

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



<https://elibrary.ru/idigeg>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Прокопьева М.В.¹, Ахмадуллина Ю.А.², Салыхова Р.М.², Исмагилов Р.Р.¹, Демкина Л.С.¹,
Валеева Р.А.¹, Гильманов А.Ж.²

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДИСГРАНУЛОЦИТОПОЭЗА У БОЛЬНОГО С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЫМИ ДОЗАМИ ЦИТАРАБИНА

¹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», 450005, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 450008, Уфа, Россия

Цель: представить картину редких морфологических изменений гранулоцитарных клеток на фоне лечения цитарабином у пациента с миелодиспластическим синдромом (МДС), впоследствии перешедшим в острый миелобластный лейкоз.

Материал и методы. У пациента, 73 лет, с диагнозом МДС с избытком бластов (МДС-ИБ-2), установленным на основании показателей миелограммы, иммунофенотипирования клеток костного мозга и FISH-гибридизации с ДНК-зондами, и последующим развитием острого миелобластного лейкоза на фоне лечения малыми дозами цитарабина, проведено динамическое микроскопическое исследование костного мозга.

Результаты. По данным миелограммы, выражены признаки резкого раздражения эритроидного ростка и дисгранулоцитопоза. Количество эритроидных клеток составило 46,6%, бластов - до 14,6%. Иммунофенотипирование выявило раздражение миелоидного ростка (появление бластных клеток миелоидной направленности). После трансформации в острый миелобластный лейкоз в миелограмме количество бластов возросло, выражен дисгранулоцитопоз с грубым нарушением морфологии клеток вплоть до неузнаваемости (гигантизм, гиперсегментация и уродливость ядер нейтрофилов). Сохранились признаки дисэритропоэза, мегакариоциты не обнаруживались.

Заключение. Лечение МДС низкими дозами цитарабина сопровождалось отрицательной динамикой лабораторных показателей: увеличилось количество бластов, нарастали дисморфологические изменения клеток гранулоцитарного ряда, нарушения их фагоцитарная функция. С учетом тяжести состояния пациента, резистентного течения заболевания и коморбидности специфическое лечение прекращено.

Ключевые слова: морфология; дисгранулоцитопоз; миелодиспластический синдром; острый миелобластный лейкоз

Для цитирования: Прокопьева М.В., Ахмадуллина Ю.А., Салыхова Р.М., Исмагилов Р.Р., Демкина Л.С., Валеева Р.А., Гильманов А.Ж. Редкая морфологическая картина гранулоцитарного ростка костного мозга при миелодиспластическом синдроме на фоне лечения малыми дозами цитарабина. *Клиническая лабораторная диагностика* 2025; 70(6): 455-458.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-6-455-458>

EDN: IDIGEG

Для корреспонденции: Прокопьева Марина Викторовна, врач КЛД клинико-диагностической лаборатории РКБ им. Г. Г. Куватова; e-mail: marina_garlik@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 29.02.2025

Принята к печати 18.04.2025

Опубликовано 25.05.2025

Prokopyeva M.V.¹, Akhmadullina Yu.A.², Saliakhova R.M.², Ismagilov R.R.¹, Demkina L.S.¹, Valeeva R.A.¹, Gilmanov A.Zh.²

MORPHOLOGICAL PICTURE OF DYSGRANULOCYTOPOIESIS IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME DURING LOW-DOSAGE CYTARABINE TREATMENT

¹Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Purpose. To present a picture of rare gross morphological changes in granulocytic cells during cytarabine treatment in a patient with myelodysplastic syndrome subsequently developed into acute myeloid leukemia.

Material and methods. A 73-year-old patient diagnosed with MDS-EB-2 and subsequently developing acute myeloid leukemia during treatment with low doses of cytarabine was found to have gross morphological changes in bone marrow cells. The diagnosis was established based on myelogram parameters, immunophenotyping of bone marrow cells and FISH hybridization with DNA probes.

Outcomes. According to the myelogram, signs of severe irritation of the erythroid germ and dyserythropoiesis were expressed. The number of erythroid cells was 46.6%, blasts - up to 14.6%. Immunophenotyping revealed irritation of the myeloid germ (the appearance of myeloid blast cells). After transformation MDS into acute myeloblastic leukemia, the number of blasts in the myelogram increased, dysgranulocytopenia was expressed with a change in the morphology of the cells up to unrecognizability (gigantism, hypersegmentation and malformation of the neutrophil nuclei). Signs of dyserythropoiesis persisted, megakaryocytes were not detected.

