

DOI 10.34883/Pl.2021.7.3.009  
УДК 616.411; 616-08.

Песоцкая Л.А.<sup>1</sup>, Шукина Е.С.<sup>1</sup>, Опрятная Т.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина

<sup>2</sup> Днепропетровская клиническая больница на железнодорожном транспорте, Днепр, Украина

Pesotskaya L.<sup>1</sup>, Shchukina O.<sup>1</sup>, Opryatnaya T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dnipro State Medical University, Dnepr, Ukraine

<sup>2</sup> Dnipro Clinical Hospital of the Railway Transport, Dnepr, Ukraine

## Случай миелодиспластического синдрома на фоне тяжелого гипотиреоза: описание случая и обзор литературы

Myelodysplastic Syndrome on the Background of Severe Hypothyroidism: Case Report and Literature Review

### Резюме

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации гемопоэтической стволовой клетки и характеризующихся цитопенией, как результатом неэффективного гемопоэза, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острый лейкоз. Более 80% пациентов с МДС – это люди старше 60 лет. В целом в Европе ежегодно диагностируют примерно 25 тыс. новых случаев. Учитывая неуклонное «старение» населения Европы, полагают, что число пациентов с МДС будет в ближайшие десятилетия лишь возрастать. Кроме того, признаки миелодисплазии могут выявляться в костном мозге или периферической крови не только при МДС, но и при других заболеваниях неклонального характера. Известна роль в гемопоэзе гормонов щитовидной железы, что не исключает развития дисмиелопоэза при гипотиреозе. В статье приводятся классификация, клиника первичного МДС и клинический случай развития заболевания на фоне тяжелого гипотиреоза с особенностями течения МДС.

**Ключевые слова:** миелодиспластический синдром, однолинейная дисплазия, тяжелый гипотиреоз.

### Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of clonal diseases of the blood system arising from mutation of the hematopoietic stem cell and characterized by cytopenia as a result of ineffective hematopoiesis, the signs of dysmyelopoiesis, and a high risk of transformation into acute leukemia. More than 80% of MDS patients are over 60 years old. Approximately 25,000 new cases are diagnosed annually in Europe. Taking into account the aging of the European population, it is believed that the number of patients with MDS will only increase in the coming decades. Additionally, the signs of myelodysplasia can be detected in the bone marrow or peripheral blood, not only in MDS, but also in other non-clonal diseases. The role of thyroid hormones in hematopoiesis is known, which does not exclude the development of dysmyelopoiesis in hypothyroidism. The article presents the classification, the clinic of primary MDS, and the clinical case of the development of disease on the background of severe hypothyroidism with the features of the course of MDS.

**Keywords:** myelodysplastic syndrome, single-line dysplasia, severe hypothyroidism.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации гемопоэтической стволовой клетки и характеризующихся цитопенией как результатом неэффективного гемопоэза, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острый лейкоз (ОЛ) [1–3]. Под дисмиелопоэзом подразумевают любые количественные и качественные нарушения, которые определяются в гемопоэтических клетках и кроветворной ткани костного мозга (КМ).

В Европе и США заболеваемость МДС в общей популяции составляет около 4–5 случаев на 100 тыс. населения в год. Более 80% пациентов с МДС – это люди старше 60 лет. В целом в Европе ежегодно диагностируют примерно 25 тыс. новых случаев. Учитывая неуклонное «старение» населения Европы, полагают, что число пациентов с МДС будет в ближайшие десятилетия лишь возрастать [1–6].

В 80–90% случаев этиология МДС неизвестна. Факторами, воздействии которых увеличивает риск развития МДС, являются: цитостатическая и/или лучевая терапия, курение, контакт с органическими веществами, инсектицидами, пестицидами.

Изучение патогенеза МДС на протяжении нескольких десятков лет позволило выделить несколько этапов развития этих заболеваний. Воздействие повреждающих факторов на плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки приводит к формированию клонального кроветворения, включающего все клеточные линии, реактивное изменение стромального микроокружения и лимфатической системы, а также к увеличению пролиферации и апоптоза в костном мозге. Появление новых мутаций способствует дальнейшей клональной эволюции уже имеющегося патологического клона, что сопровождается уменьшением апоптоза и трансформацией в ОЛ [2, 7, 8].

Термин «миелодиспластический синдром» предложен в 1982 г. Международной рабочей группой исследователей из Франции, США, Британии (FAB-группа), которая разработала классификацию МДС [3, 9, 10].

При верификации диагноза ранее использовали классификацию ВОЗ с пересмотром от 2008 г. [11], в которую в 2017 г. были внесены существенные изменения. В настоящей классификации исключено ключевое понятие «рефрактерная анемия» (РА) для всех вариантов МДС. Ключевым стало понятие «миелодиспластический синдром». Выделяют следующие варианты МДС: МДС с линейной (однолинейной) дисплазией; МДС с мультилинейной дисплазией; МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией; МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией); МДС с изолированной делецией длинного плеча 5-й хромосомы; МДС с избытком бластов; МДС неклассифицируемый [12, 13].

Данное уточнение предполагает особенности течения заболевания, определение тактики терапии и ее эффективности, а также вероятности трансформации в ОЛ. Миелодиспластические синдромы, развившиеся после предшествующего цитостатического или лучевого воздействия, отнесены в группу миелоидных неоплазий.

Поскольку в терапевтической практике чаще встречаются МДС с дисплазией (бывшие РА), мы остановились на освещении этих вариантов МДС. Целесообразность выделения их в классификации МДС определяется тем, что в ряде случаев не удается добиться положительного результата при лечении анемии и в то же время исключены другие причины ее развития (опухоли, системные заболевания соединительной ткани и др.). Именно такие МДС являются наиболее трудными для диагностики. Для них характерны 1–2-ростковая цитопения без увеличения процента бластных клеток в периферической крови (<1%) и костном мозге (<5%), кольцевых сидеробластов и абсолютного моноцитоза в периферической крови. При однолинейной дисплазии в более чем 10% клеток она выявляется только в 1 ростке кроветворения. Наиболее часто у этих пациентов ведущим симптомом является анемия. МДС с кольцевыми сидеробластами и однолинейной дисплазией – вариант МДС, для которого характерна чаще норма- или макроцитарная анемия. Диагностически значимыми являются указанные критерии МДС с дисплазией и обнаружение кольцевых сидеробластов (КС) в костном мозге. МДС с КС и мультилинейной дисплазией (МДС-КС-МД) – вариант МДС, отличающийся от предыдущего наличием дисплазии в клетках эритроидного, гранулоцитарного и/или мегакариоцитарного ростков более чем в 10%. МДС с мультилинейной (множественной) дисплазией имеет характеристики МДС-КС-МД, но без обнаружения КС в костном мозге [1, 12].

