспирацией костного мозга и последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма) с подсчетом состава КМ и оценка степени дисплазии в каждом ростке кроветворения всем пациентам для верификации диагноза, определения группы риска по прогностическим шкалам, выявления прогрессии заболевания в МДС с избытком бластов или в ОЛ, констатации достижения ремиссии или резистентности к проводимой терапии. При получении «сухого» пунктата возможно использование отпечатков трепанобиоптата КМ.
- Повторное исследование аспирата костного мозга (миелограмма) через 1–6 месяцев, в зависимости от динамики клинических проявлений заболевания, для окончательной верификации МДС пациентам, у которых при исследовании КМ выявлена дисплазия лишь в одном из ростков кроветворения менее чем в 10% клеток, нет увеличения количества бластов в периферической крови или КМ, КС составляют менее 15% от эритроидных предшественников и не выявлено цитогенетических аномалий.
- Цитохимическое исследование микропрепаратов КМ для выявления и подсчета кольцевых сидеробластов от общего количества

эритрокариоцитов для верификации диагноза МДС, выявления прогрессии заболевания и для оценки эффективности терапии.

- Цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ для верификации диагноза МДС, определения группы риска в соответствии с критериями прогностических шкал, выявления клональной эволюции, констатации достижения цитогенетической ремиссии.
- Молекулярно-генетическое исследование аспирата костного мозга с применением метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с зондами к 5-, 7-, 8-, 3-й и других хромосомам.
- Получение гистологического препарата КМ (трепанобиопсия), и патолого-анатомическое исследование биопсийного материала КМ для верификации диагноза МДС и динамического наблюдения.
- Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала КМ с применением иммуногистохимических методов (ИГХ).
- Исследование биологического материала КМ методом проточной цитофлуориметрии для определения принадлежности бластных клеток и выявления иммунологических признаков дисплазии, а также определения наличия минимальной резидуальной болезни.
- Молекулярно-генетическое исследование крови или КМ для выявления мутаций генов (*SF3B1*, *TP53*, *ASXL1*, *ETV6*, *RUNX1*, *GATA2*, *DNMT3A*, *TET2*, *IDH1/2*, *FLT3*) и определения прогноза заболевания.
- Молекулярно-генетическое исследование крови или КМ для выявления мутаций в генах (*JAK2*, *CALR*, *MPL*), определения прогноза заболевания и выбора тактики терапии.
- Исследование крови на тест с диэпоксидом для исключения анемии Фанкони пациентам моложе 40 лет.
- Определение HLA-антигенов Пациентам, которые могут рассматриваться в качестве кандидатов для выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

- Определение основных групп по системе АВ0, антигена D системы Резус (резус-фактор), фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, k и антиэритроцитарных антител, группы крови с фенотипом с целью подбора трансфузионных сред и минимизации трансфузионных реакций.
- УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ щитовидной железы, УЗИ органов малого таза для женщин и предстательной железы для мужчин, ЭхоКГ для определения сопутствующей патологии.
- КТ или МРТ головы для исключения патологии ЦНС (в частности новообразований ЦНС), которая может сопровождаться цитопеническим синдромом.
- Рентгенография грудной клетки в 2 проекциях или КТ грудной клетки (для исключения поражения легочной ткани и органов средостения как воспалительного, так и невоспалительного характера).
- ФЭГДС с исследованием на наличие *H. pylori* для исключения хронических заболеваний или новообразований пищевода, желудка, 12-перстной кишки.
- Колоноскопия для исключения хронических заболеваний и новообразований ЖКТ, которые могут сопровождаться цитопеническим синдромом.
- ЭКГ для оценки состояния сердечно-сосудистой системы.
- Консультации врачей-специалистов (офтальмолога, невролога, кардиолога, гинеколога, уролога, гастроэнтеролога, в том числе специализирующегося на заболеваниях печени (гепатолога), ревматолога, эндокринолога, онколога, в том числе специализирующегося на раке молочной железы (маммолога), оториноларинголога) при наличии показаний для диагностики сопутствующей патологии.

