

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Горбунова У.А.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь

Пермь, Россия (614990, г.Пермь, ул.Петропавловская, д.26) ulyanagorbunova@yandex.ru

Миелодиспластический синдром (МДС) сегодня является одной из самых сложных проблем гематологии. Лишь недавно лечение МДС вышло за рамки поддерживающей терапии, проводившейся с помощью облегчения симптомов. МДС является патологией старшей возрастной группы: 80 % случаев МДС приходится на лица старше 60 лет. МДС в детском возрасте встречается крайне редко. В европейских странах среди лиц 50—69 лет регистрируется 40 новых случаев МДС на 1 млн населения, а среди лиц 70 лет и старше — 150 новых случаев на 1 млн населения. Заболеваемость МДС в РФ в среднем составляет 3—4 случая на 100 тыс. населения в год и увеличивается с возрастом [1].

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, цитопения, анемия, лейкоз

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Gorbunova U.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A.Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm Perm, Russia (614990, Perm, Petropavlovskaya st., 26), ulyanagorbunova@yandex.ru

A myelodysplastic syndrome (MDS) is one of the most difficult problems in hematology today. It is only recently that MDS treatment has moved beyond supportive care with symptom relief. MDS is a pathology of the older age group: 80% of MDS cases occur in people over 60 years of age. MDS in childhood is extremely rare. In European countries, 40 new cases of MDS are registered among people aged 50-69 per 1 million population, and among people 70 years and older - 150 new cases of 1 million population. The incidence of MDS in the Russian Federation averages 3-4 cases per 100.000 population per year and increases with age [1].

Key words: myelodysplastic syndrome, cytopenia, anemia, leukemia

МДС – группа заболеваний со сложным патогенезом, который приводит к развитию диспластического кроветворения в сочетании с нормальным. Вначале симптомы обычно не проявляются. Позже симптомы могут включать чувство усталости, одышку, нарушения

свертываемости крови, анемию или частые инфекции. Некоторые типы могут перерасти в острый миелоидный лейкоз [2].

Первичный (идиопатический) тип — 80—90 % случаев, вторичный (вследствие предшествующей химиотерапии и др. факторов) — 10—20 %. Большинство случаев МДС являются первичными — идиопатическими или *de novo* (с лат. — «вновь появившийся, новый»).

Вторичный МДС является значительно более неблагоприятным и резистентным к лечению типом МДС, обладающим заведомо более худшим прогнозом в сравнении с первичным МДС.

Признаки и симптомы неспецифичны и обычно связаны с цитопенией крови: анемия (хроническая усталость, одышка, ощущение холода, иногда боль в груди); нейтропения (повышенная восприимчивость к инфекции); тромбоцитопения (повышенная склонность к кровотечениям и экхимозам, а также к подкожным кровотечениям, приводящим к пурпуре или петехиям) [3].

Многие люди не имеют симптомов, и цитопения крови или другие проблемы выявляются при обычном анализе крови: нейтропения, анемия и тромбоцитопения; спленомегалия или редко гепатомегалия; аномальные гранулы в клетках, аномальная форма и размер ядер; хромосомная аномалия, включая хромосомные транслокации и аномальное количество хромосом

Хотя существует определенный риск развития острого миелоидного лейкоза, около 50% смертей происходит в результате кровотечения или инфекции. Однако лейкоз, возникающий в результате миелодисплазии, обычно не поддается лечению. На раннем этапе преобладает анемия. Большинство пациентов жалуются на постепенное наступление утомляемости и слабости, одышки и бледности, но, по крайней мере, у половины пациентов симптомы отсутствуют, и МДС обнаруживается лишь случайно при обычных анализах крови. Предшествующая химиотерапия или облучение являются важным фактором в истории болезни человека. Лихорадка и потеря веса должны указывать на миелопролиферативный, а не на миелодиспластический процесс. [3]