Основные клинические проявления МДС неспецифичны и наиболее часто обусловлены как количественными, так и качественными изменениями системы кроветворения: цитопеническим синдромом (анемический, геморрагический синдром, лейкопения), инфекционными осложнениями, интоксикацией, гепато-, спленомегалией, аутоиммунными проявлениями [1–5, 8].

При МДС с дисплазией отмечаются нарушения эритро-, лейко-, тромбоцитопоза; возможны лимфоцитопения, моноцитоз, редко моноцитопения. Нарушения эритроцитопоза, как правило, выражаются рефрактерной нормоцитарной, нормохромной анемией, отмечаются анизо- и пойкилоцитоз, появление нормобластов в крови, у некоторых больных – макроцитов, овалоцитов; часто выявляется ретикулоцитопения. В отдельных случаях наблюдается усиленное разрушение эритроцитов, возможен ретикулоцитоз. В костном мозге содержание элементов эритроцитопоза может быть повышенным (напоминая эритролейкоз), но эритроцитопоз неэффективный, так как выражена интрамедуллярная гибель эритроидных клеток.

В эритропоэтических элементах обнаруживают различные качественные аномалии: снижение активности некоторых ферментов, особенно пируваткиназы и глутатионредуктазы, PAS-положительную реакцию в эритроблестах, изменения эритроцитарных антигенов, повышение уровня фетального гемоглобина (HbF), прото- и копропорфиринов. Характерный признак – появление в крови пула больших неокрашенных (пероксидазонегативных) клеток, превышающих по размерам лимфоциты здоровых людей. Полагают, что это циркулирующие эритробласты и (или) микромегакариоциты, которые при других цитопениях не обнаруживают [7].

Цитологическая и гистологическая картина костного мозга позволяет проводить дифференциальный диагноз и дифференцированно подходить к выбору тактики терапии [14].

Ведущими симптомами МДС являются цитопении, которые диагностируют при стойком снижении гематологических показателей ниже пороговых значений в течение более 4 месяцев: Hb < 110 г/л и/или абсолютное число нейтрофилов <  $1,8 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитов <  $100 \times 10^9$ /л. Все диагностические процедуры направлены на исключение реактивных цитопений или других клональных заболеваний кроветворной системы.

Признаки миелодисплазии могут выявляться в КМ или периферической крови не только при МДС, но и при других заболеваниях неклонального характера, в частности при В12-/фолат-дефицитных анемиях, вирусных инфекциях и инфекционных заболеваниях, медикаментозной или другой токсической нагрузке организма, паранеопластической реакции, аутоиммунных заболеваниях; дефиците меди, что требует дифференциальной диагностики [15].

Прогностические факторы можно разделить на те, которые касаются характеристик самого пациента, и те, которые определяются особенностями конкретного варианта МДС [16].

Из литературных данных известна роль гормонов щитовидной железы в эритропоэзе. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) стимулируют эритропоэз, оказывая действие как прямо, так и опосредованно. При нормальной функции ЩЖ прослеживается четкая взаимосвязь между эритроцитарным индексом и уровнем тиреоидных гормонов [17–19].

По данным ВОЗ (2008) и ряда авторов, при субклиническом и манифестном гипотиреозе частота анемий выше, чем в общей популяции, и составляет соответственно 26,6 и 73,2% против 24,8%. Это дает основание считать наличие гипотиреоза фактором риска анемий [19, 20].

В настоящее время установлено, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к качественному и количественному нарушению эритропоэза [21–23].

Возможно развитие разных видов анемии, включая ее нормоцитарные, микро- и макроцитарные варианты. По некоторым данным, при снижении функции ЩЖ, в том числе минимальном, преобладает нормо- и макроцитарная анемия [1, 2, 24].

Необходимо эти нарушения гемопоэза дифференцировать между собой, а также с анемией хронических заболеваний, железодефицитным состоянием. Учитывая многофакторность значимости для гемопоэза гормонов ЩЖ и ее влияние на организм в целом, не исключено, что у одного пациента могут сочетаться несколько патогенезов анемии одновременно, что необходимо принимать во внимание при назначении адекватной терапии [25].

Поэтому представляет практический интерес изучение особенностей течения МДС на фоне декомпенсированного гипотиреоза. Приводим собственный клинический случай.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На примере клинического случая провести дифференциальную диагностику и определение тактики лечения и ведения пациента с МДС с однолинейной дисплазией (РА) на фоне тяжелого гипотиреоза.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поскольку пациентка наблюдалась у гематолога до пересмотра классификации МДС 2017 г., терминология в формулировке диагноза представлена по классификации ВОЗ 2008 г.

## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная С., 1972 г. р., инвалид II группы (по гипотиреозу), работающая, впервые госпитализирована на гематологическую койку в августе 2001 г. по поводу анемии неясного генеза.

Жалобы при поступлении: в течение последних месяцев, и в особенности 2 недель, беспокоят прогрессирующая боль в области сердца колющего характера, одышка, головная боль, головокружение, слабость в руках, зябкость, онемение пальцев рук и стоп, судороги пальцев рук, сонливость, отечность лица, рук, снижение памяти, запоры, нарушение менструального цикла, лабильность АД, общая слабость, боль в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией в левую ягодицу и ногу по задней поверхности, чувство тяжести в правом подреберье и эпигастрии, раздражительности.

