

ПРОБЛЕМА РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОСОБЕННОСТИ ФЕРРОКИНЕТИКИ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

Дубов В.С.¹, Курындина И.А.² Email: Dubov17115@scientifictext.ru

¹Дубов Виталий Сергеевич – студент;
²Курындина Ирина Александровна – студент,

лечебный факультет,
Институт терапии и инструментальной диагностики
Тихоокеанский государственный медицинский университет,
г. Владивосток

Аннотация: проблема ранней диагностики миелодиспластического синдрома чаще всего связана с его проявлением в виде анемии без явных изменений в тромбоцитопоэзе и лейкопоэзе, что влечет за собой в большом количестве случаев неправильную интерпретацию полученных данных. Неправильная тактика, основанная на лечении замеченного анемического синдрома, приводит к необоснованному назначению препаратов железа без объективных показаний феррокинетики, что еще более усугубляет перегрузку железом организма из-за неэффективного эритропоэза.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, эритропоэз, феррокинетики, ферритин.

THE PROBLEM OF EARLY DETECTION OF MYELODISPLASTIC SYNDROME AND FERROKINETICS FEATURES OF VARIOUS GROUP PATIENTS

Dubov V.S.¹, Kyrindina I.A.²

¹Dubov Vitaliy Sergeevich – Student;
²Kuryndina Irina Alexandrovna - Student,

MEDICAL FACULTY,
INSTITUTE OF THERAPY AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS
PACIFIC STATE MEDICAL UNIVERSITY,
VLADIVOSTOK

Abstract: the problem of early diagnosis of myelodysplastic syndrome is most often associated with its manifestation in the form of anemia without obvious changes in thrombocytopoiesis and leucopoiesis, which entails in a large number of cases an incorrect interpretation of the findings. An incorrect tactic based on the treatment of a noted anemic syndrome leads to an unjustified prescription of iron preparations without objective indications of ferrokinetic, which further exacerbates the iron overload of the organism due to ineffective erythropoiesis.

Keywords: myelodysplastic syndrome, erythropoiesis, ferrokinetic, ferritin.

УДК 616.411-003.971

Миелодиспластический синдром (МДС), характеризующийся диспластическими процессами в клетках костного мозга, неэффективным гемопоэзом и риском трансформации в острый миелоидный лейкоз. В большинстве случаев миелодиспластический синдром дебютирует анемическим синдромом, реже - сочетанием анемического и геморрагического синдромов. Анемия, выявленная на первых этапах обследования, чаще носит гипохромный и микроцитарный характер, что часто расценивается специалистами общеклинических практик, как недостаток железа в организме. Врачебная тактика не редко основывается на назначении препаратов железа без предварительного исследования показателей феррокинетики, а именно определение уровня сывороточного ферритина, что еще более усугубляет перегрузку организма железом ввиду неэффективного эритропоэза. В основе МДС лежат диспластические изменения ростков кроветворения, что приводит к их усиленной гибели еще до выхода в периферическую кровь. Вследствие этого возникает одно-, двух- или трехростковая цитопения, отражающая неэффективность гемопоэза на фоне нормально или гиперклеточного костного мозга [1]. Обращение за помощью чаще всего связано уже с возникновением выраженного анемического, реже сочетанием анемического и геморрагического синдромов, что свидетельствует о декомпенсированном прогрессивном течении МДС. Важным аспектом является и то, что на момент обращения у всех пациентов уже присутствует перегрузка организма железом вследствие неэффективного эритропоэза. Установлено, что степень избытка железа коррелирует с ухудшением выживаемости больных МДС и повышением риска трансформации в острый миелобластный лейкоз [2, 3]. Избыточный запас железа в организме начинает прогрессивно повышаться с момента возникновения заболевания, как компенсаторная реакция на неэффективный эритропоэз. Это явление диктуется нарастающей

