Клин. онкогематол. 2015; 8(1): 62–68

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Klin. Onkogematol. 2015; 8(1): 62–68

ONCO clinical HEMATOLOGY

MYELOID MALIGNANCIES

Принципы патоморфологической дифференциальной диагностики миелодиспластических синдромов

А.М. Ковригина[1], С.А. Глинкина[1], В.В. Байков[2]

[1] ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, Новый Зыковский пр-д., д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

[2] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ул. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

РЕФЕРАТ

Статья посвящена диагностике миелодиспластических синдромов (МДС) на материале трепанобиоптатов костного мозга. В работе рассматриваются вопросы комплексной дифференциальной диагностики МДС с неклональными/реактивными изменениями гемопоэза. Подчеркивается необходимость предоставления патологу клинико-анамнестических и лабораторных данных. Авторы обосновывают алгоритм патоморфологического исследования трепанобиоптата костного мозга, включающий оценку его клеточности, характеристику стромы, выявление морфологических признаков дисплазии ростков миелопоэза. Обсуждается информативность гистохимического и иммуногистохимического исследований.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, трепанобиопсия костного мозга, патоморфология, дифференциальная диагностика.

Получено: 22 октября 2014 г.
Принято в печать: 10 ноября 2014 г.

Для переписки: Алла Михайловна Ковригина, д-р биол. наук, Новый Зыковский пр-д., д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-61-12; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

Для цитирования: Ковригина А.М., Глинкина С.А., Байков В.В. Принципы патоморфологической дифференциальной диагностики миелодиспластических синдромов. Клин. онкогематол. 2015; 8(1): 62–68.

Principles of Pathomorphological Differential Diagnosis of Myelodysplastic Syndromes

A.M. Kovrigina[1], S.A. Glinkina[1], V.V. Baikov[2]

[1] Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

[2] R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 12 Rentgena str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

ABSTRACT

The article dwells on the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) in bone marrow trephine biopsies. The paper describes problems of a complex approach to differential diagnostics of MDS and non-clonal/reactive changes in hematopoiesis. It is emphasized that clinical and laboratory data, as well as data on patient's medical history should be submitted to a pathologist. The authors substantiate the algorithm for the morphological investigation of a bone marrow trephine bioptate, including evaluation of cellularity, stromal patterns, and morphological signs of dysplasia. The diagnostic value of histochemistry and immunohistochemistry is discussed.

Keywords: myelodysplastic syndrome, bone marrow trephine biopsy, pathomorphology, differential diagnostics.

Received: October 22, 2014
Accepted: November 10, 2014

For correspondence: Alla Mikhailovna Kovrigina, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-61-12; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

For citation: Kovrigina A.M., Glinkina S.A., Baikov V.V. Principles of Pathomorphological Differential Diagnosis of Myelodysplastic Syndromes. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(1): 62–68 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластические синдромы (МДС) объединяют группу клональных заболеваний миелоидного ростка кроветворения, характеризующихся прогрессирующей цитопенией(ями) в крови, неэффективным гемопоэзом и морфологическими признаками дисплазии. МДС — диагноз исключения. Цитопении могут развиваться при аутоиммунных, вирусных заболеваниях (в т. ч. ВИЧ-инфекции, гепатитах), наличии профессиональных вред-

© 2015 практическая медицина

ностей (контакт с органическими растворителями, бензином, тяжелыми металлами), употреблении алкоголя, длительном применении лекарственных средств (глюкокортикоидов, антибиотиков). В классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2008) [1] название этой группы болезней (табл. 1) осталось прежним — МДС (**миелодиспластические синдромы**) в отличие от миелопролиферативных заболеваний (МПЗ), которые теперь называются миелопролиферативные **неоплазии/опухоли** (MPN). Действительно, почти у половины пациентов с МДС хромосомные аномалии не выявляются, и в настоящее время проводятся кооперированные европейско-американские молекулярно-генетические исследования с использованием полногеномного сиквенсного анализа второго (нового) поколения (NGS). Они направлены на выявление нарушений на уровне эпигенетической регуляции, сплайсинга РНК [2–11]. С другой стороны, существуют объективные трудности дифференциальной диагностики МДС и вторичных (индуцированных/реактивных) миелодисплазий, которые характеризуются диспластическими изменениями одного или более ростков миелопоэза. В связи с этим при патоморфологической диагностике МДС на материале трепанобиоптатов костного мозга непременным условием является предоставление патологоанатому клинико-лабораторных и анамнестических данных. Патологоанатом, в свою очередь, обязан ознакомиться с ними перед выполнением гистологического исследования.