Дифференциальная диагностика [1]

Очень важно при проведении дифференциальной диагностики МДС учитывать анамнестические данные об имеющихся хронических заболеваниях, которые могут протекать с цитопеническим синдромом, предшествующих химио- или лучевой терапии, иммунотерапии, лечению препаратами радиоактивного йода, профессиональных вредностях, связанных с воздействием вредных веществ (особенно бензола), употреблении алкоголя, курении, склонности к спонтанным кровотечениям и инфекциям. У молодых пациентов необходимо принять во внимание состояния, указывающие на наследственные нарушения гемопоэза, такие как анемия Фанкони и заболевания, связанные с нарушением длины теломер (наследственный дискератоз и др.). Для пожилых пациентов необходимо исключить вторичный характер изменений, в первую очередь ассоциированный с солидными опухолями. При отсутствии увеличения количества бластных клеток и/или характерных аномалий кариотипа диагноз МДС является диагнозом исключения, требующим тщательного и пристального обследования и динамического исследования костного мозга.

Дизэритропоэз может наблюдаться при:

- В₁₂/фолатдефицитных анемиях;
- врожденной дизэритропоэтической анемии;
- аутоиммунных гемолитических анемиях;
- пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ);
- алкогольной интоксикации;
- вирусных инфекциях (гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус Эпштейна–Барр (ЭБВ), парвовирус В19);
- инфекционных заболеваниях (милиарный туберкулез, малярия, лейшманиоз);
- отравлении бензином, свинцом и другими тяжелыми металлами;

- как проявление паранеопластической реакции, в том числе при вовлечении КМ при лимфомах/лейкозах;
- аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит);
- дефиците меди и/или избыточном поступлении цинка с пищей.

Дисгранулопоз может наблюдаться:

- при использовании лекарственных препаратов (человеческий рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), иммунодепрессанты);
- при вирусных инфекциях (ВИЧ, ЭБВ);
- как проявление паранеопластической реакции;
- после химиотерапии (ХТ) и в период восстановления КМ.

Дисмегакариоцитопоз может наблюдаться:

- при ВИЧ-инфекции;
- реактивном/паранеопластическом миелофиброзе;
- после трансплантации костного мозга (ТКМ) и проведенной химиотерапии.

Лечение [1,2]

В терапии МДС с учетом особенностей патогенеза и разнородности заболевания существует несколько направлений, однако наиболее эффективными и признанными во всем мире являются:

– симптоматическая терапия:

- заместительная терапия компонентами крови (донорские эритроциты, донорские тромбоциты, свежезамороженная плазма),
- хелаторная терапия,
- стимуляторы гемопоэза,
- антибактериальная терапия;

– цитостатическая терапия:

- ПХТ по программам лечения ОМЛ,
- низкодозная ХТ,
- гипометилирующие препараты;
- **иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия:**
 - АТГ,
 - ЦСА,
 - леналидомид,
 - спленэктомия;
- **аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).**

Единственным методом биологического излечения является ТГСК, однако только в 5–10% случаев удастся реализовать эту программу, в связи с отсутствием HLA-идентичного донора, соматическим статусом и возрастом пациента, а также особенностями МДС.

При лечении пациентов с МДС допускается сочетание выше перечисленных видов терапии, а также ее последовательное назначение в связи с неэффективностью и/или прогрессией заболевания.

Список литературы

1. Миелодиспластический синдром. Клинические рекомендации МЗ России. 2020 год.
2. Кохно А.В. et al. Миелодиспластические синдромы и апластическая анемия // Программное лечение заболеваний крови, под ред. Савченко В.Г. 2012. Стр. 83–150.
3. Ширин А.Д., Френкель М.А. Миелодиспластические синдромы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. И доп. 2007. Стр. 502-551.
4. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 4. Диагностика болезней системы крови: - М.: Мед. лит. , 2001. – 512 с.: илл. Стр 336-350.