Из анамнеза известно, что болеет гипотиреозом с 11 лет. Находится на заместительной терапии L-тироксином многие годы с постепенным увеличением дозы. С 1994 г. отмечается ухудшение состояния больной – нарастали сонливость, отечный синдром, появились зябкость рук, нарушение менструального цикла, головокружение. Тогда же при обследовании была выявлена анемия, по поводу чего лечилась у терапевта препаратами железа и витамином В<sub>12</sub> с положительным, но нестойким эффектом. Ежегодно 2–3 раза лечилась в условиях эндокринологического отделения стационара.

### Данные объективного осмотра

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Рост 155 см, масса тела 86 кг, избыток веса 31 кг. Пастозность лица, рук. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком, умеренный цианоз губ. Щитовидная железа уменьшена в размерах, плотновата. Лимфоузлы не пальпируются. Геморрагий нет. Перкуторно над легкими легочный звук, дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, брадикардия. АД 170/100–100/60, ЧСС 60 уд./мин. Язык с отпечатками зубов. Живот мягкий, при пальпации чувствительный в эпигастрии и правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см, селезенка – на 2 см. Стул со склонностью к запорам.

### Результаты лабораторных и инструментальных методов исследований

Миелограмма 13.02.01: бластные клетки 2,4%, нейтрофилы: промиелоциты 0,4%, миелоциты 11,0%, метамиелоциты 12,0%, палочкоядерные 17,0%, сегментоядерные 14,6%, эозинофилы 1,6%, базофилы 0,8%, лимфоциты 9,6%, моноциты 3,0%, плазмочиты 1,4%, эритробласты 1,8%, пронормоциты 1,2%, базофильные нормоциты 1,2%, полихроматофильные нормоциты 5,4%, оксифильные нормоциты 15,6%. Мегакариоциты 2/500 клеток, лейкоциты/эритроциты 3:1 (норма), индекс созревания нейтрофилов 0,74 (норма), индекс созревания эритробластов 0,83

(норма), признаки дисплазии элементов красного ряда. Имеет место омоложение ядер в 27% нормоцитов без выраженной мегалобластности; крупные клетки встречались редко, чаще слегка увеличены. Дисплазия гранулоцитов выражалась в снижении зернистости, признаков ее незрелости, уменьшении количества сегментов в ядре клеток. Дисплазия мегакариоцитарного роста не наблюдалась.

Реакция на пероксидазу в нейтрофилах снижена, встречаются пероксидазонегативные клетки, превышающие по размерам лимфоциты (рис. 1), что характерно для МДС с дисплазией [1, 2, 7].

Анализ крови при поступлении: эритроциты 2,2 Т/л, Hb 60 г/л, ЦП 0,81, лейкоциты 3,2 Г/л, нейтрофилы: палочкоядерные 6%, сегментоядерные 48%, лимфоциты 35%, моноциты 9%, СОЭ 29 мм/ч, ретикулоциты 0,2%, тромбоциты 220 Г/л, анизоцитоз, пойкилоцитоз.

При выписке: эритроциты 3,0 Т/л, Hb 87 г/л, ЦП 0,87, лейкоциты 4,9 Г/л, нейтрофилы: палочкоядерные 4%, сегментоядерные 46%, лимфоциты 34%, моноциты 10%, СОЭ 34 мм/ч, ретикулоциты 0,5%, тромбоциты 188 Г/л, анизоцитоз, пойкилоцитоз.

Биохимические анализы крови: сывороточное железо 3,98 мкмоль/л, ферритин 10 нг/мл, ЭПО 350 МЕ/мл, витамин B<sub>12</sub> 135 пмоль/л, фолиевая кислота 10 нмоль/л. Уровень глюкозы, почечный, печеночный комплексы в норме, холестерин 6,12 ммоль/л, кальций крови 2,05 ммоль/л (ниже нормы).

Гормоны щитовидной железы: ТТГ более 150 (норма 0,3–4,0) мкМЕ/мл, Т4 0,79 (норма 62–141) нмоль/л, АТ к ТПО 174,0 ЕД/мл, паратгормон 17,1 пг/мл.

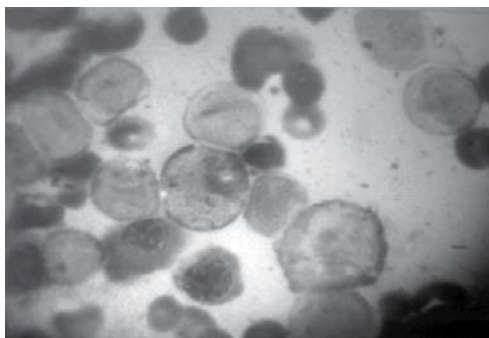
ЭКГ: синусовая брадикардия; диффузные изменения миокарда.

ЭхоКГ: дилатация полостей ЛП, гипертрофия миокарда ЛЖ, недостаточность МК 1 ст.

УЗИ ЩЖ: признаки гипоплазии щитовидной железы, кисты фолликулярной левой доли, тиреоидита.

УЗИ органов ОБП: гепато-, спленомегалия.

Клинический диагноз: миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия тяжелой степени, прогрессирующее течение, железодефицитное состояние. Гипотиреоз аутоиммунный, тяжелая форма, стадия



**Рис. 1. Неокрашенные (пероксидазонегативные) клетки, превышающие по размерам лимфоциты. Снижение реакции на пероксидазу в нейтрофилах**

Fig. 1. Unstained (peroxidase-negative) cells that are larger than lymphocytes. Decreased response to peroxidase in neutrophils

медикаментозной субкомпенсации на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. Обменная кардиомиопатия, СН IIA, II ФК. Обменный гепатоз. Синдром Рейно. Вторичный гипопаратиреоз, легкая форма. Хр. гастрит с секреторной недостаточностью. Хр. холецистит в ст. ремиссии. Распространенный остеохондроз с болевым синдромом. Ожирение II ст.

Проведено лечение: L-тироксин 350 мкг, рибоксин, пирacetам, витамин B<sub>6</sub>, сорбифер, феррум лек, витамин B<sub>12</sub>, панкреатин, нейровитан, мидокалм, диклоберл, симвастатин, целебрекс. Была выписана с клинико-гематологическим улучшением.