При вторичных миелодисплазиях с наличием диспластических изменений одного или двух ростков изменения стромы костного мозга выражены обычно в значительно большей степени, чем при МДС. Выявляются отек, микрогеморрагии, ретикулиновый фиброз (при окраске по Гомори), иногда — желатинозная трансформация/атрофия (визуализация данного вида стромальной дистрофии проводится с помощью гистохимической окраски альциановым голубым). Кроме того, строма содержит макрофаги с наличием в цитоплазме клеточного детрита, в ней имеются лимфоидная инфильтрация, небольшие гранулемы из макрофагов/гистиоцитов.

Дисплазия ростков миелопоэза может быть обусловлена целым спектром этиологических факторов.

Дизэритропоэз может наблюдаться при:
- B_{12}/фолатдефицитных анемиях;
- врожденной дизэритропоэтической анемии;
- пароксизмальной ночной гемоглобинурии (собственное наблюдение, ФГБУ ГНЦ МЗ РФ);
- алкогольной интоксикации;
- вирусных инфекциях (гепатиты В и С, ВИЧ, вирус Эпштейна—Барр [ВЭБ], парвовирус В19);
- отравлении бензином, тяжелыми металлами [12];
- поражении костного мозга при лимфомах и/или лейкозах (как проявление паранеопластической реакции);
- аутоиммунных заболеваниях [13, 14].

Дисгранулопоэз может наблюдаться при:
- использовании лекарственных средств (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [Г-КСФ], иммунодепрессанты);
- вирусных инфекциях — ВИЧ, ВЭБ;
- паранеопластической реакции [15];
- восстановлении гемопоэза после химиотерапии.

Дисмегакариоцитопоэз может наблюдаться при:
- ВИЧ-инфекции;
- реактивном/паранеопластическом миелофиброзе;

Таблица 1. Классификация миелодиспластических синдромов (ВОЗ, 2008)

Вариант МДС по классификации ВОЗ	Периферическая кровь	Костный мозг (цито- и гистологическое исследования)
Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией: рефрактерная анемия, рефрактерная нейтропения, рефрактерная тромбоцитопения	Цитопения (1 или 2 ростка) Бластные клетки < 1 % Моноциты < 1 × 10^9/л	Дисплазия только одного ростка Дисплазия остальных ростков < 10 % < 5 % бластных клеток < 15 % кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами	Анемия Нет бластных клеток	Дисплазия только эритроидного ряда Дисплазия < 10 % клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного рядов < 5 % бластных клеток ≥ 15 % кольцевых сидеробластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией	Цитопения(и) (би- или панцитопения) Бластные клетки < 1 % Нет палочек Ауэра Моноциты < 1 × 10^9/л	Дисплазия ≥ 10 % клеток двух или более гемопоэтических линий < 5 % бластных клеток ± 15 % кольцевых сидеробластов Нет палочек Ауэра
РАИБ-1	Цитопения(и) < 5 % бластных клеток Нет палочек Ауэра Моноциты < 1 × 10^9/л	Одно- или мультилинейная дисплазия 5–9 % бластных клеток Нет палочек Ауэра
РАИБ-2	Цитопения(и) 5–19 % бластных клеток ± Палочки Ауэра Моноциты < 1 × 10^9/л	Одно- или мультилинейная дисплазия 10–19 % бластных клеток ± Палочки Ауэра
МДС неклассифицируемый	Цитопении ≤ 1 % бластных клеток	Однозначная дисплазия < 10 % клеток в одном или более ростках + цитогенетические аномалии, характерные для МДС < 5 % бластных клеток
МДС, ассоциированный с изолированной del(5q)	Анемия Нормальное или повышенное число тромбоцитов < 1 % бластных клеток	Нормальное или повышенное число мегакариоцитов с гиполобулярными ядрами < 5 % бластных клеток Изолированная del(5q) Нет палочек Ауэра

- трансплантации костного мозга, после проведенной химиотерапии.

Необходимо подчеркнуть, что понятие «дисплазия ростков миелопоэза» не тождественна понятию «миелодиспластический синдром», диагностика которого является комплексной, с учетом особенностей гистотопографии ростков миелопоэза, дефекта их созревания, наличия и длительности цитопении (одно-, билинейной или панцитопении), анамнестических, цитогенетических/молекулярных данных.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга и дифференциальной диагностике МДС в каждом случае следует оценить:

- клеточность костного мозга;
- состояние стромы с характеристикой ретикулинового фиброза;
- признаки гемосидероза;
- морфологические признаки дисплазии ростков миелопоэза;
- количество и локализацию клеток с бластной морфологией (при иммуногистохимическом исследовании).

