

9. Kamakhina G.L. Flora and vegetation Central Kopetdag (the past, the present, the future). – Ashgabat, 2005. – 245 p. (in Russian)
10. The Red Data Book of Turkmenistan. Ed. 3rd. Vol. 1: Plants and Fungi. – Ashgabat: Ylym, 2011. – 288 p. (in Russian)
11. International Red List of Plants and animals (IUCN). – Gland (Switzerland), 2007. (in Russian)

12. Nikitin V.V., Geldihanov A.M. The Determinant of Plants of Turkmenistan. – Leningrad: Nauka, 1988. – 680 p. (in Russian)
13. Rahmanov O.H. New habitats of some rare plants of the Central Kopetdag // Problems of Desert Development. – Ashgabat, 2015. – №1-2. – P.52-54. (in Russian)
14. IUCN Red List of Threatened Plants. – Gland, Cambridge: IUCN – The World Conservation Union, 1998. – 862 p.

Информация об авторах:

Акмурадов Алламурад – преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики, внештатный главный фитотерапевт Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана, 744036, Туркменистан, г. Ашхабад, ул. Арчабил шаёлы, дом 18, тел. (99312) 489932, e-mail: gu28@mail.ru; Рахманов Ораздурды Худайназарович – начальник Ахалского отдела профилактики Центра особо опасных инфекции Государственный санитарный эпидемиологический службы МЗ и МП Туркменистана, 745205, Туркменистан, Ахалский вейляят, г. Анев, ул. Гурлушыкчы, дом 2, тел. (993) 65503122; Шайымов Бабагулы Керимович – к.б.н., преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики; Гочмурадов Мухамметнур Гурбанназарович – студент лечебного факультета Государственного медицинского университета Туркменистана.

Information About the Authors:

Akmuradov Allamurad – Teacher, Department of Biology and Genetics, the non-staff Principal Phytotherapist, Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan, 744036, Turkmenistan, Ashgabat, Archabil Str, Building 18, tel. (99312) 489932, e-mail: gu28@mail.ru; Rahmanov Orazdurdy Hudaynazarovich – Director, Akhal Branch of the Center for Prevention of Special Dangerous Infections, State Sanitary and Epidemiological Service, Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan, 745205, Turkmenistan, Ahchal velayat, Anev, Str. Gurlushcski, Building 2, tel. (993) 65503122; Shaiymov Babaguly Kerimovich – Teacher, PhD, Department of Biology and Genetics; Gochmuradov Muhammetnur Gurbannazarovich – Student, Turkmen State Medical University.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ФИЛИМОНОВА Е.С., ДЫХНО Ю.А., ХЛЕБНИКОВА Ф.Б. – 2016
УДК: 616.155-053.2

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ТРАНЗИТОРНОГО ЛЕЙКОЗА У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ДАУНА

Елена Сергеевна Филимонова¹, Юрий Александрович Дыхно², Фаина Борисовна Хлебникова²
(¹Филиал Сибирского Клинического Центра ФМБА России Клиническая больница № 42, г. Зеленогорск Красноярского края, гл. врач – А.В. Сапова; ²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов)

Резюме. Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) или транзиторный лейкоз/транзиторное миелопролиферативное расстройство относится к миелоидным пролиферация и наблюдается примерно у 5-10% новорожденных с синдромом Дауна (СД). У большинства детей заболевание не проявляется симптоматически, за исключением циркулирующих бластов в периферической крови, и самостоятельно разрешается без лечения в течение первых 3-6 месяцев жизни. В отдельных случаях происходит трансформация в острый лейкоз. Бласты при ТАМ обычно экспрессируют характерные мегакариобластные маркеры CD 41, CD 42b. К редким, но тяжелым осложнениям ТАМ относится печеночный фиброз, при этом ответственными за изменения в печени считаются тромбоцитарный фактор роста PDGF и трансформирующий фактор роста TGF- β 1. Признанной на сегодня считается теория развития ТАМ в фетальной печени и придается большое значение соматической мутации гена GATA1. Однако до конца не ясно, почему при ТАМ наступает спонтанная ремиссия без кого-либо лечения. В статье представлен клинический случай транзиторного лейкоза у ребенка с синдромом Дауна. Гематологические изменения появились в клиническом анализе крови в первые сутки после рождения.