гиперплазией эритроидного ростка вследствие избыточной продукции дифференцирующего фактора роста GDF15 и снижения синтеза острофазового белка-регулятора феррокинетики гепсидина [4]. На сегодняшний день наиболее достоверным и доступным показателем перегрузки организма железом является сывороточный ферритин [5, 6]. Определение его уровня позволяет разграничить истинный дефицит железа от его нарушенной мобилизации, что в дальнейшем приводит к радикально иной тактике лечения, позволяя избежать дополнительной перегрузки железом. Беря во внимание то, что основная часть пациентов с МДС – это лица пожилого возраста с наличием сопутствующих хронических заболеваний, наиболее частым из которых является хроническая сердечная недостаточность, неправильный подход к диагностике МДС на ранних стадиях значительно ухудшает их соматический статус и как следствие приводит к укорочению продолжительности жизни [7].

Всегда необходимо помнить, что пожилой возраст пациента и его коморбидный фон не являются однозначной причиной железодефицита. МДС имеет довольно высокую распространенность и его ранняя диагностика не имеет никаких трудностей. Определение уровня сывороточного ферритина позволяет разграничить эти два состояния, избежать пробной рефрактерной терапии, а вследствие этого незамедлительно начать правильную врачебную тактику.

Материалы и методы.

В исследование были включены 44 больных МДС, поступивших на стационарное лечение в ККБ № 2 города Владивостока в период с 01.01.2014 по 01.01.2017. В обследуемой когорте отношение мужчины : женщины составило 1:1. Критерии включения больных были следующие: возраст 50 лет и старше, анемий любой этиологии на момент включения в исследование, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как онкологические, туберкулез, хроническое неспецифическое заболевание легких, ДВС-синдром. Больные были разделены на две группы. Первая группа (основная) включала в себя пациентов (26 человек), у которых при первичном обращении за медицинской помощью был заподозрен и диагностирован МДС без предварительной терапии препаратами железа. Вторая группа состояла из пациентов (18 человек), у которых МДС был диагностирован после выявления рефрактерности к железотерапии. Медиана возраста для первой группы составила -68 лет, для второй – 69 лет. Разброс, согласно классификации FАВ состоял следующим образом: МДС: Рефрактерная анемия с трехлинейной дисплазией - 14 для первой и 12 для второй групп, Миеломоноцитарный лейкоз – 2 для первой и 2 для второй групп, МДС: Рефрактерная анемия с двухлинейной дисплазией – 4 для первой и 2 для второй групп, Рефрактерная анемия с однолинейной дисплазией – 2 и 2, и МДС: Рефрактерная анемия с избытком бластов, тип 1 – 3 и 1 соответственно. У всех больных, включенных в анализ, проводилось изучение следующих клинико-лабораторных и инструментальных показателей: количества эритроцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина, содержания ферритина сыворотки, размеры печени по Курлову, размеры, структура печени и селезенки по данным УЗИ, данные ЭКГ.

Результаты.