ДИАГНОСТИКА И ХАРАКТЕРИСТИКА МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Клеточность костного мозга

Клеточность костного мозга должна оцениваться относительно возрастной нормы. Костный мозг может быть охарактеризован как нормо-, гипер- или гипоклеточный. Согласно данным ГНЦ, полученным в результате анализа трепанобиоптатов костного мозга 61 пациента с МДС (медиана возраста 57 лет), в 49,2 % наблюдений отмечен гиперклеточный костный мозг, в 37,7 % — гипоклеточный и только в 10,5 % — нормоклеточный.

Гиперклеточность костного мозга с расширением одного или нескольких ростков кроветворения с дефицитом зрелых клеток в крови свидетельствует о неэффективности гемопоэза или отражает избыточную концентрацию ростовых факторов. При гиперклеточном костном мозге с расширением одной или нескольких клеточных линий миелопоэза дифференциальная диагностика включает в себя лейкемоидные реакции, анемические синдромы, МПЗ, в первую очередь первичный миелофиброз с пролиферацией гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, *BCR-ABL1*+ хронический миелолейкоз, заболевания из группы МДС/МПЗ. Так, при анемическом синдроме отмечается расширение эритроидного ростка ± мелагобластоидные признаки. При иммунной тромбоцитопении наблюдается резкое увеличение количества мегакариоцитов, в этом случае клетки имеют небольшие размеры, незрелую морфологию, а при цитологическом исследовании — гипергранулярную цитоплазму.

При МДС гиперклеточность костного мозга (рис. 1) чаще обусловлена расширением эритроидного ростка, иногда — гранулоцитарного с омоложением и, реже, мегакариоцитарного ростка.

Гиперклеточность костного мозга с одновременным расширением двух ростков миелопоэза характерна для морфологически «узнаваемого» варианта МДС с del(5q) [16]. Повышенная клеточность кроветворной ткани в этом случае обусловлена гиперплазией мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков с преобладанием зрелых форм, расширением эозинофильной популяции. Мегакариоциты имеют характерный вид: они среднего и крупного размера с моно- и билобулярными ядрами, гиперхромией ядер, плотной эозинофильной цитоплазмой, обычно определяется много микроформ (рис. 2). Преобладание в костном мозге мегакариоцитов описанного типа свидетельствует о наличии del(5q), как изолированной генетической аномалии, так и в составе сложного кариотипа при МДС, что составляет, по нашим данным, 31 % в группе пациентов с МДС при условии выполнения цитогенетического/FISH-исследования. В подобных ситуациях морфологические признаки дизэритропоэза и дисгранулопоэза в костном мозге не выражены.

При повышенной клеточности костного мозга следует обращать внимание на пролиферацию, топографию и признаки атипии мегакариоцитарного ростка. Проявления атипии элементов мегакариопоэза морфологически весьма многообразны: встречаются клетки разного размера, в т. ч. крупные и гигантские формы

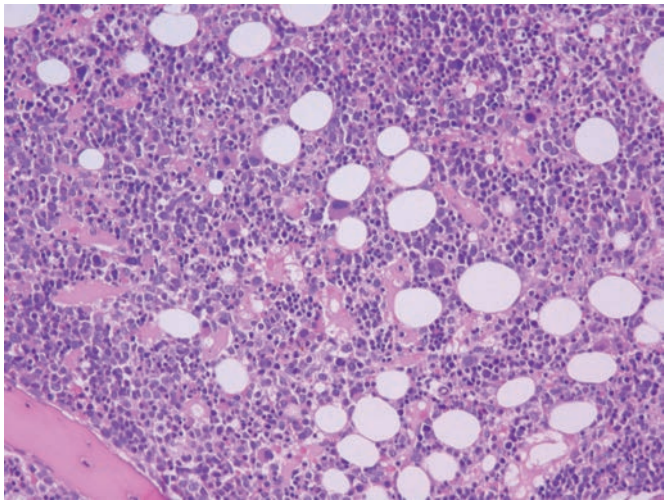

Рис. 1. Миелодиспластический синдром. Гиперклеточный костный мозг. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 1. Myelodysplastic syndrome. Hypercellular bone marrow. Hematoxylin and eosin stain, ×200

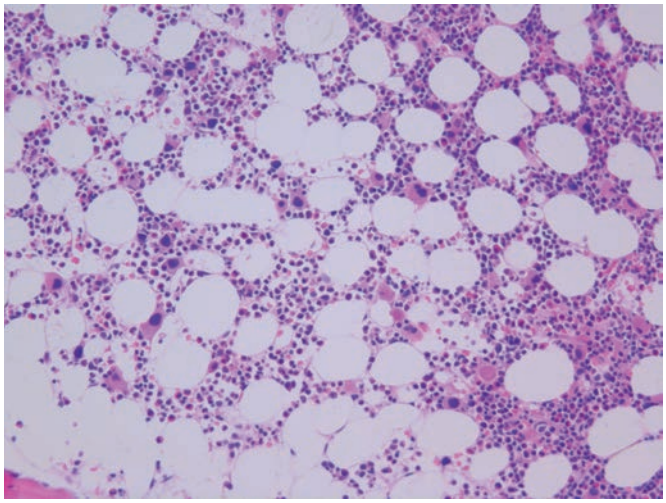

Рис. 2. Миелодиспластический синдром с del(5q). Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 2. Myelodysplastic syndrome with del(5q). Hematoxylin and eosin stain, ×200

мегакариоцитов с гипо- и гиперлобулярными ядрами, крупные голоядерные формы. Это позволяет провести дифференциальную диагностику с МПЗ [17, 18].