Некоторые люди в анамнезе подвергались химиотерапии (особенно алкилирующим агентам, таким как мелфалан, циклофосфамид, бусульфан и хлорамбуцил) или облучению (терапевтическому или случайному) или тому и другому (например, во время трансплантации стволовых клеток по поводу другого заболевания). Рабочие в некоторых отраслях промышленности, подвергающихся сильному воздействию углеводов, таких как нефтяная промышленность, имеют несколько более высокий риск заражения этим заболеванием, чем население в целом. Воздействие ксилола и бензола было связано с

миелодисплазией. Ветераны Вьетнама, подвергшиеся воздействию агент «оранж», рискуют заболеть МДС. Связь может существовать между развитием МДС «у людей, переживших атомную бомбу через 40-60 лет после облучения» (в данном случае имеется в виду людей, которые были в непосредственной близости от атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки во время мировой войны. II). Дети с синдромом Дауна предрасположены к МДС, и семейный анамнез может указывать на наследственную форму сидеробластной анемии или анемии Фанкони [4].

МДС чаще всего развивается без видимой причины. Факторы риска включают воздействие агента, который, как известно, вызывает повреждение ДНК, такого как радиация, бензол и некоторые виды химиотерапии; о других факторах риска сообщалось непоследовательно. Доказать связь между предполагаемым воздействием и развитием МДС может быть сложно, но наличие генетических аномалий может предоставить некоторую подтверждающую информацию. Вторичный МДС может возникать как поздняя токсичность раковой терапии (МДС, ассоциированный с терапией, t-МДС). МДС после воздействия радиации или алкилирующих агентов, таких как бусульфан, нитрозомочевина или прокарбазин, обычно возникает через 3-7 лет после воздействия и часто демонстрирует потерю хромосомы 5 или 7. МДС после воздействия ингибиторов ДНК-топоизомеразы II возникает после более короткого латентного периода - всего 1-3 года и может иметь транслокацию 11q23. Другие ранее существовавшие заболевания костного мозга, такие как приобретенная апластическая анемия после иммуносупрессивного лечения и анемия Фанкони, могут перерасти в МДС.

Считается, что МДС возникает из-за мутаций в мультипотентных стволовых клетках костного мозга, но конкретные дефекты, ответственные за эти заболевания, остаются плохо изученными. Дифференциация клеток-предшественников крови нарушается, и в клетках костного мозга происходит значительное увеличение уровней апоптотической гибели клеток. Клональная экспансия аномальных клеток приводит к образованию клеток, утративших способность дифференцироваться. Если общий процент миелобластов костного мозга превышает определенный предел (20% для ВОЗ), то считается, что произошла трансформация в острый миелогенный лейкоз (ОМЛ). Прогрессирование МДС в ОМЛ - хороший пример многоэтапной теории канцерогенеза, в которой серия мутаций происходит в изначально нормальной клетке и превращает ее в раковую клетку.

Хотя признание лейкемической трансформации было исторически важным, значительная часть заболеваемости и смертности, связанных с МДС, является результатом не трансформации в ОМЛ, а, скорее, цитопений, наблюдаемых у всех пациентов с МДС. В то время как анемия является наиболее распространенной цитопенией у пациентов с МДС, учитывая доступность переливания крови, пациенты с МДС редко страдают от тяжелой

анемии. Двумя наиболее серьезными осложнениями у пациентов с МДС в результате их цитопении являются кровотечения (из-за недостатка тромбоцитов) или инфекция (из-за недостатка лейкоцитов). Длительное переливание эритроцитов приводит к перегрузке железом.

Признание эпигенетических изменений в структуре ДНК при МДС объяснило успех двух (а именно гипометилирующих агентов 5-азациитидин и децитабин) из трех (третий - леналидомид) коммерчески доступных лекарств, одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения МДС. Правильное метилирование ДНК имеет решающее значение для регуляции генов пролиферации, а потеря контроля метилирования ДНК может привести к неконтролируемому росту клеток и цитопении. Недавно одобренные ингибиторы ДНК-метилтрансферазы используют этот механизм, создавая более упорядоченный профиль метилирования ДНК в ядре гемопоэтических стволовых клеток, тем самым восстанавливая нормальные показатели крови и замедляя прогрессирование МДС до острого лейкоза [3].