Ключевые слова: транзиторный аномальный миелопоэз, транзиторный лейкоз, острый лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, синдром Дауна.

A CLINICAL CASE OF TRANSIENT LEUKEMIA IN A CHILD WITH DOWN SYNDROME

E.S. Filimonova¹, Yu.A. Dykhno², F.B. Khlebnikova²
(¹Siberian Branch of the Clinical Center of FMBA of Russia Clinical Hospital № 42, Zelenogorsk, Krasnoyarsk Territory; ²Krasnoyarsk State Medical University, Russia)

Summary. Transient abnormal myelopoiesis (TAM) or transient leukemia/ transient myeloproliferative disorder refers to myeloid proliferations of Down syndrome (DS). Its occurs in approximately 5-10% of newborns with DS. Most of infants are asymptomatic and only blast cells present with circulating. Usually TAM spontaneously resolves without therapy within 3-6 months after birth. TAM can rarely causes acute leukemia. The blast cells in TAM usually have characteristic of megakaryoblasts CD41 and CD42b. TAM can rarely cause liver fibrosis. Platelet-derived growth factor (PDGF) in combination with TGF- β 1 is responsible for hepatic fibrosis in such patients. The theory of the prenatal origin of TAM in the fetal liver is recognized and GATA1 mutations in-utero are responsible for infringement of megakaryocytic differentiation. It is currently unclear why

TAM spontaneously resolves without any therapy. The article presents a clinical case of transient leukemia in a child with Down syndrome.

Key words: transient abnormal myelopoiesis, transient leukemia, transient myeloproliferative disorder, acute leukemia, acute myeloid leukemia, acute megakaryoblastic leukemia, Down syndrome.

Онкогематологические заболевания детского возраста представляют собою актуальную проблему современного здравоохранения [1,2].

Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) [классификация ОМЛ, ВОЗ 2008] – клональное миелолипролиферативное заболевание, связанное с синдромом Дауна (СД), которое у большинства детей самостоятельно разрешается без лечения через 3-6 месяцев после рождения [3]. Однако в 20-30% случаев в течение 3-4 лет происходит трансформация в острый лейкоз (ОЛ), преимущественно, острый мегакариобластный лейкоз (ОМГЛ, М7), чему способствует появление дополнительных соматических мутаций в постнатальном периоде [5]. При этом сценарий развития ТАМ во многом зависит от гестационного возраста, исходного уровня лейкоцитов (мее или более 100 тыс.), активности печеночных ферментов и уровня билирубинемии [7].

Однако, в отдельных тяжелых случаях, ТАМ может протекать как ОЛ, с инфильтрацией тканей, приводя к смерти пациента вследствие тяжелой органной недостаточности. Одним из характерных грозных осложнений течения данного заболевания является развитие диффузного интралобулярного печеночного фиброза, приводящего к смерти пациента вследствие тяжелой печеночной недостаточности. Ответственными за данные изменения в печени являются тромбоцитарный фактор роста PDGF и трансформирующий фактор роста TGF- β 1, стимулирующие печеночные фибробласты [6]. Фиброз может затрагивать и другие паренхиматозные органы: легкие, почки, поджелудочную железу, в которых отмечается высокая экспрессия рецепторов к TGF- β 1 и PDGF.

Таким образом, несмотря на тот факт, что бласты при ТАМ имеют маркеры мегакариобластического ряда CD41 и CD 42b и по молекулярному профилю не отличаются от бластов при ОМГЛ М7 (бласты, при которых продуцируются ростовые факторы, стимулирующие трансформацию фибробластов в КМ, приводя к миелофиброзу), при ТАМ миелофиброз крайне редкое явление, тогда как печеночный фиброз весьма характерен и встречается примерно в 20% случаев [4]. Кроме того, в экспериментах было показано, что бласты при ТАМ (несмотря на их опухолевую природу) могут *in vitro* дифференцироваться до зрелых клеток различных линий, в том числе – мегакариоцитов, что совершенно необычно для ОМЛ [4].