Сопоставление в динамике клинических данных (органомегалия) с лабораторными (сочетание цитопении и/или лейко-, тромбоцитоза, длительный абсолютный моноцитоз при условии исключения других его причин) нередко бывает решающим в диагностике МДС, МДС/МПЗ и МПЗ.

Сложности для гистологической диагностики представляет рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, при которой могут отсутствовать признаки дисплазии других ростков кроветворения. В этих случаях диагноз устанавливают на основании цитологических признаков — количества кольцевых сидеробластов в сочетании с данными гемограммы, учетом длительности цитопении, результатов цитогенетического исследования.

При рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ) костный мозг может быть нормо-, гипо- или гиперклеточным, с признаками дефицита созревания и «левого сдвига» (омоложения) гранулоцитарного ростка, с наличием АЛМП (аномальная локализация миелоидных предшественников). АЛМП — это группы клеток гранулоцитарного ростка с незрелой (бластной) морфологией — миелобласты, промиелоциты — по 3–5 клеток, кластеры более 5 клеток, лежащие в центральных отделах лакун. Признаки дизэритропоэза обычно достаточно выражены (рис. 3). Мегакариоциты с диспластическими изменениями могут быть немногочисленными.

Гипоплазия костного мозга характеризуется клеточностью, составляющей менее 20 % кроветворной ткани в лакунах трепанобиоптата костного мозга. Необходимо учитывать физиологическую неравномерность распределения кроветворной ткани у пациентов старшей возрастной группы. При гипоплазии кроветворной ткани следует проводить дифференциальную диагностику с апластической анемией, гипопластическим вариантом острого миелоидного лейкоза [19]. Необходимо обращать особое внимание на дефицит/блок созревания гранулоцитарного ростка, гистотопографию незрелых клеток (вне зон эндоста). «Левый сдвиг» гранулоцитарного ростка, степень дисплазии и количество мегакариоцитов являются ведущими признаками гипопластического варианта МДС (рис. 4) и используются для дифференциальной диагностики с апластической анемией. Малое количество мегакариоцитов (даже при наличии черт дисплазии) не позволяет оценить долю диспластических форм, а значит, расценить гистологическую картину как субстрат МДС (при наличии длительной цитопении). При проведении дифференциальной диагностики важно оценивать степень ретикулинового фиброза по Европейской системе градации [20]. Для апластической анемии характерна «прозрачная» строма, без признаков ретикулинового или коллагенового фиброза, с наличием немногочисленных клеток гемопоэтической ткани, в т. ч. макрофагов, мастоцитов (при окраске по Гимзе), зрелых плазматических клеток. Ретикулиновый фиброз стромы при апластической анемии встречается редко, его рассматривают как признак неблагоприятного прогноза, в т. ч. риска трансформации в острый миелоидный лейкоз. Для исключения гипопластического варианта острого лейкоза требуется иммуногистохимическое исследование с антителами к CD34 [21, 22].

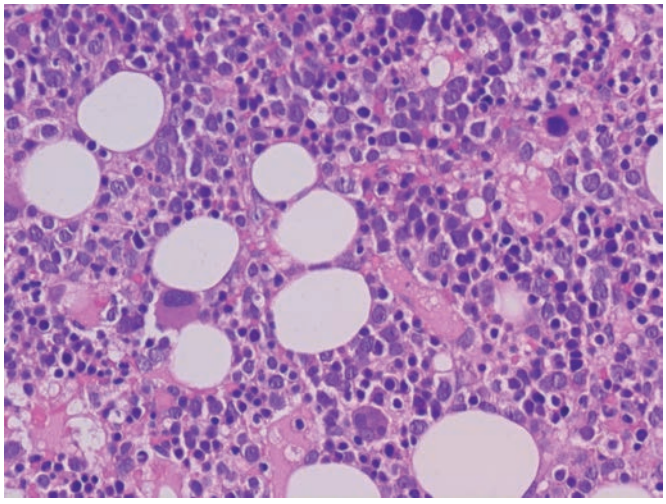

Рис. 3. Миелодиспластический синдром, РАИБ. Расширение эритроидного ростка с дизэритропоэзом. Увеличено количество мегакариоцитов с диспластическими изменениями: клетки небольшого размера с моно- и билобулярными фрагментированными ядрами. Вне зон эндоста присутствуют клетки гранулоцитарного ростка с незрелой морфологией. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Fig. 3. Myelodysplastic syndrome, RAEB. Growth of erythroid lineage with dyserythropoiesis. Increased number of megakaryocytes with dysplastic changes: small cells with mono- and bilobular fragmented nuclei. Immature granulocyte lineage cells are present outside the endosteum. Hematoxylin and eosin stain, ×400

