

Особенности течения миелодиспластического синдрома у детей

Балашева И.И., Лучинина Р.Н.

Peculiarities of myelodysplasia syndrome course of children

Balasheva I.I., Luchinina R.N.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Балашева И.И., Лучинина Р.Н.

В статье даются краткие сведения об основных формах миелодиспластического синдрома (МДС) у взрослых и детей, особенности его течения. Обсуждаются подходы к современной терапии и его исходы. Приводится выписка из истории болезни ребенка, наблюдаемого в клинике.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, дети, особенности течения, лечение, исходы.

In the article there has been presented a brief knowledge of the main forms of myelodysplasia syndrome (MDS) of adults and children and the peculiarities of its course. Approaches to the modern therapy and its outcomes have been discussed. Abstract of case history of the child observed in the clinic has been cited.

Key words: myelodysplasia syndrome, children, peculiarities of the course, treatment, outcomes.

УДК 616.832–053.2

Врачи разных специальностей, особенно гематологи, знакомы с группой больных со стойким анемическим синдромом, нейтропенией, тромбоцитопенией в различных сочетаниях при гиперпластическом или нормопластическом костном мозге, на фоне которого у 60% больных развивается картина острого лейкоза (ОЛ).

В 1982 г. кооперативная группа гематологов Франции, Австрии и Великобритании (группа FAB) для обозначения этого заболевания ввела термин «миелодиспластический синдром» (МДС) [6].

Этим термином эксперты обозначили расстройства кроветворения с различными качественными, количественными и кинетическими нарушениями в клетках гемопоэза как в костном мозге, так и в периферической крови.

В современном понимании МДС — это клональное заболевание, основными признаками которого в дебюте являются различные сочетания

цитопений с трехростковой дисплазией (несмотря на нормо- или гиперклеточный костный мозг), а также высокая вероятность развития ОЛ [3].

МДС у детей встречается редко. Его частота не превышает 5% от числа всех случаев в общей популяции больных с этим синдромом [1]. Диспластические признаки клеток периферической крови и костного мозга при МДС характеризуются дисэритропоэзом, дисгранулоцитопоэзом, дистромбоцитопоэзом. Помимо морфологических изменений клеток крови и костного мозга, при МДС наблюдаются количественные и функциональные нарушения элементов гемопоэза. При цитогенетических исследованиях обнаружены нарушения кариотипа у 30—50% больных с МДС. С учетом диспластических признаков клеток гемопоэза и содержания бластов в периферической крови и костном мозге международной группой экспертов предложена классификация (FAB-классификация) этого заболевания [6]. Согласно этой классификации, выделяют 5 форм МДС. Первая форма — рефрактерная анемия (РА), со-

держание бластов в крови $< 1\%$, в костном мозге — $< 5\%$. Вторая — рефрактерная анемия с избытком кольцевидных сидеробластов (РАС), то же, что при РА, но более чем в 15% эритроцитов определяется кольцевидное расположение железосодержащих гранул. Третья — рефрактерная анемия с увеличенным содержанием бластов (РАУБ), содержание бластов в крови $< 5\%$, в костном мозге — 5—20%. Четвертая — анемия с увеличенным содержанием бластов в стадии трансформации (РАУБ-т), для нее характерно в периферической крови $> 5\%$ бластов, в костном мозге — $> 20\text{—}30\%$. Пятая форма — хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), нарушения гемопоэза характеризуются моноцитозом $1 \times 10^9/\text{л}$, бластемия постоянная в пределах 5%. Миелограмма — как при РАУБ, но с большим числом моноцитов.

Частота этих форм различна. У детей встречаются РАУБ и РАУБ-т, ХММЛ, остальные — реже. Эта классификация является основополагающей для постановки диагноза как у взрослых, так и у детей. В последнее время обсуждается возможность ее коррекции, в частности для детей, с учетом не только морфологической характеристики кроветворных клеток и числа бластов, но и других признаков заболевания (особенностей клинического течения, степени цитопении, цитогенетических данных, типа гемоглобина и др.) [5].

До конца нерешенными остаются вопросы лечения МДС. Терапия может привести к полной ремиссии, к улучшению, а может не оказать положительного влияния. Наличие анемии и тромбоцитопении является основанием для назначения компонентов крови — эритроцитарной и тромбоцитарной массы, длительное применение которых несет опасность трансфузионных осложнений, перегрузки железом, передачи вирусных и других инфекций. Кортикостероиды, анаболические гормоны, цис-ретиноевая кислота, метаболиты витамина Д эффективны у отдельных больных. Имеется опыт, в частности при лечении детей, применения малых доз цитозара в качестве индуктора дифференцировки клеток. Его применение оказалось наиболее эффективным при РАУБ и РАУБ-т. Отмечен положительный эффект

от применения антилейкоцитарного глобулина. В фазе трансформации и при ХММЛ применяется полихимиотерапия. Большое внимание уделяется применению гемопоэтических ростовых факторов — цитокинов — в лечении МДС (эритропоэтина, КСФ, ГМ-КСФ, интерлейкина-3 и -6, интерферонов и их комбинаций) [2].