В результате анализа было получено, что МДС был диагностирован у 30 пациентов из 44 (68%) при первичном обращении и у 18 пациентов (32%) после рефрактерной терапии железом вне гематологического стационара, причем у данных пациентов не было проведено объективного исследования показателей обмена железа. Основная группа имела в анамнезе документированные изменения и заболевания сердечно-сосудистой системы у 30% обследуемых, поджелудочной железы у 8%, печени у 30%. Вторая группа больных составила 38%, 10% и 38% соответственно (что вероятно может быть связано с негативным эффектом дополнительной перегрузки железом). Было выявлено, что в группе пациентов, у которых МДС был заподозрен и диагностирован при первичном обращении, у 12 из 30 пациентов (40%) наряду с проявлениями анемического синдрома, отмечались проявления геморрагического синдрома, а трехлинейная дисплазия в виде панцитопении наблюдалась более чем, у половины пациентов, что и послужило поводом госпитализации в гематологический стационар для дальнейшего обследования. Напротив, в группе пациентов, где МДС не был заподозрен при первичном обращении, выраженные геморрагические проявления встречались лишь у 4 из 18 пациентов (22%), хотя дисплазия трех ростков имела место у 55% обследуемых. Показатели сывороточного ферритина находились примерно в равных значениях – $868,62 \pm 236,53$ (мкг/л) для группы, получавшей терапию железа и $965,9 \pm 132,9$ (мкг/л) для группы, соответственно ее не получавшей (это характеризует неэффективные эритропоэз, которые развились с началом заболевания и перегрузка железом выявляется независимо от пробной рефрактерной терапии). Из второй группы пациентов 36% из них получали пробную терапию препаратами железа, 10% пробную терапию препаратами витамина В-12 и, и 54% больных получали терапию препаратами железа, а позже после выявленной неэффективности витамином В-12. Но все же, в 9 из 10 случаев при обнаружении анемии в клиническом анализе крови пациентам были необоснованно назначены препараты железа, даже вопреки характерным для железодефицитной анемии изменениям в гемограмме. Полученные данные, отражающие дистрофические процессы в органах мишенях в результате перегрузки железом, не имеют существенных различий между двумя группами.

Выводы:

В результате анализа было получено, что на 2 случая первичной диагностики МДС приходится 1 случай первично-некорректной диагностики. При отсутствии показателей феррокинетики, указывающих на дефицит железа в организме и особенно показателей недостатка кофакторов гемопоэза, назначение заместительной терапии данными препаратами является не только и необоснованным, но и категорически опасным, так как оно продлевает сроки диагностики истинного заболевания и ухудшает общее состояние организма, в частности за счёт его перегрузки железом. Большая вероятность диагностики МДС при первичном обращении связана с выраженными проявлениями геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении в клиническом анализе крови, что вызывает большую насторожённость при исследовании пациентов. Уровень ферритина сыворотки имеет приблизительно одинаковое значение у обеих групп пациентов, что позволяет с одинаковой вероятностью выявлять у них переизбыток железа в организме и нарушение его мобилизации. На основании данных о содержании трансферрина сыворотки можно так же отметить, что абсолютно у всех пациентов начинают прогрессировать перегрузка организма железом и дизэритропоэтические изменения. Важно отметить, что нерациональное и необоснованное назначение железотерапии только усугубляет ситуацию, ухудшая общесоматическое состояние пациентов данной группы. Таким образом, данная работа показывает возможность ранней диагностики МДС за счет исследования уровня сывороточного ферритина. Данное исследование имеет первостепенную необходимость для дифференциальной диагностики данного заболевания с железодефицитной и, в меньшей степени, с анемией другой этиологии, являющейся одной из основных причин анемического синдрома у старших возрастных групп.

Список литературы / References

1. *Абдулкадыров К.М.* Гематология. Новейший справочник по гематологии. М.: СПб, 2005. С. 928.
2. *De Swart L., Smith A., Fenaux P. et al.* Transfusion-dependency is the most important prognostic factor for survival in 1000 newly diagnosed MDS patients with low- and intermediate-1 risk MDS in the European LeukemiaNet MDS registry // *Blood*, 2011. № 118. P. 2775.
3. *Sanz G., Nomdedeu B., Such E. et al.* Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome // *Blood*, 2008. № 112. P. 640.
4. *Gattermann N.* The treatment of secondary hemochromatosis // *Dtsch Arztebl Int*, 2009. № 106. P. 499–504.
5. *Schmid M.* Iron chelation therapy in MDS: what have we learnt recently? // *Blood Rev*, 2009. № 23 (1). P. 21–S25.
6. *Gattermann N.* Overview of guidelines on iron chelation in patients with myelodysplastic syndrome // *Int J Hematol*, 2008. № 88. P. 24–29.
7. *Rollison D.E., Howlander N., Smith M.T. et al.* Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs // *Blood*, 2008. № 112. P. 45–52.