Key words: morphology; dysgranulocytopenia; myelodysplastic syndrome; acute myeloid leukemia

For citation: Prokopyeva M.V., Akhmadullina Yu.A., Saliakhova R.M., Ismagilov R.R., Demkina L.S., Valeeva R.A., Gilmanov A.Zh. Rare morphological picture of granulocytic bone marrow cells in myelodysplastic syndrome during low-dosage Cytarabine treatment. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (6): 455-458 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-6-455-458>
EDN: IDIGEG

For correspondence: Prokopyeva M.V., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov; e-mail: marina_garlik@mail.ru

Information about authors:

Prokopyeva M.V., <https://orcid.org/0009-0004-5297-4541>;
Akhmadullina Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-0061-450X>;
Saliakhova R.M., <https://orcid.org/0009-0005-2469-7708>;
Ismagilov R.R., <https://orcid.org/0000-0003-2719-0396>;
Gilmanov A.Zh., <https://orcid.org/0000-0003-0996-6189>.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsor support.

Received 29.02.2025

Accepted 18.04.2025

Published 25.05.2025

Введение. Миелодиспластические синдромы (МДС) - гетерогенная группа новообразований, характеризующихся неэффективным кроветворением и риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). До 2022 года точные статистические данные об эпидемиологии МДС в России отсутствуют [4,5]. Первичная заболеваемость в Российской Федерации в 2022 году составила 0,58, в 2023 г. - 0,50 на 100 тыс. взрослого населения, распространенность - 2,4 случая на 100 тыс. населения [5]. Для постановки диагноза МДС необходима тщательная дифференциальная диа-

гностика с другими заболеваниями - аутоиммунными, онкологическими, инфекционными. Важную роль играет микроскопическое исследование с оценкой морфологических параметров дисгемопоэза по трем линиям кроветворения, включающих аномалии размеров, формы, диссоциацию зрелости ядра и цитоплазмы, гипогрануляцию и вакуолизацию цитоплазмы, аномалии ядра. В большинстве случаев дисгемопоэз затрагивает эритроидный и мегакариоцитарный ряды. Среди признаков дисгранулоцитопоэза чаще встречается псевдопельгеризация и гипогрануляция (рис. 1, а, б, в).

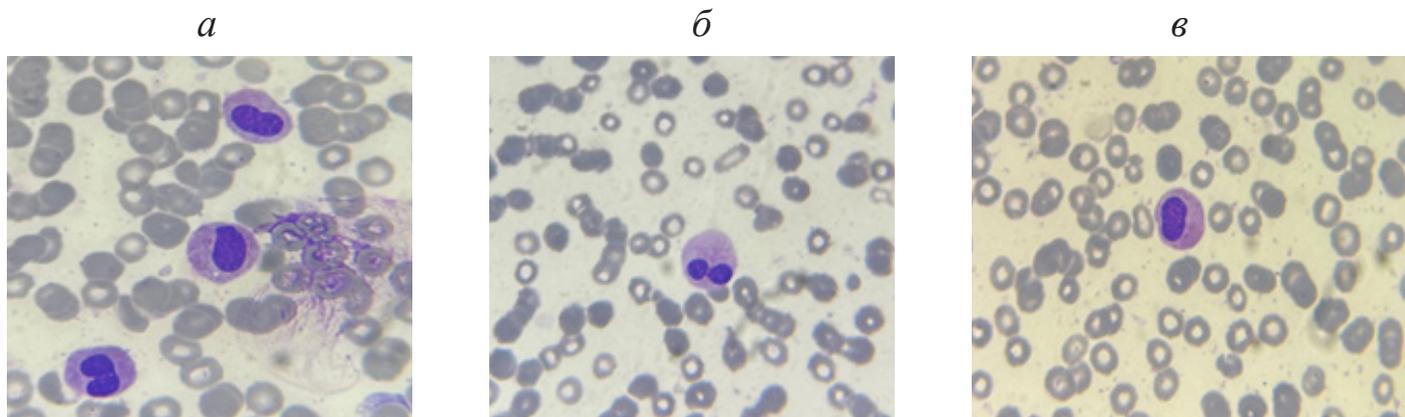


Рис.1. Костный мозг. Признаки дисгранулоцитопоэза (псевдопельгеризация, гипогрануляция). а – псевдопельгеризация ядер нейтрофилов; б - бисегментированный нейтрофил; в – зрелый нейтрофил с ядром округлой формы, плотным точечным хроматином. Ув. x1000.