В последующем пациентка регулярно несколько раз в году получает стационарное лечение и постоянное амбулаторное по поводу гипотиреоза и анемии. Показатели красной крови и уровень гормонов ЩЖ были нестабильными и всегда за пределами референтных значений. В табл. 1 и на рис. 2 представлены анализы периферической крови, в табл. 2 – биохимические анализы крови по годам в период наблюдения у гематолога и при неоднократном лечении в эндокринологическом отделении.

**Таблица 1**  
**Показатели периферической крови в динамике по годам**

Table 1  
Peripheral blood indicators in dynamics by years

Дата	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	Гемоглобин, г/л	Цветной показатель	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	Эозинофилы, %	Базофилы, %	Палоч. нейтр., %	Сегмен. нейтр., %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Ретикулоциты, %	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	СОЭ, мм/ч
08.08.2006	2,2	60	0,82	3,2	-	-	-	-	-	-	-	-	29
22.08.2006	3	87	0,87	4,9	-	-	4	46	34	10	-	-	34
12.02.2008	3,2	95	0,9	5	2	-	8	50	28	11	0,8	288	10
26.02.2008	3,2	98	0,92	6,8	1	-	2	60	33	4	0,3	224	26
29.04.2008	3,2	85	0,8	4,8	-	-	-	-	-	-	-	-	10
13.05.2008	4,1	87	0,64	4,6	-	-	8	54	30	8	0,2	340	14
08.08.2008	3	78	0,9	3,6	8	-	3	54	31	10	11	270	10
20.08.2008	3,8	118	0,92	7,8	2	-	16	61	14	3	1,1	193,8	12
26.09.2008	2,5	75	0,9	4,8	-	-	-	-	-	-	-	-	10
10.10.2008	2,7	78	0,87	4,6	-	-	8	54	30	8	0,2	340	14
05.03.2009	2,4	68	0,86	8,6	-	1	12	57	23	7	0,5	225	7
12.03.2009	2,6	75	0,88	6,2	3	1	11	43	33	9	0,8	156,8	6
05.05.2009	2,6	74	0,9	4,8	6	-	9	45	24	16	1,3	208	17
13.05.2009	3	92	0,9	6,2	3	1	11	43	33	9	0,8	158,6	6
27.08.2009	2,4	84	0,92	4,1	1	-	11	48	33	7	-	-	12
04.09.2009	3,4	100	0,88	4,2	-	-	-	-	-	-	-	-	10
14.04.2010	3,4	97	0,86	6,6	4	4	7	43	33	9	-	316,2	22
20.04.2010	3,1	93	0,91	5,4	5	1	10	37	42	5	-	-	30
13.08.2010	3,2	85	0,8	5,2	1	-	12	47	31	9	-	272	11
21.08.2019	4,7	100	0,7	6,7	-	-	-	-	-	-	-	229	16
21.05.2020	3,9	102	0,8	3,7	-	-	-	-	-	-	-	-	6
01.09.2020	2,5	89	1,1	4,6	-	-	-	-	-	-	-	198	4

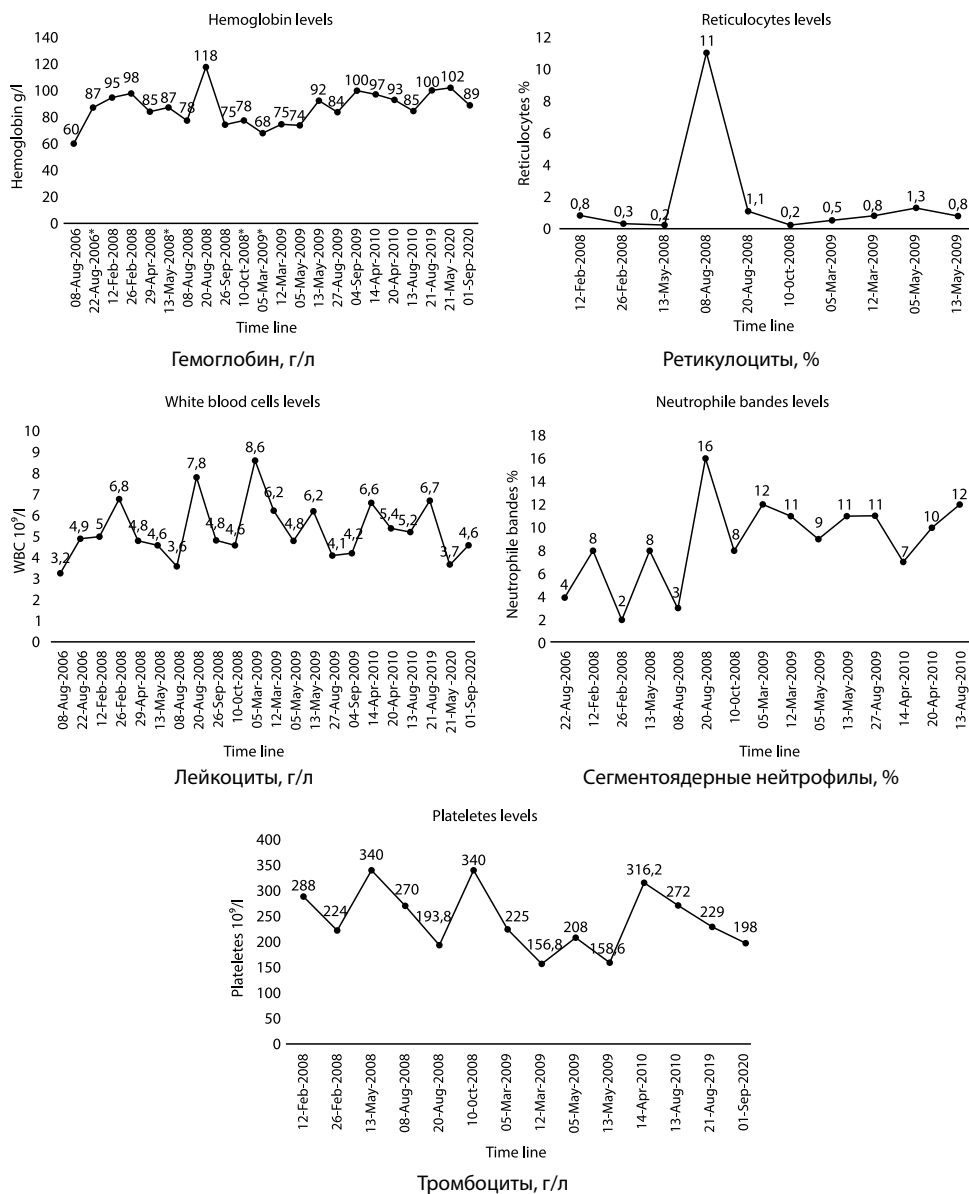


Рис. 2. Показатели гемограммы по годам в динамике

Fig. 2. Hemogram indicators by years in dynamics

Показатели феррокинетики в динамике: сывороточное железо в пределах 5–6 мкмоль/л, эпизод максимальной величины был в 2009 г. – 15,0 мкмоль/л; ферритин всегда был менее 5,0 нг/мл.

Наблюдалась эпизоды незначительного повышения уровня общего билирубина до 22,5 мкмоль/л с преобладанием непрямого (13,5 мкмоль/л).



**Таблица 2**  
**Биохимические анализы крови в динамике по годам**

**Table 2**  
**Biochemical blood tests by years**

Показатель	Дата	Значение	
Т4 свободный	13.02.08	5,05 ммоль/л	
	10.09.08	0,5 ммоль/л	
Антитела к ТПО	10.09.08	226 ммоль/л	
ТТГ	13.02.08	13,51 ммоль/л	
	10.09.08	6,25 ммоль/л	
Глюкоза	26.02.08	3,95 ммоль/л	
	26.02.08	4,3 ммоль/л	
	13.05.08	5,84 ммоль/л	
	04.09.09	15 ммоль/л	
	13.08.10	5,4 ммоль/л	
	07.02.11	5,4 ммоль/л	
	08.05.12	9,7 ммоль/л	
	14.04.13	4,93 ммоль/л	
Сывороточное железо	11.08.14	5,85 ммоль/л	
	11.08.14	62,93 ммоль/л	
	11.08.14	9,3 ммоль/л	
	26.02.08	12,3 ммоль/л	
	20.08.08	10,5 ммоль/л	
	10.09.08	12,5 ммоль/л	
	13.05.09	22,5 ммоль/л	
	04.09.09	11 ммоль/л	
Общий билирубин	20.04.10	12,5 ммоль/л	
	13.08.10	12,5 ммоль/л	
	07.02.11	12,5 ммоль/л	
	01.11.11	10,5 ммоль/л	
	08.05.12	17,5 ммоль/л	
	14.04.13	13 ммоль/л	
	11.08.14	12,5 ммоль/л	
	29.03.16	12,5 ммоль/л	
	13.05.09	9 ммоль/л	
	13.05.09	13,5 ммоль/л	
	АЛТ	10.09.08	0,5 мкмоль/л
		13.05.09	1 мкмоль/л
		04.09.09	0,24 мкмоль/л
		20.04.10	0,25 мкмоль/л
13.08.10		0,3 мкмоль/л	
07.02.11		0,2 мкмоль/л	
01.11.11		0,8 мкмоль/л	
14.04.13		0,4 мкмоль/л	
11.08.14		0,2 мкмоль/л	
29.03.16	0,2 мкмоль/л		

Продолжение таблицы 2

Показатель	Дата	Значение
Тимоловая проба	10.09.08	5 ЕД
	13.05.09	1,2 ЕД
	04.09.09	8,6 ЕД
	13.08.10	3 ЕД
	20.04.10	11 ЕД
	07.02.11	3 ЕД
	01.11.11	4,5 ЕД
	08.05.12	2 ЕД
	11.08.14	6 ЕД
	14.04.13	5 ЕД
ГГТ	29.03.16	3,5 ЕД
	14.04.13	0,3 мккат/л
Щелочная фосфатаза	11.08.14	0,17 мккат/л
	14.04.13	1200 ЕД/л
Креатинин	29.03.16	985 ЕД/л
	10.09.08	94 мкмоль/л
	13.05.09	90 мкмоль/л
	04.09.09	84 мкмоль/л
	20.04.10	93 мкмоль/л
	13.08.10	89 мкмоль/л
	07.02.11	83 мкмоль/л
	01.11.11	92 мкмоль/л
	08.05.12	75 мкмоль/л
	11.08.14	97 мкмоль/л
Мочевина	14.04.13	85 мкмоль/л
	29.03.16	101 мкмоль/л
	26.02.08	5,3 ммоль/л
	20.08.08	4,85 ммоль/л
	10.09.08	4,6 ммоль/л
	13.05.09	4,7 ммоль/л
	04.09.09	4,8 ммоль/л
	20.04.10	6,3 ммоль/л
	13.08.10	4,7 ммоль/л
	07.02.11	3,9 ммоль/л
	01.11.11	5,3 ммоль/л
	08.05.12	2,6 ммоль/л
	14.04.13	4,3 ммоль/л
	11.08.14	4,6 ммоль/л
29.03.16	6 ммоль/л	