Фиброз стромы костного мозга

Наличие фиброза стромы костного мозга и его степень оцениваются по Европейской системе градации и модифицированной схеме ELN (2014). Учитывается ретикулиновый и коллагеновый фиброз (рис. 5 и 6). При МДС с фиброзом, как правило, увеличено количество клеток с бластной морфологией, такие случаи обычно представлены РАИБ — необходим подсчет бластных клеток в миелограмме. При фиброзе стромы костного мозга рекомендуется провести иммуногистохимическое исследование с антителами к CD34 (выявление АЛМП — атипичная локализация незрелых гранулоцитарных

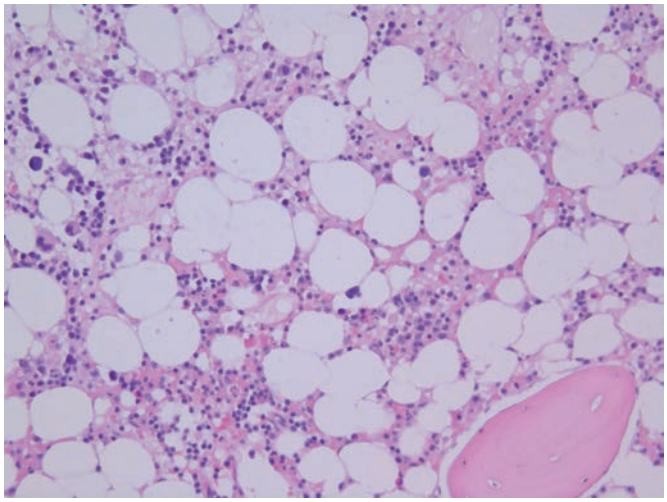

Рис. 4. Миелодиспластический синдром. Гипоклеточный костный мозг. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 4. Myelodysplastic syndrome. Hypocellular bone marrow. Hematoxylin and eosin stain, ×200

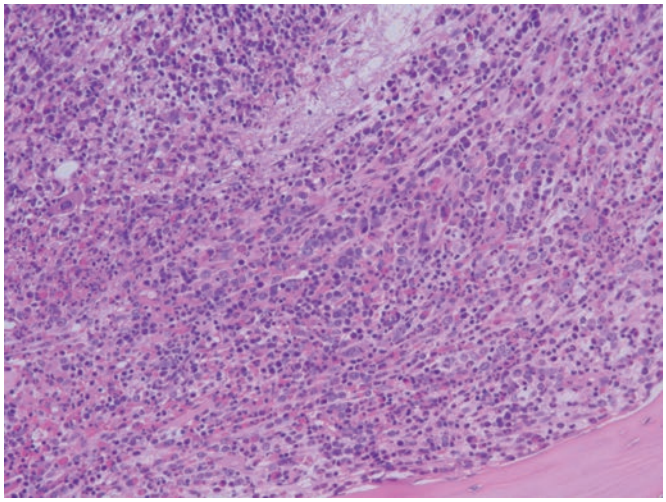

Рис. 5. Миелодиспластический синдром с фиброзом стромы. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 5. Myelodysplastic syndrome with fibrosis of stroma. Hematoxylin and eosin stain, ×200.

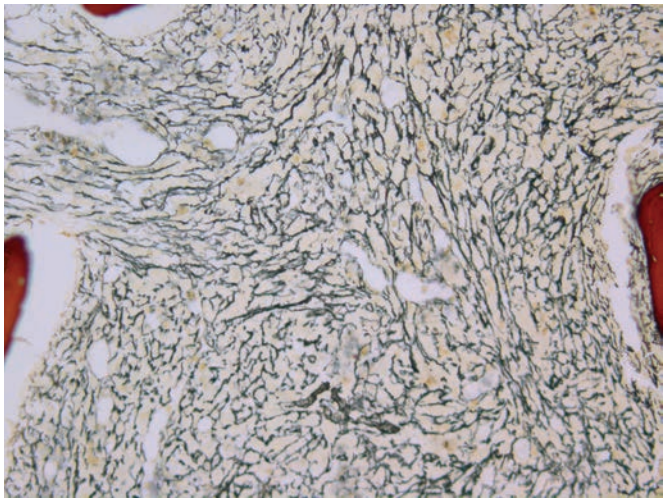

Рис. 6. Миелодиспластический синдром с фиброзом стромы. Окраска по Гомори. MF-2 по Европейской системе градации, ×200

Fig. 6. Myelodysplastic syndrome with fibrosis of stroma. Gomori's stain. MF-2 according to the European Consensus on grading, ×200

предшественников вне зоны эндоста). Фиброз стромы характерен для МДС, индуцированных предшествующей химиотерапией (t-MDS, вторичный МДС).