В соответствии с классификацией ВОЗ 2022 года миелодиспластические новообразования разделены на две подгруппы: с определяемыми клональными генетическими аномалиями и определяемые морфологически. Дополнительными диагностическими критериями МДС являются стойкая цитопения в периферической крови и повышение содержания бластных клеток в костном мозге (до 20%). Наиболее часто диагностируемым вариантом миелодиспластических новообразований является МДС с избытком бластных клеток (МДС-ИБ) - подтип миелодиспластического синдрома, характеризующийся повышенным содержанием бластов в костном мозге и высоким риском прогрессирования вплоть до трансформации в ОМЛ. Этот вариант

МДС разделяют на три подгруппы: МДС-ИБ-1 с процентом бластов от 5 до 9% в костном мозге (КМ) или от 2 до 4% в периферической крови (ПК); МДС-ИБ-2 с содержанием бластных клеток от 10 до 19% в КМ и от 5 до 19% в ПК; и МДС с фиброзом костного мозга - 5-19% бластов в КМ и 2-19% в ПК. Общая выживаемость больных с МДС-ИБ в среднем составляет около 14 месяцев, трансформация в острый миелоидный лейкоз происходит в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет и затрагивает до 30% случаев миелодиспластических новообразований [4]. Большинство пациентов с МДС-ИБ умирает от геморрагических и инфекционных осложнений, связанных с недостаточностью кроветворения.

Наряду с молекулярно-генетическими методами и иммунофенотипированием, значимым диагностическим критерием МДС является оценка морфологических признаков дисгемопоэза в пунктатах костного мозга и мазках периферической крови.

Цель исследования: демонстрация редкой картины морфологических изменений клеток гранулоцитарного ряда в костном мозге у больного с МДС-ИБ-2, получавшего лечение малыми дозами цитарабина, и как результат трансформации в острый миелобластный лейкоз.

Материал и методы. В течение двух месяцев проводилось динамическое микроскопическое исследование костного мозга и периферической крови у пациента Н., 73 лет, поступившего в декабре 2024 года на стационарное лечение в РКБ им. Г. Г. Куватова с диагнозом МДС (на фоне прогрессии заболевания).

Результаты и обсуждение. Диагноз «МДС-ИБ-2, высокий риск по шкале IPSS, очень высокий риск по шкале IPSS-R, очень высокий риск по шкале WPSS» поставлен на основании миелограммы: костномозговой пунктат среднечеточный (что свидетельствует о неэффективном эритропоэзе на фоне панцитопенической картины крови), мегакариоцитарный росток сохранен, недействительный, с признаками дисмегакариоцитопоза (микромегакариоциты, одноядерные мегакариоциты). Резко раздражен эритроидный росток, лейкоэритробластическое соотношение составило 0,3, выражены признаки дизэритропоэза (мегалобластичность, уродливость ядер, многоядерность, межъядерные мостики). Количество бластов повышено до 14,6%. Иммунофенотипическое исследование на проточном цитометре Beckman Coulter Navios выявило раздра-

жение миелоидного ростка - бластные клетки миелоидной направленности составили 17,1% ($CD_{45}+low$ $CD_{34}+CD_{117}+CD_{71}+CD_{33}+MPO-CD_{16}-CD_{11b}-CD_{36}-CD_{4}-CD_{64}-CD_{14}-CD_{13}-CD_{38}-CD_{19}-CD_{10}-CD_{79a}-CD_{2}-CD_{64}+60\%$). Моноциты не выявлены. Эритроидные клетки - 46,6%. FISH исследование с ДНК-зондами: в 80% ядер выявлена делеция регионов 5q31 и 5q33, в 81% ядер выявлена делеция регионов 7q22 и 7q36 (сочетание обнаруженных делеций является неблагоприятным прогностическим признаком [4]).

Пациенту назначено лечение малыми дозами цитарабина (МДЦ) по месту жительства. После проведения терапии на 21-й день состояние ухудшилось, появились жалобы на лихорадку до 39 °С в течение недели, бессилие, одышку, снижение аппетита. Больной доставлен в РКБ им. Г.Г. Куватова, где поставлен диагноз «Острый миелобластный лейкоз, как результат трансформации миелодиспластического синдрома, фебрильная нейтропения. Анемия тяжелой степени. Геморрагический синдром. Осложнения: двухсторонняя полисегментарная пневмония смешанной этиологии на фоне вторичного иммунодефицита, двухсторонний малый экссудативный плеврит. Дыхательная недостаточность 2 степени». Показатели миелограммы: пунктат гипоклеточный, мегакариоциты не обнаружены, количество бластов увеличено до 28,5%. Выраженный дисгранулоцитопоз: гигантизм (клетки достигали размеров мегакариоцитов), гиперсегментация и уродливость ядер нейтрофилов (рис. 2, а, б, в). Присутствовали признаки нарушенного созревания и дифференцировки в эритроидном ряду (многоядерность, межъядерные мостики).

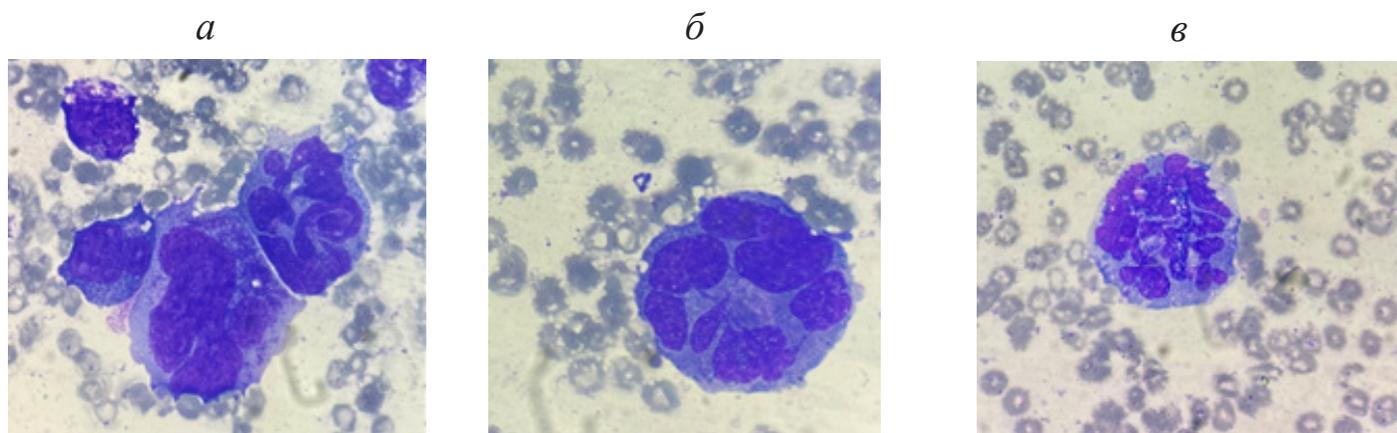


Рис. 2. Костный мозг. Признаки дисгранулоцитопоза (гигантизм, уродливость и гиперсегментация ядер нейтрофилов). а – выраженный анизоцитоз гранулоцитарного ряда; б - гигантский нейтрофил; в – гиперсегментированный нейтрофил. Ув. x1000.

Заключение. Лечение миелодиспластического синдрома в данном случае не дало ожидаемого эффекта: наряду с трансформацией МДС в острый лейкоз наблюдалось сохранение и даже прогрессирование признаков дисгемопоэза. Прогрессирующая неэффективность гемопоэза и трансформация заболевания в острый гемобластоз могли быть основными причинами цитопении в периферической крови. Подобные случаи требуют сочетанной терапии: циторедуктивной, направленной на снижение количества бластных клеток в костном мозге, с одновременным применением гипометилирующих препаратов, улучшающих дифференцировку и

созревание гемопоэтических клеток.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-3 см. REFERENCES)

1. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 5-е изд., дополненное. М. - Тверь: Триада; 2023.
2. Семочкин С.В., Дудина Г.А., Толстых Т.Н. Эпидемиология миелодиспластических синдромов в г. Москве по данным регионального регистра. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017; 68(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya>

CLINICAL OBSERVATIONS

mielodisplasticheskikh-sindromov-v-g-moskve-po-dannym-regionalnogo-registra (дата обращения - 28.02.2025).

6. Кохно А.В., Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Паровичникова Е.Н. Статистические данные о миелодиспластическом синдроме в Российской Федерации. *Гематология и трансфузиология*. 2024; 69(3): 320-9. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-320-329.

REFERENCES

1. Rory M. Shallis, Naval G. Daver, Jessica K. Altman, Robert P. Hasserjian, Hagop M. Kantarjian, Uwe Platzbecker, Valeria Santini. TP53-altered acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with excess blasts should be approached as a single entity. *Cancer*. 2023; 129(2): 175-80.
2. Afshin Shameli, Poonam Dharmani-Khan, Joanne Luider, Iwona Auer, Meer-Taher Shabani-Rad. Exploring blast composition in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: CD_{45RA} and CD₃₇₁ improve diagnostic value of flow cytometry through assessment of myeloblast heterogeneity and stem cell aberrancy. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2021; 100(5): 574-89.
3. Huan Li, Fang Hu, Robert Peter Gale, Mikkael A Sekeres, Yang Liang. Myelodysplastic syndromes. *Nature reviews. Disease primers*. 2022; 8(1): 74.
4. Lugovskaya S.A., Pochtar' M.E. Hematological atlas [Gematologicheskii atlas]. 5th ed. Moscow-Tver': Triada; 2023. (in Russian)
5. Semochkin S.V., Dudina G.A., Tolstykh T.N. Epidemiology of myelodysplastic syndromes in Moscow according to the regional registry. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2017; 68(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-mielodisplasticheskikh-sindromov-v-g-moskve-po-dannym-regionalnogo-registra> (date of access: 02/28/2025). (in Russian)
6. Kokhno A.V., Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Parovichnikova E.N. Statistical data on myelodysplastic syndrome in the Russian Federation. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2024; 69(3): 320-9. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-320-329. (in Russian)