

---

## Глава 9

### Миелодиспластический синдром

Все описанные выше синдромы являются нестохастическими (детерминистическими) эффектами облучения, главным образом, слабо пролиферирующих и непролиферирующих клеток (тканей). Миелодиспластический синдром (МДС) по своей природе принципиально отличается от них, так как относится к стохастическим (вероятностным) эффектам облучения и представляет собой системное заболевание кроветворной ткани, проявляющееся цитопеническим состоянием периферической крови, с неблагоприятным течением и прогнозом. В современной гематологической литературе под термином «миелодиспластические синдромы» понимают достаточно гетерогенную группу заболеваний, которые характеризуются приобретенными клональными нарушениями костномозгового кроветворения и увеличенным риском развития острого лейкоза [С. Aul, W. Schneider, 1991; D. Hoelzer, G. Seipelt, 1994; J.E. Goasquen, J.M. Bennet, 1992]. Наиболее выраженными признаками МДС являются рефрактерная анемия, нейтропения, тромбоцитопения. В то же время при наличии цитопенических изменений в периферической крови и других признаков неэффективного и диспластического гемопоэза, возникших вследствие пролиферации аномального клона клеток, костный мозг в большинстве случаев представляется нормо- или гиперклеточным. МДС, который развился в связи с действием ионизирующей радиации, наряду с предшествующим влиянием цитостатической химиотерапии и ряда токсических факторов окружающей среды считается вторичным.

Злокачественная трансформация полипотентной стволовой гемопоэтической клетки, которая лежит в основе МДС, приводит к экспансии и нару-

шению дифференцировки клона измененных клеток. Причины развития МДС дискутируются. Существует предположение, что одной из них может быть персистирующая вирусная инфекция, при активации которой вследствие иммуносупрессии, вторичной вирусной инфекции или других отрицательных факторов химической или физической природы (включая радиационный) происходит онкогенная трансформация клеток [A. Raza, 1998]. Вероятно, что персистенция вируса происходит непосредственно в стромальных клетках, что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий и секреции цитокинов.

Одним из вирусов, которые могут иметь отношение к этиологии МДС, является ЦМВ. В исследованиях *in vitro* инфицирование гемопоэтических клеток ЦМВ не влияло на колониеобразование и морфологию клеток, однако ЦМВ-инфекция стромальных клеток значительно снижала их способность поддерживать кроветворение [J.F. Apperly et al., 1989]. Поражение стромальных клеток вирусом является ведущим моментом развития ЦМВ-индуцированной аплазии костного мозга после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, хотя детальный патогенез окончательно не раскрыт. Считали, что он связан с синтезом трансформированного фактора роста  $\beta$ . Исследования показали, что инфицированные вирусом стромальные клетки секретируют уменьшенное количество цитокина SCF (stem cell factor), который является необходимым для пролиферации полипотентных стволовых гемопоэтических клеток [M. Dobonici et al., 1998].

Что касается вируса гепатита С (HCV), то A. Endo и соавт. [1996], определяя РНК вируса гепатита С (HCV-РНК) в полимеразной цепной реакции у 50 больных острым лейкозом, которые были отрицательными по HbS-антигену, выявили 24 HCV-РНК-положительных пациента, а остальные 26 оставались HCV-РНК-отрицательными на протяжении всего периода наблюдения. M. Lurpi и соавт. [1996] с помощью иммуноферментного анализа и радиоиммуноблоттинга выявили антитела к HCV у 29 (42%) из 69 произвольно выбранных больных с В-клеточной неходжкинской лимфомой. В то же время в популяции здоровых лиц число сероположительных не превышало 1%. Следовательно, приведенные данные обосновывают возможность участия вируса гепатита С в развитии онкогематологической патологии.

В главе 8, посвященной СХУ, мы отмечали, что у лиц, подвергшихся однократному воздействию ионизирующего излучения в относительно высоких дозах или подвергающихся низкоинтенсивному хроническому облучению, латентное вирусноносительство вирусов Эпштейна-Барра, гепатитов В и С, в том числе и ЦМВ, может трансформироваться в активное.