В настоящее время признанной считается внутриутробная теория развития ТАМ с формированием мутантного клона в фетальной печени. Гепатоциты и стромальные клетки печени продуцируют большое количество различных ростовых факторов гемопоэза, среди которых особую роль отводят тромбопоэтину, который создает уникальную среду для развития опухолевой популяции. Одним из доказательств данной теории является факт нахождения бластов в более высоком проценте в периферической крови, по сравнению с их уровнем в костном мозге (КМ). Данная диспропорция совершенно не характерна для ОЛ, при котором поражение в КМ является первичным.

Кроме того, в развитии ТАМ существенная роль отводится внутриутробному появлению соматической мутации гена GATA1, расположенного на X-хромосоме и кодирующего одноименный фактор транскрипции, необходимый для нормального эритро- и мегакариопоэза. Результатом мутации является образование короткой изоформы этого белка GATA1s. Данная мутация была найдена исключительно при СД-ассоциированных случаях развития ОМГЛ или ТАМ в 85% и в 90% соответственно [5], что, несомненно, указывает на патогенетическую связь ТАМ с данной мутацией и с трисомией 21 хромосомы. Описанные в литературе редкие случаи развития ТАМ у пациентов без фенотипических признаков СД с мозаичной трисомией 21 хромосомы подтверждают связь данной генетической аномалии с транзиторным лейкозом [4].

В экспериментах было показано, что эмбриональные мегакариоциты избирательно чувствительны к GATA1s, отечая избыточной пролиферацией в фетальной печени. Все

мутации в мегакариоцитарном ростке при СД-заболеваниях являются результатом недостатка полной формы GATA1 при сохраняющейся GATA1s, которая менее активно воздействует на дифференцировку мегакариобластов, увеличивая содержание незрелых форм клеток в неонатальном периоде [4].

Выделяют несколько гипотез спонтанной ремиссии ТАМ. При переходе от печеночного гемопоэза к костномозговому бласты при ТАМ теряют необходимое для их роста микроокружение. Кроме того, считается, что в КМ есть неизвестные на сегодня факторы, сдерживающие рост бластных клеток (внешняя теория). С точки же зрения другой, т.н. внутренней теории, потенциальная возможность бластов при ТАМ дифференцироваться до зрелых клеток может способствовать ремиссии.

Таким образом, ТМП рассматривается на сегодня как особый вариант ОЛ фетального происхождения с самоограничивающимся ростом или как прелейкоз (указывая на его клональную природу) с возможностью в большинстве случаев к спонтанной регрессии [6].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больной К., родился 09.07.2014 г. рождения, срок гестации 38 нед. 6 дней. Анамнез жизни: ребенок от 3 беременности, 3 срочных родов. Оценка по шкале Ангар при рождении 8-9 баллов, масса при рождении низкая – 2680 г.

Мать 36 лет, в 1-ом триместре беременности была обследована на маркеры хромосомной патологии плода. Ожидаемый индивидуальный риск трисомии 21 хромосомы составил 1:23 (при базовом 1:188).

Со вторых суток у новорожденного стали отмечаться фенотипические признаки синдрома Дауна (СД): «плоское лицо», монголоидный разрез глаз, маленький нос, открытый рот, мышечная гипотония, гипорефлексия, низко расположенные ушные раковины, поперечная складка ладони.

Клинический анализ крови (09.07.2014): гемоглобин 236 г/л, эритроциты $6,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $60,2 \times 10^9/л$, тромбоциты $270 \times 10^9/л$, нормоциты 113 на 100 лейкоцитов. Истинный лейкоцитоз – $28,4 \times 10^9/л$, бласты – 34% (клетки крупного и среднего размера с округлым ядром, нежносетчатой структурой хроматина, 1-2 нечеткими нуклеолами; слабо базофильной цитоплазмой; п/я нейтрофилы – 7%; с/я нейтрофилы – 36%; эозинофилы – 1%; лимфоциты – 20%; моноциты – 2%.