Реакция с антителами к CD34 может быть использована как дополнительный диагностический критерий при дифференциальной диагностике гипопластического варианта МДС и апластической анемии. Так, при апластической анемии отмечается резкое снижение/отсутствие CD34-позитивных клеток.

Оценка гемосидероза

Гистологическая оценка гемосидероза отражает морфологические проявления первичной или вторичной перегрузки железом. Дифференциальная диагностика включает нарушения обмена железа при инфекциях различной этиологии, сепсисе, гемолизе, первичном и вторичном гемохроматозе, заболеваниях печени (гепатиты, цирроз), отравлениях солями металлов, анемиях хронических заболеваний. Объективную оценку степени гемосидероза рекомендуется осуществлять с помощью гистохимической окраски по Перлсу.

Морфологические признаки дисплазии ростков миелопоэза

При диагностике МДС принципы оценки дисплазии эритроидного и мегакариоцитарного ростков при цитологическом и гистологическом исследованиях сходны.

Мегакариоциты с диспластическими изменениями представлены клетками небольшого размера (микромегакариоциты), реже — обычного размера с нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, моно-, гиполобулярными или гиперсегментированными ядрами. Диагностически значимыми являются клетки с монолобулярными, билобулярными (гантелеобразными), фрагментированными ядрами («мячики в корзине»). Микроформы мегакариоцитов следует дифференцировать с морфологическими признаками апоптоза, например, при вирусных инфекциях.

Дисплазия эритроидного ростка характеризуется не только и не столько признаками мегалобластоидности (подобные изменения возможны при реактивных состояниях, анемических синдромах), сколько признаками апоптоза, наличием кластеров эритрокариоцитов, состоящих из клеток одинаковой степени зрелости. К признакам дисплазии эритрокариоцитов относятся почкование ядер, наличие атипичных митозов, межъядерных мостиков, двуядерных форм, неровные очертания ядерной мембраны. Кроме того, при цитологическом исследовании отмечается вакуолизация цитоплазмы, положительная PAS-реакция (диффузная или гранулярная).

Дисплазия гранулоцитарного ростка хорошо визуализируется при исследовании мазков/отпечатков костного мозга и характеризуется псевдопельгеровскими (гипосегментированными) формами, гипогранулярной цитоплазмой клеточных элементов в цитологических и гистологических (в тонких срезах при окраске по Гимзе) препаратах.

Помимо цитоморфологических признаков, сходных при цитологическом и гистологическом исследованиях, при изучении трепанобиоптата возможно и необходимо оценивать архитектуру костного мозга — гистотопографию гемопоэтических ростков. Аномалии расположения ростков в кроветворной ткани являются одним из ведущих признаков МДС. Топография мегакариоцитарного ростка считается наиболее устойчивым гистологическим признаком дисплазии. Так, паратрабекулярное расположение элементов мегакариоцитопоэза в норме, а также при реактивных состояниях практически не встречается (исключение составляют аутоиммунные заболевания, фаза восстановления после трансплантации костного мозга). Полуколичественная оценка диспластически измененных форм (согласно классификации ВОЗ-2008, более 10 % при подсчете не менее 30 мегакариоцитов как в цитологических, так и гистологических препаратах), паратрабекулярное расположение мегакариоцитов, экспрессия ими CD34 (при иммуногистохимическом исследовании) являются наиболее надежными признаками дисплазии мегакариоцитарного ростка как субстрата МДС. В новую редакцию классификации ВОЗ (планируется в 2016 г.) предложено ввести новый пороговый уровень — более 40 % диспластически измененных мегакариоцитов, поскольку при многих реактивных состояниях (вирусные инфекции, поражения при лимфомах, других опухолях и др.) доля мегакариоцитов с явлениями дисплазии нередко превышает порог 10 %.

Аномальное распределение эритрокариоцитов (с тенденцией к паратрабекулярному расположению), наличие незрелых/промежуточных форм гранулоцитарного ростка вне зон эндоста в центральных отделах костномозговых полостей характерны для МДС. Иногда такая картина встречается и при реактивных состояниях (вторичной миелодисплазии), например при использовании Г-КСФ, или в случаях значительного расширения эритроидного ростка при анемическом синдроме.