Если ионизирующая радиация сама по себе или наряду с другими факторами в принципе может создавать в организме человека необходимые условия для реактивации латентно персистирующих вирусов, то в активном виде при определенной наследственной предрасположенности, в одном случае они могут вызывать нарушения в иммунной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системах, создавая предпосылки к развитию СХУ, в другом, вызывая вышеописанные изменения в системе гемопоэза на уровне стволовой клетки, приводить к формированию МДС.

В группе пациентов, которые в 1986 г. перенесли ОЛБ 1–3 ст. тяжести в связи с аварией на ЧАЭС, среди 5 случаев с онкогематологической патологией у 3 развился МДС: у 1 больного вариант «МДС, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами» (1993 г), у 2 – «МДС, рефрактерная анемия» (1995 и 1996 гг.), у остальных 2 пациентов диагностированы хронический миелолейкоз (1990 г) и острая миеломонобластная лейкемия (1998 г). Следовательно, трансформация дисгемопоэтических нарушений в МДС происходила через 7–10 лет после факта облучения. Возраст пациентов находился в пределах 45–61 года [В.И. Клименко и др., 1998; 1999; А.Н. Коваленко и соавт., 1999; С.В. Клименко и соавт., 1999; А.Н. Kovalenko et al., 2003].

Среди трех пациентов с МДС у одного обнаружены антитела к ЦМВ, у другого – антитета к вирусу гепатита С, у третьего пациента в связи с отсутствием соответствующих антисывороток исследование так называемого антиинфекционного иммунитета не проводилось. Все случаи МДС оказались смертельными, несмотря на активную заместительную, стимулирующую гемопоэз и симптоматическую терапию.

Особенностью развития МДС у реконвалесцентов ОЛБ 1–3 степеней тяжести был относительно длительный, предшествующий развитию заболевания доброкачественный период, который характеризовался нестойкими, умеренно выраженными отклонениями показателей периферической крови в виде лейко-, нейтро- и тромбоцитопении. МДС у них манифестировал как гипопластическое, гипоклеточное состояние костного мозга, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения после установления диагноза.

Признается, что наибольший риск развития у человека МДС отмечается после внешнего облучения ионизирующей радиацией с высокой линейной потерей энергии (двое больных МДС перенесли ОЛБ 3 ст. тяжести). Однако нельзя исключить, что у реконвалесцентов ОЛБ в формировании отдаленных онкогематологических последствий существенную роль может играть инкорпорация в костную ткань долгоживущих радионуклидов, кото-

---

рые преимущественно являются  $\alpha$ - и  $\beta$ -излучателями ( $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ). Они оказывают значительное поражающее воздействие на стволовые кроветворные клетки, расположенные в слое костномозговой ткани, который непосредственно прилежит к эндостальной поверхности кости.

Для пациентов с МДС, облученных в диапазоне малых доз (9,5–30 сЗв), характерно развитие гипоклеточности костного мозга на фоне перманентной лейкопении, сужение эритроидного ростка кроветворения с задержкой созревания эритробластов, наличием признаков дисгемопоэза в трех ростках кроветворения, особенно, в мегакариоцитарном.

С 1992 по 2000 гг. МДС развился у 112 из 240 800 УЛПА на ЧАЭС, включая упомянутые 3 случая у реконвалесцентов ОЛБ, то есть в среднем диагностировалось 5,8 случая этого заболевания на 100 тыс. ликвидаторов. В работе [I. Sekine, 2003] сообщалось только о 13 случаях МДС, диагностированных среди 93 700 пострадавших вследствие атомной бомбардировки японских городов за 50-летний период после облучения. Из 13 хибакуса с МДС у 6 выявлены точечные мутации гена AML1, который предположительно может быть маркером радиационно индуцированного лейкомиического процесса. При сиквенировании гена AML1 у одного реконвалесцента ОЛБ, который заболел МДС, также выявлена точечная мутация этого гена в виде повторения 6 нуклеотидов. Мутация произошла в рамке считывания и привела к появлению 2 дополнительных аминокислот в предполагаемой аминокислотной последовательности [С.В. Клименко и др., 2004; S. Klymenko et al., 2005]. Частота МДС у пострадавших в Японии значительно меньше, чем у УЛПА на ЧАЭС. Сравнительно высокая встречаемость и относительно ранние сроки развития МДС у последних позволяют предполагать его радиационную природу, возможно, в сочетании с другими неблагоприятными факторами.

---