Некоторые авторы предположили, что потеря митохондриальной функции с течением времени приводит к накоплению мутаций ДНК в гемопоэтических стволовых клетках, и это объясняет повышенную частоту МДС у пожилых пациентов. Исследователи указывают на накопление митохондриальных отложений железа в кольцевых сидеробластах как на доказательство митохондриальной дисфункции при МДС [5].

По крайней мере, с 1974 г. известно, что делеция в длинном плече хромосомы 5 связана с диспластическими аномалиями гемопоэтических стволовых клеток. К 2005 году леналидомид, химиотерапевтический препарат, был признан эффективным у пациентов с МДС с 5q-синдромом, а в декабре 2005 года FDA США одобрило этот препарат для этого показания. Пациенты с изолированным 5q-, низким риском IPSS и трансфузионной зависимостью лучше всего реагируют на леналидомид. Как правило, прогноз для этих пациентов благоприятный, средняя выживаемость составляет 63 месяца. Леналидомид имеет двойное действие, снижая количество злокачественных клонов у пациентов с 5q- и индуцируя лучшую дифференцировку здоровых эритроидных клеток, как это наблюдается у пациентов без делеции 5q [6].

Мутации в факторах сплайсинга были обнаружены в 40-80% случаев миелодиспластического синдрома, особенно у пациентов с кольцевидными сидеробластами.

Мутации в генах, кодирующих изоцитратдегидрогеназу 1 и 2 (IDH1 и IDH2), встречаются у 10–20% пациентов с миелодиспластическим синдромом и приводят к ухудшению прогноза при МДС низкого риска. Поскольку частота мутаций IDH1 / 2 увеличивается по мере увеличения злокачественности заболевания, эти данные вместе

предполагают, что мутации IDH1 / 2 являются важными факторами прогрессирования МДС в более злокачественное состояние.

Преходящее миелопролиферативное заболевание - аномальная пролиферация клона доброкачественных мегакариобластов в печени и костном мозге. Заболевание ограничивается людьми с синдромом Дауна или генетическими изменениями, аналогичными таковым при синдроме Дауна, развивается во время беременности или вскоре после рождения и проходит в течение 3 месяцев, или примерно в 10% случаев прогрессирует до острого мегакариобластного лейкоза [7].

Список литературы

1. Рукавицын О. Гематология: национальное руководство / О. Рукавицын. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. –С. 193-226.

2. Герминг У. Миелодиспластические синдромы: диагностика, прогноз, лечение / У. Герминг, Г. Коббе, Р. Хаас // Deutsches Ärzteblatt International. -2013. -№110(46). -90 с.

3. Хонг В.Г. Holland-Frei Cancer Medicine / В.Г. Хонг. –Голландия: Медицина, 2016. - 1544 с.

4. Иванага М. Риск миелодиспластических синдромов у людей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения: ретроспективное когортное исследование людей, переживших атомную бомбу Нагасаки / М. Иванга, М. Сода, Ю. Такасаки [и др.] // Журнал клинической онкологии. -2011. -№29(4). С. 34-42.

5. Каззола М. Экспрессия митохондриального ферритина в эритроидных клетках пациентов с сидеробластной анемией / М. Каззола, Р. Инвернизи, Дж. Бергамаша, С. Леви [и др.] // Журнал Кровь. -2003. -№101(5). –С. 1996-2000.

6. Ван Ден Берге Х. Особое гематологическое заболевание с делецией длинного плеча хромосомы №5 / Х. Ван Ден Берге, Дж. Дж. Кассиман, Дж. Дэвид, [и др.] // Журнал Природа. -1974. -№251. –С. 8-43.

7. Бхатнагар Н. Транзиторный аномальный миелопоэз и острый миелоидный лейкоз при синдроме Дауна / Н. Бхатнагар, Л. Низери, О. Танстолл, П. Вьяс, И. Робертс // Текущие гематологические отчеты о злокачественных заболеваниях. -2016. -№11(5). –С. 33-41.