При наличии цитопении (в течение не менее 6 мес.) и отсутствии характерных для МДС нарушений кариотипа, а также цитологических и гистологических признаков дисплазии состояние расценивается как **ICUS (идиопатическая цитопения неясного генеза)**. Если обнаруживаются диспластические изменения ростка/ростков миелопоэза (> 10 % клеточной линии), а длительная цитопения отсутствует, при этом причины для реактивной (вторичной) миелодисплазии исключены, рекомендуется использовать термин **«IDUS» (идиопатическая дисплазия неясного генеза)**. В обоих случаях необходимо морфологическое исследование в динамике для уточнения эволюции процесса. ICUS и IDUS рассматриваются в настоящее время как преклональные состояния гемопоэза или заболевания с минимальным клоном миелоидных клеток, которые могут трансформироваться не только в МДС, но и в другие миелоидные опухоли (МДС/МПЗ, МПЗ) [23–25].

Иммуногистохимическое исследование при миелодиспластических синдромах

Иммуногистохимическое исследование прочно вошло в практическую работу патологоанатомов и используется при дифференциальной диагностике МДС. На срезах с парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга рекомендуется проводить иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD34 (а также к CD117) для визуализации и полуколичественной оценки клеток с незрелой (бластной) морфологией вне зон эндоста (рис. 7), антител к CD61/CD42b в целях определения количественных показателей мегакариоцитарного ростка и для выявления мегакариобластов, мегакариоцитов небольшого размера с гиполобулярными ядрами, микроформ. Кроме того, для МДС характерно снижение числа гематогоний (TdT+, CD19+, PAX5+). Гранулоцитарный росток визуализируется в реакциях с антителами к миелопероксидазе. При МДС количество клеток гранулоцитарного ряда и интенсивность экспрессии миелопероксидазы обычно снижены. Антитела к гемоглобину, CD71, гликофорину А или С используются для визуализации клеток эритроидного ростка. Реакция с антителами к CD71 выявляет незрелые эритроидные предшественники, что позволяет отличить скопления эритробластов от АЛМП. При дифференциальной диагностике с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (из группы МДС/МПЗ) необходимо использовать маркеры моноцитарной дифференцировки (CD14, CD68, CD163, лизоцим). При МДС количество клеток моноцитарного ряда и интенсивность экспрессии перечисленных антигенов обычно снижены.

Панель антител, рекомендуемая для иммуногистохимического исследования при дифференциальной диагностике МДС:

- гранулоцитарный росток — миелопероксидаза;
- моноцитарный росток — CD14, CD68 (PG-M1), CD163, лизоцим;
- эритроидный росток — гемоглобин, CD71, гликофорин А или С;
- мегакариоцитарный росток — CD61, CD42b, CD34;
- незрелые клетки с бластной морфологией — CD34+/–, CD117.

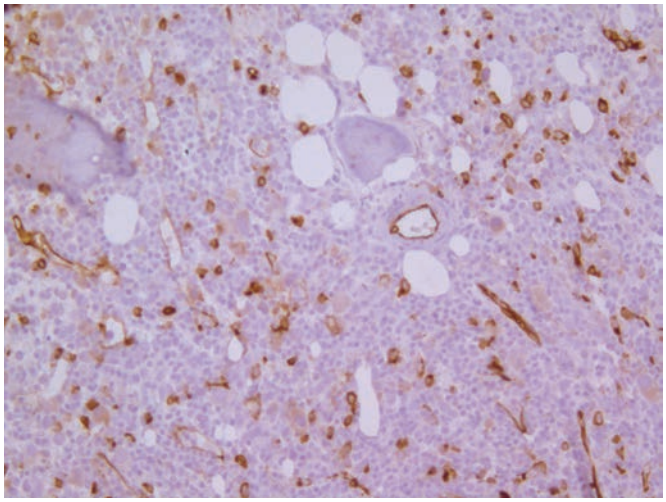

Рис. 7. Миелодиспластический синдром, РАИБ-2. Увеличено количество CD34-позитивных клеток гранулоцитарного ростка (АЛМП) вне зон эндоста, расположенных интерстициально разрозненно, в виде отдельных групп (2–3). Иммуноферментный метод с использованием антител к CD34, ×400

Fig. 7. Myelodysplastic syndrome, RAEB-2. The number of CD34-positive granulocyte lineage cells outside the endosteum is increased; they are located interstitially, in the form of separate groups. ELISA with anti-CD34 antibodies, ×400

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика миелодиспластических синдромов должна быть комплексной. Значение гистологического исследования трепанобиоптатов костного мозга с использованием гистохимических и иммуногистохимических методов в настоящее время возрастает. Дифференциальная диагностика неклональных/реактивных изменений в костном мозге при МДС проводится, как правило, в старшей возрастной группе пациентов с множеством сопутствующих заболеваний, в т. ч. инфекций, на фоне лекарственной терапии. При слабо выраженных признаках дисплазии ростков миелопоэза, отсутствии кариотипа, характерного для МДС, необходимо исследование трепанобиоптатов костного мозга в динамике (как правило, 3 исследования).