Окончание таблицы 2

Показатель	Дата	Значение
Азот мочевины	20.08.08	2,27 ммоль/л
	10.09.08	2,18 ммоль/л
	13.05.09	2,22 ммоль/л
	04.09.09	2,23 ммоль/л
	20.04.10	2,96 ммоль/л
	13.08.10	2,22 ммоль/л
	07.02.11	1,85 ммоль/л
	01.11.11	2,49 ммоль/л
	08.05.12	1,2 ммоль/л
	14.04.13	2 ммоль/л
	11.08.14	2 ммоль/л
	29.03.16	2,8 ммоль/л
	Кальций крови	26.02.08
10.09.08		2.05 ммоль/л
11.08.14		2,12 ммоль/л
Холестерин	10.09.08	4.49 ммоль/л
	13.05.09	3,25 ммоль/л
	04.09.09	3,72 ммоль/л
	20.04.10	7,51 ммоль/л
	13.08.10	5,84 ммоль/л
	07.02.11	4,12 ммоль/л
	01.11.11	10,2 ммоль/л
	08.05.12	5,8 ммоль/л
	14.04.13	4,96 ммоль/л
	11.08.14	4,49 ммоль/л
Триглицериды	10.09.08	1,3 ммоль/л
	04.09.09	0,85 ммоль/л
	20.04.10	2,2 ммоль/л
	13.08.10	1,8 ммоль/л
	07.02.11	1,72 ммоль/л
	01.11.11	0,8 ммоль/л
	08.05.12	1,18 ммоль/л
	14.04.13	0,5 ммоль/л
	11.08.14	1 ммоль/л
	29.03.16	0,55 ммоль/л
Глюкоза	04.09.09	4,1 ммоль/л
	20.04.10	9,9 ммоль/л
	14.04.13	18,6 ммоль/л

Изначально в анализе крови была гиперхолестеринемия (6,12 ммоль/л, в последующем до 2009 г. уровень его был менее 4,5 ммоль/л, триглицериды менее 1,3 ммоль/л). В 2010 г. содержание холестерина повысилось до 7,51 ммоль/л, триглицеридов – до 2,2 ммоль/л, было выявлено повышение уровня глюкозы крови до 9,9 ммоль/л. К вышеустановленному был добавлен диагноз: метаболический синдром. Через год эндокринологом выставлен диагноз: сахарный диабет 2-го типа субкомпенсированный. В терапию добавлены сахароснижающие препараты. С 2012 г. начата инсулинотерапия. Течение гипотиреоза было суб- и декомпенсированным.

Сохранялся вторичный гипопаратиреоз: в 2019 г. паратгормон был 82,2 пг/мл (норма 15–65 пг/мл). Меньше нормы было содержание витамина D – 11,8 нг/мл (норма более 30 нг/мл), наблюдалась гипокальциемия.

Прогрессировала сердечная патология. В 2019 г. установлен диагноз: ИБС: диффузный кардиосклероз, НМК II, НТК II. Гипертоническая болезнь III ст., 2 ст., гипертензивное сердце, СН IIA, II ФК.

По данным УЗИ, периодически по годам выявляется умеренная спленомегалия, последний раз – в 2019 г.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По литературным данным, идиопатический МДС с дисплазией чаще встречается у взрослых старше 60 лет [2–6]. В нашем случае пациентка была моложе 30 лет. Ведущим в течение анемического синдрома был МДС однолинейный, который до пересмотра классификации трактовался как рефрактерная анемия (без наличия бластных клеток в ПК и увеличения их в КМ, без кольцевых сидеробластов). Для пациентов с неопределенным в силу технических причин кариотипом при выборе терапевтического режима рекомендуется принимать во внимание морфологический вариант МДС по классификации ВОЗ, количество бластных клеток в КМ и динамику их изменения, клеточность КМ и тяжесть цитопений [2]. По оценочным критериям в нашем случае МДС соответствовал низкому риску трансформации в острый лейкоз с выживаемостью более 9 лет [2, 26]. Продолжительность заболевания у пациентки длительная – 20 лет и более по настоящее время.

Особенностью морфологии клеток в костном мозге в нашем случае было, в отличие от идиопатического МДС, отсутствие эритрокариоцитов гигантских размеров, незрелых ядер в виде почкования, трилистников, остатков ядер в эритроцитах, гиперсегментации нейтрофилов. Дисплазия гранулоцитов выражалась, наоборот, в уменьшении количества сегментов в ядре клеток. Анемия преимущественно была гипохромной, отсутствовали ядродержащие предшественники эритроцитов, выраженные признаки мегалобластоидности клеток.

Из данных литературы, такие гематологические особенности связаны с недостаточностью гормонов щитовидной железы (ЩЖ). В частности, авторами подчеркивается, что гематологические сдвиги при субкомпенсированном гипотиреозе не просто имеют стойкий характер, но и усугубляются в случае длительного сохранения тиреоидной недостаточности. Негативная динамика показателей гемограммы и обмена железа при этом выражается в прогрессирующем уменьшении запасов

железа в организме и увеличении доли лиц с микро- и нормоцитарной анемией [17].

В структуре этиопатогенетических факторов анемии при гипотиреозе значительное место занимают дефицит железа и наличие аутоиммунной тиреоидной патологии [18, 27].

При любом варианте МДС уровень гемоглобина ниже 90 г/л для мужчин и 80 г/л для женщин является независимым фактором прогноза, связанным с высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Никакой конкретный уровень гемоглобина не может быть рекомендован в качестве порогового и определяющего показания к трансфузионной поддержке. Решение следует принимать на основании имеющихся у пациента симптомов и сопутствующих заболеваний [28]. В нашем случае при поступлении в стационар у пациентки были выражены гипоксические жалобы со стороны органов дыхания и сердца в виде одышки, загрудинных болей, что вместе с Hb 60 г/л требовало трансфузии донорских эритроцитов. Рассматривался вопрос о назначении кортикостероидов с учетом эпизодов гемолиза (повышение непрямого билирубина с незначительной нестойкой спленомегалией, ретикулоцитозом), встречающегося при МДС [2–5]. Однако по религиозным соображениям пациентка категорически отказалась от гемотрансфузий и приема кортикостероидов.

В целом анемия при гипотиреозе чаще всего возникает из-за уменьшения выработки эритропоэтина почками, дефицита железа, фолиевой кислоты, витамина B<sub>12</sub>, что обусловлено поражением органов желудочно-кишечного тракта [2, 24].

Препараты железа в таблетированных формах и витамин B<sub>12</sub> пациентка получала несколько предшествующих лет до развития МДС с положительным эффектом. В отличие от типичного для идиопатического МДС повышения сывороточного ферритина с необходимостью в ряде случаев проведения хелаторной терапии на фоне неэффективного гемопоэза и гемотрансфузий [29], в нашем случае, наоборот, ферритин и сатурация трансферрина (отношение сывороточного железа и величины ОЖСС) были снижены. На фоне имеющейся СН было показано введение парентеральных препаратов железа. Такая терапия проводилась при нарастании гипоксии и снижении Hb ниже 80 г/л 2–3 раза в год с положительным эффектом в сочетании с коррекцией гипотиреоза и приемом диуретиков. С другой стороны, в литературе рассматривается влияние железodefицитной анемии на функцию ЩЖ.

Механизм влияния железа на ЩЖ до сих пор неясен [30]. Железодефицитная анемия может нарушать метаболизм ЩЖ из-за пониженного транспорта кислорода [31]; может измениться контроль центральной нервной системы над метаболизмом ЩЖ [32]; возможно нарушение связывания ядерного трийодтиронина. В результате снижается сывороточная концентрация тироксина и трийодтиронина, уменьшается периферическое превращение одного в другое, снижается метаболизм последнего и может увеличиваться количество циркулирующего тиреотропного гормона гипофиза [33]. С этой точки зрения терапия препаратами железа у нашей пациентки, возможно, активизировала функцию ЩЖ при гипотиреозе.

В то же время назначение железа при субкомпенсированном гипотиреозе обеспечивает небольшой терапевтический эффект, который, однако, может быть потенцирован при присоединении тиреоидных гормонов [20].

Пациентам с МДС из группы низкого риска при эндогенном эритропоэзине <500 МЕ/мл и гемоглобине <100 г/л рекомендуется проведение терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами эритропоэтина в целях повышения показателей гемоглобина, снижения зависимости от трансфузий донорских эритроцитов [34].

В нашем случае снижение уровня эритропоэтина в крови пациентки было обусловлено и снижением функции ЩЖ, так как, по данным литературы, гормоны щитовидной железы активируют синтез эритропоэтина и стимулируют пролиферацию эритропоэтин-чувствительных клеток (особенно гормон Т4) [35]. Пациентка регулярно получала препараты эритропоэтина (Рекормон, Гемакс, Эпобиокрин и др.) в дозах 2–4 млн ЕД п/к 2–3 раза в неделю, что значительно меньше рекомендуемых, по социальным причинам.

По данным литературы, при МДС, с учетом показателей эндогенного ЭПО, частота ответа на монотерапию эритропоэтинами с 2 дозами донорских эритроцитов и при красном ростке в миелограмме более 10% составляет около 60% [36].

У нашей пациентки эритроидный росток был более 10%, и, хотя лечение ЭПО было значительно ниже рекомендуемых доз, наблюдался положительный и более стойкий эффект, по сравнению с терапией препаратами железа и витамина В<sub>12</sub> без ЭПО (Hb повышался до 100 г/л). Очевидно, развитие МДС с однолинейной дисплазией на фоне гипотиреоза предполагает назначение ЭПО с учетом зависимости синтеза последнего от гормонов ЩЖ. Замечено, что, несмотря на то что на фоне заместительной гормональной терапии при гипотиреозе имеет место стимуляция эритропоэза за счет нарастания продукции эритропоэтина, гематологические сдвиги после достижения эутиреоза не устраняются [18].

В определенной степени от уровня тиреоидных гормонов зависит и углеводный обмен. Снижение функции щитовидной железы может служить предпосылкой для развития сахарного диабета (СД) [37]. У нашей пациентки к симптоматике гипотиреоза и анемического синдрома присоединился сахарный диабет 2-го типа инсулинозависимый.

Синдром Рейно у нее развился до выявления последнего. Это может быть косвенным указанием на вовлечение в патологический процесс МДС соединительной ткани, развитие явления фиброза сосудистой стенки с очаговостью в КМ. От трепанобиопсии пациентка отказалась. В литературе имеются данные о случаях фиброза при МДС (РА), что может быть одной из причин угнетения эритропоэза [2].

При СД нередко развивается анемия хронических заболеваний (АХЗ) без состояния железодефицита на фоне нефропатии, сердечной недостаточности. В литературе имеются данные о повышении или нормальном уровне транспортного железа сыворотки при идиопатическом МДС с однолинейной дисплазией (РА). Данные изучения теста с <sup>59</sup>Fe указывают на сниженную утилизацию и избыточное накопление его в органах и тканях [7].

В нашем случае на фоне частых воспалительных процессов, связанных с СД, такой патогенез развития анемии был более вероятен. Однако, в отличие от идиопатического МДС, наблюдался стойкий железодефицит с необходимостью частого назначения препаратов железа. Патогенетические особенности состояния гипотиреоза и обмена железа, о которых говорилось выше [17, 30–32], оказались более значимыми в изменении известных патогенезов АХЗ и первичных МДС.

По литературным данным, длительность фазы гемодепрессии (без трансформации в ОЛ) при идиопатическом МДС колеблется от нескольких недель до 20 лет и более с периодами благополучного течения (3–5 лет) [7].

У нашей пациентки период гемодепрессии прогностически с низким риском трансформации в острый лейкемический процесс продолжается более 20 лет. Однако качество жизни ухудшилось в связи с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, костно-суставной систем, связанных с декомпенсированным гипотиреозом, сахарным диабетом, что увеличило риск смерти.

В литературе обращено внимание на коморбидные состояния у пациентов с МДС из группы низкого риска, которые влияют на прогноз, непосредственно увеличивая риск смерти, не связанной с трансформацией в ОЛ. Поэтому требуется учет факторов, обусловленных как заболеванием, так и самим пациентом, что значительно улучшает прогностическую значимость моделей развития и исхода заболевания, особенно в группах пациентов с МДС низкого риска [37].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез миелодиспластического синдрома, в частности вариант однолинейной дисплазии на фоне тяжелого гипотиреоза, не является единственным в развитии стойкой рефрактерной анемии и требует, помимо морфологических исследований, многопланового обследования функциональной активности ЩЖ, состояния железонасыщения, уровней витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, влияющих на гемопоэз. Учитывая нередкое присоединение сахарного диабета при заболеваниях ЩЖ с дополнительными патогенетическими механизмами развития анемии, необходимо в таких случаях контролировать показатели углеводного и липидного обмена для своевременной их коррекции.

Поставленные вопросы сочетания МДС и гипотиреоза до конца не изучены и требуют дальнейших исследований.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн – Песоцкая Л.А., Щукина Е.С., Опрятная Т.О.; сбор и анализ данных – Песоцкая Л.А., Щукина Е.С., Опрятная Т.О.; подготовка рукописи – Песоцкая Л.А., Щукина Е.С.; окончательное одобрение рукописи – Песоцкая Л.А.

**Authors' contribution:** concept and design – Pesotskaya L.A., Shchukina E.S., Opryatnaya T.O.; data collection and analysis – Pesotskaya L.A., Shchukina E.S., Opryatnaya T.O.; preparation of the manuscript – Pesotskaya L.A., Shchukina E.S.; final approval of the manuscript – Pesotskaya L.A.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. (2020) *Myelodysplastic Syndrome. Clinical Guidelines*.
2. Kokhno A.V. (2012) Myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. *Programmed treatment of blood diseases* (ed. Savchenko V.G.), pp. 83–150.
3. Garcia-Manero G. (2015) Myelodysplastic syndromes: Update on diagnosis, riskstratification and management. *Am J Hematol*, 90 (9):831–41.
4. Malcovati L. (2013) Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*, 122 (17):2943–64.
5. Greenberg P.L. (2011) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw*, Jan, 9 (1):30–56. doi: 10.6004/jnccn.2011.0005
6. Goldberg S.L. (2010) Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol*, 28 (17):2847–52.
7. *Bolezni/oppyholi...sindromy*. Available at: <http://www.LekMed.ru>.
8. (2020) *EUROLAB – diagnosis and treatment, description of the causes and symptoms of diseases. Myelodysplastic Syndrome*.
9. Romanova A.F. (ed.) (2006) *Clinical hematology*. Kiev: Medicine, 442 p.
10. *Myelodysplastic Syndromes*. Available at: <http://www.mma.ru>. ID36217.
11. Swerdlow S.H. (2008) *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. International Agency for Research on Cancer, 439 p.
12. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. (2017) *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th ed. Lyon: IARC, 585 p.
13. Valent P. (2017) Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget. Impact Journals, LLC*, no 8 (43).
14. Goasguen J.E. (2016) Quality control initiative on the evaluation of the dysmegakaryopoiesis in myeloid neoplasms: Difficulties in the assessment of dysplasia. *Leuk Res*, 45:75–81.
15. Gregg X.T., Reddy V., Prchal J.T. (2002) Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome. *Blood*, 100 (4):1493–95.
16. Greenberg P.L. (2012) Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 120 (12):2454–65.
17. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V. (2013) Hematological disorders in subclinical hypothyroidism and their dynamics during replacement therapy. *Clinical medicine*, 9:29–33.
18. Goncharova O.A. (2020) Associative relations between hypofunction of the thyroid gland of various origins and iron deficiency anemia. *Reproductive Endocrinology*, 51:60–3. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.51.60-62>
19. Bremner A.P., Feddema P., Joske D.J. (2012) Significant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*, Feb, 76 (2):304–11.
20. Omar S., Hadj Taeib S., Kanoun F. (2010) Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction. *Tunis Med*, 88 (11):783–8.
21. Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. (2015) European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*, 9:3:211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009
22. Shchekotova A.P. (2016) Diagnosis of Anemia. *Therapy*, 5:76–86.
23. Erdogan M., Kosenli A., Ganidagli S. (2012) Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J*, (59):213–20. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0096.
24. Dorgalaleh A. (2013) Effect of thyroid dysfunctions on blood cell count and red blood cell indice. *Iran J Pediatr Hematol Oncol*, 3 (2):73–7.
25. Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S., Petunina V.V. (2016) Injury of Various Organs and Body Systems During Hypothyroidism. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 4:40–4.
26. Malcovati L. (2011) Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*, 96 (10):1433–40.
27. Gromova O.A., Rakhteenko A.V., Gromova M.A. (2016) *Iron-deficiency anemia. Therapeutic Reference. Guidelines for medical appointments: a modern guide for practitioners* (ed. Martynov A.I.), vol. 3, Moscow: Bionics Media.
28. Hoeks M.P.A. (2017) Impact of red blood cell transfusion strategies in haemato-oncological patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*, 178 (1):137–51.
29. Zeidan A.M. (2015) Deferasirox therapy is associated with reduced mortality risk in a medicare population with myelodysplastic syndromes. *J Comp Eff Res Future Medicine Ltd*, 4 (4):327–40.
30. Ghiya R., Ahmad S. (2019) Severe Iron-Deficiency Anemia Leading to Hypothyroidism. *J. Endocr Soc*, 3 (suppl. 1). doi: 10.1210/ajs.2019-SUN-591
31. Ashart T.S., De Sanctis V., Yassin M. (2017) Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed*, 88.1:119–27. doi: 10.23750/abm.v88i1.6048
32. Moreno-Fernandez J., Diaz-Castro J., Alferes M.J.M., Lopez-Aliaga I. (2019) Iron Deficiency and Neuroendocrine Regulators of Basal Metabolism, Body Composition and Energy Expenditure in Rats. *Nutrients*, 11.3:E 631. doi: 10.3390/nu11030631
33. Shuxiang Li, Xin Gao, Yancai Wei. (2016) The relationship between iron deficiency and thyroid function in Chinese women during early pregnancy. *J Nutr Sci Vitaminol*, 62:397–401. doi: 10.3177/jnsv.62.397
34. Park S. (2019) Clinical effectiveness and safety of erythropoietin- stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol*, 184 (2):134–60.
35. Yakusheva E. The role of multiple disorders of hormonal regulation. Internet journal *Actual endocrinology* (electronic journal). Available at: <http://actendocrinology.ru>.
36. Park S. (2016) Efficacy and safety of darbepoetin alpha in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and metaanalysis. *Br J Haematol*, 174 (5):730–47.
37. Porta M. Della (2011) Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*, 96 (3): 441–9.

Подана/Submitted: 02.09.2021

Принята/Accepted: 10.09.2021

Контакты/Contacts: lpesotskaya23@gmail.com, shchukina.olena@gmail.com