

12. Мозглякова В. А. Оценка достоверности статистических показателей ЗВУТ // Здравоохранение Российской Федерации. 1965. Т. 11. С. 23.

13. Захаров Г. Г., Романов В. Х., Беликов В. Г. и др. Предварительные итоги изучения профпатологии на заводе «Стекловолокно» // Здравоохранение Беларуси. 1968. Т. 1. С. 49—53.

14. Сиденко А. Т., Русяев А. П. Опыт комплексного подхода к научной разработке и внедрению в практику системы оздоровительных мер в производстве стеклянных волокон и их гигиеническая эффективность // Гигиена труда. 1985. Т. 11. С. 1—6.

15. Сиденко А. Т. Авт. свид. на изобретение: 816979, 100867, 1289334.

16. Сиденко А. Т. Опыт научных разработок по охране труда и окружающей среды в производствах с вредными и опасными условиями труда // Материалы 2 Междун. конф. «Проблемы безопасности жизнедеятельности». Мн., 1997. С. 123—127.

17. Сиденко А. Т., Серко И. И., Шевляков В. В. Совершенствование стеклопрядильного агрегата с учетом требований эргономики и безопасности труда // В сб.: Тез. докл. международной конференции по эргономике. Краков, 1987. С. 54.

УДК 616:155.38-07

*Л. А. Смирнова**, *Т. С. Дальнова**, *В. С. Борисенко***,
В. Г. Цыганков

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Миелодиспластический синдром (МДС) — клональное заболевание крови с неэффективным и патологическим гемопоэзом, сопровождающееся одно-, двух- и трехростковыми цитопениями. В основе МДС лежит приобретенная мутация стволовой кроветворной клетки. Поскольку МДС имеет высокий риск трансформации в острый лейкоз, в более ранних работах, посвященных этому заболеванию, МДС называли «предлейкоз», «дремлющий лейкоз» (Smoldering leukemia), олигобластный лейкоз, малопрцентный лейкоз [1, 2]. Этиологическими факторами в развитии МДС могут быть малые дозы радиации, промыш-

* Белорусский институт усовершенствования врачей.

** Минский диагностический центр.

ленные экотоксиканты (свинец, ртуть, бензол и др.), сочетание этих факторов.

Диагностировать МДС в Республике Беларусь начали после 1986 г., когда появилась тенденция к увеличению «неясных цитопений» у взрослых и детей.

Клинически МДС представляет собой весьма гетерогенную группу гемопатий в виде рефрактерных к лечению анемий, тромбоцитопений, лейкопений, моноцитозов, реже отмечается лейкоцитоз и спленомегалия. В 1982 г. эксперты Франции, Америки и Британии предложили морфологическую классификацию МДС, так называемую FАВ-классификацию. Выделяют 5 форм МДС: рефрактерная анемия (РА), рефрактерная сидеробластная анемия (РАС), рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ), рефрактерная анемия в стадии трансформации в острый лейкоз (РАИБ-Т), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) [2, 3]. Формами МДС с относительно доброкачественным течением принято считать РА и РАС, РАИБ и РАИБ-Т являются более злокачественными, нередко трансформируясь в острый лейкоз [4, 5].

Учитывая разнообразие вариантов МДС и трудности диагностики, целью данной работы мы поставили изучение клинико-морфологических особенностей диагностического периода и дебютов при МДС. Обследовано 32 больных: 14 мужчин и 18 женщин. Все больные являются постоянными жителями г. Минска. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 65,3 года, возрастной интервал от 33 до 89 лет, причем 19 были старше 60 лет (59%) и только 2 были моложе 40 лет (6%).

Диагностический период (отрезок времени от момента появления первых жалоб и изменений в анализе крови до верификации диагноза) имел длительность от 1 месяца до 1 года и более. В анализируемой когорте у 12 человек диагностический период был от 1 до 3 месяцев, у 6 человек — 6 месяцев и более, 12 находились в диагностическом периоде 1 год и более. Наиболее короткий диагностический период отмечался у больных с РАИБ. Это обстоятельство может быть обусловлено тем, что у этих больных уже в первых анализах крови была обнаружена выраженная цитопения, которая и послужила поводом к немедленной ди-

агностической стеральной пункции, что позволило верифицировать диагноз. Диагностический период в пределах 6 месяцев отмечен нами у больных РА и ХММЛ, что связано с повторными поисковыми исследованиями желудочно-кишечного тракта, так как упорная анемия и моноцитоз нередко бывают обусловлены опухолями толстого кишечника.