Наиболее эффективным методом в настоящее время признается аллогенная трансплантация костного мозга, позволяющая добиться значительного удлинения жизни и даже полного выздоровления, особенно у лиц молодого возраста, при раннем ее применении [4]. Перспективной представляется пересадка стволовых клеток, полученных из пуповинной крови.

За последние 10 лет мы наблюдали 10 детей с МДС, из них трех — с трансформацией в острый миелобластный лейкоз, двух — с развитием синдрома недостаточности кроветворения. При этом трансформация в ОЛ после многолетнего (почти десятилетнего) стабильного состояния у одного ребенка происходила постепенно, у второго — быстро.

В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больная Т. поступила впервые в клинику в возрасте 13 лет с жалобами на слабость, вялость, потерю веса, носовое кровотечение, эритему на голених обеих ног, подъемы температуры до 39°C . Родилась с массой 2650 г, длиной тела — 50 см, от первой беременности с явлениями пренатальной гипотрофии. Росла и развивалась соответственно возрасту. Из инфекционных заболеваний перенесла ветряную оспу, эпидемический паротит, часто болела ОРВИ. Тубинфицирована. Проведено лечение тубпрепаратами. Аскаридоз. В 10 лет проведена аденотомия. С 5 лет наблюдались нечастые носовые кровотечения.

Матери 38 лет, страдает язвенной болезнью желудка. Отец страдает алкоголизмом, с семьей не живет. Материально-бытовые условия удовлетворительные.

Начало настоящего заболевания. С 5 лет появились носовые кровотечения, которые участились и стали более обильными в последний

год, особенно весной. В этот период при исследовании периферической крови было выявлено снижение гемоглобина до 90 г/л, эритроцитов — до $2,4 \times 10^{12}$ /л, СОЭ — 26 мм/ч, лейкоцитов — $5,3 \times 10^9$ /л, в лейкоцитарной формуле изменений не было. Осмотрена гематологом. Поставлен диагноз постгеморрагической анемии. Проводимая ферротерапия оказалась неэффективной, уровень гемоглобина оставался сниженным. Присоединилась лихорадка до 39 °С, появилась эритема на голенях. При контрольном исследовании крови: гемоглобин — 84,3 г/л, эритроцитов — $1,9 \times 10^{12}$ /л, СОЭ — 52 мм/ч, лейкоцитов — $2,8 \times 10^9$ /л, палочкоядерных — 10%, сегментоядерных — 42%, лимфоцитов — 48%. Для уточнения диагноза направлена в детскую клинику.

При поступлении в клинику: вялость, сонливость, кожные покровы и слизистые бледные, на голенях обеих ног синюшного цвета эритематозные высыпания, выступающие над поверхностью. Повторные носовые кровотечения. Питание понижено. Лимфатические узлы мелкие, множественные, плотные. Со стороны органов дыхания изменений нет. Тоны сердца приглушены, тахикардия, систолический шум на верхушке и в точке Боткина. Печень выступает из-под края реберной дуги на 0,5 см, селезенка не пальпируется. В анализе периферической крови: Нв — 59 г/л, СОЭ — 75 мм/ч, эритроцитов — $2,02 \times 10^{12}$, ретикулоцитов — 6%, лейкоцитов — $19,6 \times 10^9$ /л, юных — 2%, палочкоядерных — 14%, сегментоядерных — 38%, лимфоцитов — 42%, моноцитов — 2%, бластов — 2%, тромбоцитов — 36×10^9 /л; гиперсегментация ядер нейтрофилов, единичные гигантские нейтрофилы, тени Гумпрехта, анизоцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия эритроцитов.

Учитывая клинико-гематологические данные, при поступлении проводился дифференциальный диагноз между злокачественным заболеванием крови (острым лейкозом), септическим процессом, инфекционными заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани. В динамике наблюдения уровень гемоглобина колебался от 59 до 101 г/л, количество эритроцитов — от $1,9$ до $2,5 \times 10^{12}$, СОЭ — от 50 до 75 мм/ч, бластов — 1—2%. Постоянно сохранялся анизо-, пойкилоцитоз, макроцитоз эритроцитов, гипер-

сегментация ядер нейтрофилов, гигантские формы, дегенеративные изменения в клетках. Моча без патологических изменений, посев мочи стерилен. Реакции Видала, Вассермана, на ВИЧ-инфекцию, иерсиниоз, псевдотуберкулез, бруцеллез — отрицательные. При четырехкратном посеве крови на стерильность роста не обнаружено. В биохимическом составе крови изменений не было. Ревмопробы отрицательные. На рентгенограмме грудной клетки изменений нет. Реакция Манту отрицательная. На ЭКГ — синусовая тахикардия, нормальное положение электрической оси.