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.
Сбор и обработка данных: все авторы.
Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: все авторы.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008.

2. *Boultwood J., Wainscoat J.S.* Gene silencing by DNA methylation in haematological malignancies. Br. J. Haematol. 2007; 138: 3–11.

3. *Cazzola M., Porta M.G., Malcovati L.* The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. Blood. 2013; 122(25): 4021–34.

4. *Lindsley R.C., Elbert B.L.* Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. Annu Rev. Pathol. 2013; 8: 21–47.

5. *Maciejewski J.P., Mufti G.J.* Whole genome scanning as a cytogenetic tool in hematologic malignancies. Blood. 2008; 112(4): 965–74.

6. *Mohamedali A., Gaken J., Twine N.A. et al.* Prevalence and prognostic significance of allelic imbalance by single-nucleotide polymorphism analysis in low-risk myelodysplastic syndromes. Blood. 2007; 110: 3365–73.

7. *Raza A., Galili N.* The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes. Cancer. 2012; 12: 849–59.

8. *Smith A.E., Mohamedali A.M., Kulasekararaj A. et al.* Next-generation sequencing of the TET2 gene in 355 MDS and CMML patients reveals low-abundance mutant clones with early origins, but indicates no definite prognostic value. Blood. 2010; 116: 3923–32.

9. *Thol F., Friesen I., Damm F. et al.* Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. J. Clin. Oncol. 2011; 29(18): 2499–506.

10. *Thol F., Kade S., Schlarmann C. et al.* Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. Blood. 2012; 119(15): 3578–84.

11. *Yoshida K., Sanada M., Shiraishi Y. et al.* Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. Nature. 2011; 478: 64–9.

12. *Koca E., Buyukasik Y., Cetiner D. et al.* Copper deficiency with increased hematogones mimicking refractory anemia with excess blasts. Leuk. Res. 2008; 32(3): 495–9.

13. *Steensma D.P.* Dysplasia has a differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors. Curr. Hematol. Malig. Rep. 2012; 7: 310–20.

14. *Tanaka N., Kim J.S., Newell J.D. et al.* Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. Radiology. 2004; 232(1): 81–91.

15. *Song Y., Du X., Hao F. et al.* Immunosuppressive therapy of cyclosporin A for severe benzene-induced haematopoetic disorders and a 6-month follow-up. Chem. Biol. Interact. 2010; 186(1): 96–102.

16. *Komrokji R.S., Moffitt H.L., Padron E.* Deletion 5q MDS: Molecular and therapeutic implications. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2013; 26: 365–75.

17. *Ковригина А.М., Байков В.В.* Принципы патоморфологической дифференциальной диагностики первичного миелофиброза. Москва, Санкт-Петербург, 2014: 63 с.

[Kovrigina A.M., Baikov V.V. *Printsipy patomorfologicheskoi differentsial'noi diagnostiki pervichnogo mielofibroza*. (Principles of pathomorphological differential diagnosis of primary myelofibrosis.) Moscow, Saint Petersburg, 2014. 63 p.]

18. *Foucar K.* Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms. Am. J. Clin. Pathol. 2009; 132: 281–9.

19. *Wang S.A.* Diagnosis of myelodysplastic syndromes in cytopenic patients. Hematol. Oncol. Clin. N. Am. 2011; 25: 1085–110.

20. *Thiele J., Kvasnicka H.-M., Facchetti F. et al.* European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica. 2005; 90(8): 1128–32.

21. *Baur A.S., Meuge-Moraw C., Schmidt P.M. et al.* CD34/QBEND10 immunostaining in bone marrow biopsies: an additional parameter for the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. Eur. J. Haematol. 2000; 64: 71–9.

22. *Horny H.P., Sotlar K., Valent P.* Diagnostic value of histology and immunohistochemistry in myelodysplastic syndromes. Leuk. Res. 2007; 31: 1609–16.

23. *Valent P., Horny H.P.* Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. Eur. J. Clin. Invest. 2009; 39: 548–53.

24. *Valent P., Jager E., Mitterbauer-Hohendanner G. et al.* Idiopathic bone marrow dysplasia of unknown significance (IDUS): definition, pathogenesis, follow up, and prognosis. Am. J. Cancer Res. 2011; 1: 531–41.

25. *Wimazal F., Fonatsch C., Thalhammer R.* Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: The diagnostic interface. Leuk. Res. 2007; 31: 1461–8.