Рентгенография лёгких (11.07.14): изменения отсутствуют. УЗИ органов брюшной полости: незначительная гепатомегалия с однородной эхоструктурой без очаговых изменений. Жёлчный пузырь не увеличен, почки без очаговых образований.

Предварительный диагноз: синдром лейкоза на фоне синдрома Дауна. ЗВУР 1 степени, нарушения моторного развития. С целью профилактики инфекционных осложнений назначена антибактериальная терапия. Рекомендован контроль гематологических показателей в динамике, симптоматическое лечение.

Клинический анализ крови (15.10.2014): гемоглобин 118 г/л, эритроциты $3,61 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,5 \times 10^9/л$, тромбоциты $220 \times 10^9/л$. СОЭ – 5 мм/час, п/я нейтрофилы – 1%; с/я нейтрофилы – 40%; эозинофилы – 2%; базофилы – 1%; лимфоциты – 44%; моноциты – 11%; плазматические клетки – 1%. Таким образом, в течение первых 3-х месяцев жизни гематологические показатели у ребенка нормализовались без специального лечения.

По поводу основного заболевания, нарушения моторного развития на фоне синдрома Дауна ребенок поставлен на диспансерное наблюдение, неоднократно находился на лечении в стационаре с положительной динамикой.

Клинический анализ крови (14.01.2015): гемоглобин 106 г/л, эритроциты $3,35 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,0 \times 10^9/л$, тромбоциты $110 \times 10^9/л$. Лейкоцитарная формула: п/я нейтрофилы – 1%; с/я нейтрофилы – 48%; эозинофилы – 1%; базофилы – 1%; лимфоциты – 44%; моноциты – 5%.

Клинический анализ крови (18.03.2016): гемоглобин 117 г/л, эритроциты $3,54 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $3,6 \times 10^9/л$, тромбоциты по Фонио $92 \times 10^9/л$. Лейкоцитарная формула: п/я нейтрофилы

– 1%; с/я нейтрофилы – 42%; эозинофилы – 2%; лимфоциты – 47%; моноциты – 8%.

Таким образом, представлен случай транзиторного миелолипролиферативного расстройства на фоне синдрома Дауна, гематологические признаки которого обнаружены сразу после рождения ребенка по данным клинического анализа крови. Спустя 3 месяца после рождения гематологические показатели нормализовались. Однако с марта 2016 г. (1 год и 7 мес.) у ребенка наметилась тенденция к снижению тромбоцитов, что требует дальнейшего динамического наблюдения и обследования, учитывая факт повышенного риска развития лейкоза у детей с синдромом Дауна на фоне транзиторного миелолипролиферативного заболевания в течение 3–4 лет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.01.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомелля М.В., Филиппов Е.С. Гематология детского возраста в практике педиатра: Учебное пособие для врачей. – Иркутск, 2013. – 132 с.
2. Гомелля М.В., Филиппов Е.С. Детская гематоонкология в практике участкового педиатра. – Иркутск, 2009.
3. Меткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. – М.: Практическая медицина, 2009. – 384 с.
4. Miyauchi J. Spontaneous Remission of Transient Leukemia in Down Syndrome: Extrinsic or Intrinsic Mechanism? // J Leuk (Los Angel). – 2014. – Vol. 2. – P.149. – doi: 10.4172/2329-6917.1000149.
5. Robert B. Lorschbach Megakaryoblastic disorders in children American Society for Clinical Pathology // Am J Clin Pathol. –

2004. – Vol. 122 (Suppl 1). – S33-S46.

6. Roy M. Transient myeloproliferative disorder and hepatic failure in a newborn with Down syndrome // Medical Practice and Review. – 2011. – Vol. 2. №3. – S29-S32.