Трижды проведенное исследование костного мозга обнаружило однотипные изменения в миелограмме. Костный мозг: клеточный, полиморфный. Резкое раздражение эритроидного ростка: бластов — 5%, миелоцитов — 5%, метамиелоцитов — 3%, палочкоядерных нейтрофилов — 2%, сегментоядерных — 2%, лимфоидных клеток — 2,5%, плазматических — 0,5%, эритробластов — 8%, нормобластов базофильных — 19%, полихроматофильных — 24%, ортохромных — 30%, митозов клеток эритроидного ряда — 4%.

При этом отмечены глубокие качественные изменения в клетках гемопоэза. В миелоидном ростке выражены признаки дисмиелопоэза: двухядерные промиелоциты, клетки с гигантскими уродливыми ядрами, клетки с голубыми ядрышками типа ретикулярных, часть клеток в стадии лизиса. Повышен процент теней Гумпрехта и процент митозов. В эритроидном ростке признаки дисэритропоэза: повышен процент митозов, уродливость ядер эритробластов, единичные (2—3%) нетипичные эритробласты с чертами мегалобластов, единичные макроциты. Мегакариоцитарный росток: количество мегакариоцитов в мазке снижено (1—2 в препарате). При подсчете миелограммы встречаются единичные мегакариобласты, промегакариоциты.

В связи с наличием глубоких количественных и качественных изменений во всех трех ростках кроветворения и отсутствии данных за лейкемический процесс был поставлен диагноз МДС, по классификации FAB — РАУБ. Проводилась заместительная терапия компонентами крови, гормонотерапия, антибиотикотерапия. Данный диаг-

ноз был подтвержден в Москве в НИИ детской гематологии и трансфузиологии, где девочка была проконсультирована по просьбе родителей. Рекомендована заместительная терапия компонентами крови и малые дозы цитозара. Больная выписана домой с незначительным улучшением. Через 5 мес девочка вновь поступила в детскую клинику с выраженным анемическим и геморрагическим синдромами (кровоизлияния на коже и слизистых, носовые кровотечения). В периферической крови: Нв — 40 г/л, эритроцитов — $2,1 \times 10^{12}/л$, СОЭ — 50 мм/ч, лейкоцитов — $1,8 \times 10^9/л$, юных — 3%, палочкоядерных нейтрофилов — 16%, сегментоядерных — 41%, лимфоцитов — 12%, моноцитов — 4%; тромбоцитов — $4 \times 10^9/л$, бластов — 8%, затем 17%. Выражены дегенеративные изменения эритроцитов, нейтрофилов, тромбоцитов. В миелограмме выраженный дисмиелопоэз по всем трем росткам кроветворения. Нарастает бластоз — 22%, затем 30%. По классификации FAB состояние было расценено как РАУБ-т. Морфологически и цитохимически бласты идентифицированы как миелобласты.

Таким образом, через 1,5 г. после появления выраженных клинических симптомов произошла трансформация МДС с избытком бластов в острый миелобластный лейкоз. Назначенная полихимиотерапия по современным протоколам оказалась неэффективной. При явлениях нарастающей интоксикации, геморрагического и анемического синдромов девочка скончалась.

У двух наблюдаемых нами детей трансформация в острый лейкоз произошла в более отдаленные сроки после многолетнего (почти десятилетнего) стабильного состояния. У 5 детей раннего возраста заболевание протекало преимущественно с развитием синдрома недостаточности кроветворения в виде выраженного геморрагического синдрома и рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваний, что купировалось заместительной терапией (переливанием эритро- и тромбомассы, повторными курсами антибиотикотерапии). В настоящее время дети находятся под наблюдением.

Литература

1. *Алексеев Н.А.* Гематология детского возраста. СПб.: Гиппократ, 1998. 543 с.

2. *Верхоеф Г.Е.* Применение гемопозитических ростовых факторов – модификаторов биологического ответа при миелодиспластических синдромах // Гематология и трансфузиология. 1997. Т. 42. < 3. С. 11—13.
3. *Ража А., Мендель С., Шетти В., Аиви С., Чопра Х.* Новое представление о биологии миелодиспластических синдромов: усиленный апоптоз и роль цитокинов // Гематология и трансфузиология. 1999. Т. 44. < 4. С. 25—29.
4. *Савва Н.Н., Алейникова О.В., Масчан А.А., Байдильдина Д.Д., Шнейдер М.М.* Лечение и исходы миелодиспластического синдрома у детей // Гематология и трансфузиология. 2002. Т. 47. < 1. С. 14—17.
5. *Торубарова Н.А., Кошель И.В., Полякова О.А., Дубровина И.В. и др.* Миелодиспластический синдром у детей: классификация, вариант ХММЛ (предлагаем дискуссию) // Гематология и трансфузиология. 1998. Т. 43. < 5. С. 12—16.
6. *Bennet G.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al.* // Brit. G. Haematology. 1982. V. 51. P. 189—199.

Поступила в редакцию 10.06.2003 г.