Наиболее длительный диагностический период наблюдался у больных с РА — до 1 года и более. Пациенты с этой формой МДС обычно длительно обследуются по поводу «анемии неясной этиологии» и получают лечение *ex juvantibus* препаратами железа, витамином В₁₂, фолиевой кислотой, антиоксидантным комплексом, что обычно не приводит к желаемому эффекту. В течение диагностического периода большинство больных независимо от формы МДС жалуются на слабость, головокружение, снижение аппетита (хотя существенной потери веса не отмечается), спленомегалия и гепатомегалия наблюдались нами только в 3 случаях из 32, лимфоаденопатии мы не выявили ни у одного наблюдавшегося.

Особый интерес представляет анализ гемограммы при различных формах МДС в момент установления диагноза. Анемический синдром был выявлен у 30 из 32 больных при первом обращении, причем анемия легкой степени отмечалась у 11 больных, средней степени тяжести — у 9, тяжелая — у 10. В 12 случаях анемия носила гиперхромный макроцитарный характер, в 18 — нормохромный нормоцитарный характер, и лишь у двух больных мы наблюдали гипохромную микроцитарную анемию. Во всех случаях проводилось исследование уровня ретикулоцитов крови, являющихся важным показателем регенераторной способности красного кровяного ростка и интенсивности эритропоэза. Содержание ретикулоцитов у здоровых по данным разных авторов составляет: 0,8 — 1,3%; 0,5 — 1,5%; 0,2 — 2% [1, 6, 7]. Эти же показатели могут выражаться в промиллях, что более традиционно для клинической лабораторной практики. В любом случае подсчет ретикулоцитов производят на 1000 эритроцитов, и полученный результат отражает относительное, а не истинное количество ретикулоцитов в циркуляции. Более объективно можно оценить количество ретикулоцитов по их абсолютному

содержанию в единице объема крови, нормальные величины лежат в пределах $25-100 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ [8]. Уровень ретикулоцитов у обследованных больных с МДС составлял от 0,2 до 2,8%, т. е. почти укладывался в нормальные величины. Однако при пересчете в абсолютные цифры нормальные показатели были констатированы лишь у 4 обследованных, у остальных 28 обнаружена значительная гипорегенерация красного ростка (от 7,2 до $17,5 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$). Степень тяжести анемии и гипорегенерации не были связаны с формой МДС.

Лейкопения выявлена в 21 случае и была обусловлена нейтропенией. За критерий нейтропении принято снижение уровня нейтрофилов менее $1,8 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. Снижение абсолютного количества зрелых нейтрофилов периферической крови менее этого уровня расценивали как легкую нейтропению, менее $1,5 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ как умеренную, менее $1 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ как выраженную. На основании этих критериев выраженная нейтропения вплоть до агранулоцитоза обнаружена у 8 человек, умеренная — у 7, легкая — у 6 впервые обратившихся.

Тромбоцитопения была выявлена в дебюте заболевания у 21 больного, причем у 10 уровень тромбоцитов был менее $60 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$. Несмотря на столь частую тромбоцитопению, кровоточивость как дебют МДС отмечена нами лишь в 3 случаях. Трехростковая цитопения обнаружена у 13 больных, причем у 10 диагностирована РАИБ. Двухростковая цитопения в периферической крови выявлена у 17 больных, в виде сочетания анемии и тромбоцитопении — у 9 больных, в виде анемии и лейкопении — у 8 больных. Одноростковая цитопения констатирована лишь у 2 человек.

Наибольшие изменения в гемограммах на момент постановки диагноза имелись при РАИБ. Так, у 10 из 13 отмечена трехростковая цитопения периферической крови, у 3 — двухростковая. В лейкограммах этой группы встречаются единичные миелоциты, являющиеся плохим прогностическим признаком, свидетельствующим о вероятности быстрой трансформации в острый миелобластный лейкоз [4, 9], количество ретикулоцитов снижено. При РА наблюдаются преимущественно двухростковые цитопении (анемия с нейтропенией — 8, анемия с тромбоцитопенией — 6), количество ретикулоцитов снижено.

Цитологические исследования аспиратов костного мозга, выполненные в дебюте, показали, что наибольшие

морфологические изменения характерны для РАИБ. При этой форме МДС количество клеток в костном мозге было нормальным или повышенным, соотношение лейко/эритро нормальное или смещено в сторону гранулоцитарного ростка, в котором нарушены процессы созревания. Костно-мозговой индекс созревания нейтрофилов составил от 1,0 до 2,3 (при норме 0,6—0,8). Количество «бластов» — от 5,6 до 11,4%, суммарное количество бластов и промиелоцитов — от 7,4 до 18,4%. Морфологические признаки дисмиелопоэза проявлялись мегалобластоидностью эритрокариоцитов, фрагментацией ядер, базофильной зернистостью, цитоплазматическими мостиками между клетками, гипер- и гипосегментацией ядер нейтрофилов, гипогрануляцией их цитоплазмы; отмечалась диссоциация созревания ядра и цитоплазмы. Дисплазия затрагивала и мегакариоцитарный росток костного мозга, при различном количестве мегакариоцитов (чаще сниженном) отмечались морфологические аномалии: микрогенерации, гипосегментация ядер, асинхронизм созревания ядра и цитоплазмы.

При РА количество миелокариоцитов было нормально, избыточно или снижено, отмечалась тенденция к увеличению клеток эритроидного ростка. Соотношение лейко/эритро составило от 2,3:1 до 1:3 (при норме 3:1, 4:1). Количество бластов и промиелоцитов не превышало 5%. Морфологические признаки дисмиелопоэза проявлялись в трех ростках костного мозга, костно-мозговой индекс созревания нейтрофилов в наблюдаемых случаях не был нарушен.

Таким образом, наиболее характерными особенностями диагностического периода МДС являются: длительность, минимальная при РАИБ (до 3 месяцев) и максимальная при РА (1 года и более); двух-, трехростковые цитопении периферической крови (более 90% случаев), персистирующие в течение всего диагностического периода; морфологические признаки дисгематопоэза, проявляющиеся в трех ростках костного мозга уже в период дебюта. Максимальные изменения гемограммы и миелограммы характерны для РАИБ, что соответствует литературным данным [4, 5, 9].

Настороженность практикующего терапевта должны вызывать следующие изменения гемограммы: уровень гемогло-

бина менее 90 г/л, тромбоцитов — менее $100 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, абсолютное количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, моноцитов $1,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ и более, морфологический атипизм нейтрофилов. Особенно пристального внимания заслуживает сочетание анемии и нейтропении, анемии и тромбоцитопении.

Литература

1. Воробьев А. И. Руководство по гематологии. Т. 1. М., 1985.
2. Bennet J. M., Catovsky D., Danielle M. et al. Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes // Brit. J. Haematol. 1982. Vol. 51. P. 189—199.
3. Resegatti L. Classification and treatment of myelodysplastic syndromes: FORUM trends in experimental and clinical medicine. 1992. Vol. 2. P. 173—183.
4. Цветаева Н. В., Заваденко М. А., Попов В. Ю. и др. Прогностические критерии при первичном миелодиспластическом синдроме // Терапевтический архив. 1996. № 7. С. 37—42.
5. Morra E., Lazzarino M., Castello A. Risk assessment in myelodysplastic syndromes: the value of clinical, hematologic and bone marrow histologic findings at presentation // Eur. J. Haematol. 1990. Vol. 45. P. 94—100.
6. Тиц Н. Ц. Клиническая оценка лабораторных тестов. М., 1986.
7. Heckner F., Lehman H. P., Kao Y. Practical Microscopic Hematology. Baltimore-Munich, 1980.
8. De Maeyer E. M. Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary healthcare: Ed. WHO Geneva, 1989.
9. Френкель М. А., Купрышина П. А., Зубрихина Г. Н. и др. Морфологические особенности нейтрофилов при миелодиспластическом синдроме // Гемат. и трансф. 1999. Т. 44. № 2. С. 30—33.

УДК 616.153.963.3.43-092

*Е. Ч. Сперанская**

АМИНОПРОИЗВОДНЫЕ 1,2-БЕНЗОХИНОНА — НОВЫЕ ПРОТЕКТОРЫ СИСТЕМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВЬЮ: БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Одним из основных звеньев в цепи метаболических нарушений системы транспорта кислорода кровью являются реакции трансформации гемоглобина в его неактивную

* Белорусский государственный университет.