7. Taga T., Saito A.M., Kudo K., et al. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome // Blood. 2012. – Vol. 120. №9. – P 1810-1815. – doi: 10.1182/blood-2012-03-414755.

8. Verschuur A.C. Acute megakaryoblastic leukemia Department of Pediatric Oncology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Emma Childrens' Hospital AMC, Amsterdam, The Netherlands // Orphanet Encyclopedia, 2004. – S1-S5.

REFERENCES

1. Gomellya M.V., Filippov E.S. Hematology childhood in pediatric practice: A manual for physicians. – Irkutsk, 2013. – 132 p. (in Russian)
2. Gomellya M.V., Filippov E.S. Children in the hematology practice district pediatrician. – Irkutsk, 2009. (in Russian)
3. Metkevich G.L., Mayakova S.A. Leukemia in children. – Moscow: Practical Medicine, 2009. – 384 p. (in Russian)
4. Miyauchi J. Spontaneous Remission of Transient Leukemia in Down Syndrome: Extrinsic or Intrinsic Mechanism? // J Leuk (Los Angel). – 2014. – Vol. 2. – P.149. – doi: 10.4172/2329-6917.1000149.
5. Robert B. Lorschbach Megakaryoblastic disorders in children American Society for Clinical Pathology // Am J Clin Pathol. –

2004. – Vol. 122 (Suppl 1). – S33-S46.

6. Roy M. Transient myeloproliferative disorder and hepatic failure in a newborn with Down syndrome // Medical Practice and Review. – 2011. – Vol. 2. №3. – S29-S32.

7. Taga T., Saito A.M., Kudo K., et al. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome // Blood. 2012. – Vol. 120. №9. – P 1810-1815. – doi: 10.1182/blood-2012-03-414755.

8. Verschuur A.C. Acute megakaryoblastic leukemia Department of Pediatric Oncology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Emma Childrens' Hospital AMC, Amsterdam, The Netherlands // Orphanet Encyclopedia, 2004. – S1-S5.

Информация об авторах:

Филимонова Елена Сергеевна – заведующий клинико-диагностической лабораторией филиала ФГБУЗ Сибирского Клинического Центра ФМБА России Клиническая больница № 42, г. Зеленогорск Красноярского края, 663690, Красноярский край, г. Зеленогорск, ул. Комсомольская, д. 23Г, тел 8 (39169) 91596, e-mail: filimonova_es@skc-fmba.ru; Дыхно Юрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1а, тел. (391) 2224026, e-mail: dykhno_yury@mail.ru; Хлебникова Фаина Борисовна – ассистент кафедры клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, e-mail: faina@mail.ru.

Information About the Authors:

Filimonova Elena S. – Head of clinical diagnostic laboratory of the Siberian branch of FGBUZ Clinical Center FMBA Russia Clinical Hospital № 42, Zelenogorsk, Krasnoyarsk Territory, 663690, Krasnoyarsk, Zelenogorsk, Komsomolskaya str., 23 G, ph. (39169) 91596, e-mail: filimonova_es@skc-fmba.ru; Dykhno Yuri A. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor of clinical oncology and radiotherapy course on KrasGMU them. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyaka str., 1a, tel. (391) 2224026, e-mail: dykhno_yury@mail.ru; Khlebnikova Faina B. – Assistant of the Department of Clinical Oncology and radiotherapy course on KrasGMU them. prof. VF Voyno-Yasenetsky, e-mail: faina@mail.ru.

© БЫКОВ Ю.Н., ВАСИЛЬЕВ Ю.Н., ПАНАСЮК О.П., ЯНГУТОВА А.Ч. – 2016
УДК: 612.81:611-018.8-616.833.58

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСТРОФИЧЕСКОЙ МИОТОНИИ РОССОЛИМО-ШТЕЙНЕРТА-КУРШМАНА

Юрий Николаевич Быков, Юрий Николаевич Васильев,
Ольга Павловна Панасюк, Аюна Чингисовна Янгутова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков)