

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-31-38



Особенности диагностики острого мегакариобластного лейкоза у ребенка с синдромом Дауна

Н.К. Гуськова¹, О.Н. Селютина¹, И.Б. Лысенко¹, Ю.Ю. Козель¹, О.В. Козюк¹, В.В. Дмитриева¹,
М.А. Бараненкова², А.С. Ноздричева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037
Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, 29

Контакты: Наилия Катифовна Гуськова guskova.nailya@mail.ru

Приводим описание сложного пути диагностики острого мегакариобластного лейкоза, отягощенного множественной сопутствующей патологией, у ребенка с синдромом Дауна. В данном случае ключевую роль в постановке диагноза сыграла комплексная оценка клинических данных, результатов автоматического общеклинического анализа крови с детальной интерпретацией всего спектра параметров, а также морфологических и иммунофенотипических исследований костного мозга с применением расширенной панели моноклональных антител.

Ключевые слова: синдром Дауна, острый миелоидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, морфологическое исследование костного мозга, проточная цитофлуориметрия

Для цитирования: Гуськова Н.К., Селютина О.Н., Лысенко И.Б. и др. Особенности диагностики острого мегакариобластного лейкоза у ребенка с синдромом Дауна. Онкогематология 2023;18(1):31–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-31-38

Features of acute megakaryoblastic leukemia diagnosis in a child with Down syndrome

N.K. Guskova¹, O.N. Selyutina¹, I.B. Lysenko¹, Yu. Yu. Kozel¹, O.V. Kozyuk¹, V.V. Dmitrieva¹, M.A. Baranenkova²,
A.S. Nozdricheva¹

¹National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia;

²Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

Contacts: Nailiya Katifovna Guskova guskova.nailya@mail.ru

We present a description of the difficulties in diagnosing acute megakaryoblastic leukemia in a child with Down syndrome aggravated by multiple comorbidities. In this case, a comprehensive assessment of clinical data, the results of an automatic complete blood count with a detailed interpretation of the entire range of parameters, as well as morphological and immunophenotypic bone marrow examination using an extended panel of monoclonal antibodies played a key role in the diagnosis.

Keywords: Down syndrome, acute myeloid leukemia, acute megakaryoblastic leukemia, morphological examination of the bone marrow, flow cytometry

For citation: Guskova N.K., Selyutina O.N., Lysenko I.B. et al. Features of acute megakaryoblastic leukemia diagnosis in a child with Down syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):31–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-31-38

Введение

Дети с синдромом Дауна (СД) имеют более высокий риск развития острого лейкоза в сравнении с общей популяцией, при этом с наибольшей частотой встречается острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ), отличающийся от спорадического молекулярным

профилем и клиническим течением [1, 2]. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. среди миелоидных пролифераций выделен отдельный подтип ОМКЛ, ассоциированный с СД, — СД-ОМКЛ [3]. ОМКЛ (М7-вариант) — один из самых редких видов острого миелоидного лейкоза

(ОМЛ) в соответствии с FAB-классификацией острых лейкозов, созданной гематологами Франции, Америки и Британии [4, 5], включающий 4–15 % всех детских ОМЛ и около 1 % всех ОМЛ у взрослых [6].

У детей с СД манифестация лейкемии приходится в первые 5 лет жизни с преобладанием подтипа ОМКЛ до 3 лет и острого лимфобластного лейкоза в старшей возрастной группе [7, 8]. Патоморфологическая особенность ОМКЛ — избыточная пролиферация мегакариобластов и мегакариоцитов в сочетании с острым реактивным миелофиброзом в костном мозге [9]. Дифференциальную диагностику ОМКЛ проводят с острым лимфобластным лейкозом, хроническим миелоидным лейкозом, миелодиспластическим синдромом, метастазами солидных опухолей в костном мозге и др. [10].

Представляем описание сложного пути диагностики ОМКЛ, отягощенного множественной сопутствующей патологией, у ребенка с СД.

Клинический случай

Пациентка К., 2017 года рождения (4 года), 12.03.2021 поступила в отделение детской онкологии НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) с диагнозом острого лейкоза неуточненного типа, анемией II степени тяжести. Жалобы: общая слабость, вялость, снижение аппетита, повышение температуры до 39 °С. Сопутствующие заболевания: СД, врожденный порок сердца, желудочно-пищеводный рефлюкс, трахеобронхит, уплотнение почечных синусов с двух сторон, синдром мышечной гипотонии, косоглазие, двусторонний венозный тромбоз подвздошно-бедренного сегмента, гипотиреоз, дисплазия соединительной ткани, органическое поражение центральной нервной системы, задержка физического и психомоторного развития.

По данным объективного осмотра общее состояние тяжелое, что обусловлено основным заболеванием, а также интоксикационным, анемическим, тромбоцитопеническим синдромами. Фенотип соответствует диагнозу СД. Температура тела 38,1 °С. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, с единичными элементами геморрагической сыпи. Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Язык влажный, увеличен в размере, чистый, вкусовые сосочки хорошо выражены. Зев не гиперемирован. Миндалины значительно выступают из-за небных дужек, без налетов и казеозных масс в лакунах. В легких дыхание пуэрильное, выслушиваются проводные хрипы, одышки нет. Носовое дыхание затруднено, обильное слизистое отделяемое из носа. Частота дыхания 26 в минуту. Частота сердечных сокращений 102 в минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные, систолический шум. Артериальное давление 101/56 мм рт. ст. Живот увеличен в размере, мягкий, при пальпации безболезненный. При глубокой пальпации патологические образования не определяются. Печень выступает на 1,0 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание самостоятельное, не затруднено, диурез адекватный.

Пациентка 03.03.2021 была обследована по месту жительства, выявлены анемия, бластные клетки в общем анализе крови (ОАК), повышение уровня С-реактивного белка до 285,4 мг/л.

Пациентка 05.03.2021 была госпитализирована в отделение детской онкологии и гематологии с химиотерапией Областной детской клинической больницы (Ростов-на-Дону). Результат ОАК: уровни лейкоцитов $3,8 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 82 г/л, эритроцитов $2,94 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов $289 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов 65 мм/ч, бластные клетки не обнаружены. В лейкоцитарной формуле лимфоцитоз (56,0 %), моноцитоз (17,0 %), единичные незрелые гранулоциты, нейтропения. Миелограмма (от 10.03.2021): костный мозг скудный, полиморфный по составу. Преобладают лимфоциты (43,6 %) и зрелые гранулоциты. Эритроидный росток резко сужен. Обнаружены бластные клетки (7,6 %), сходные с миелобластами ОМКЛ. Цитохимические реакции в бластных клетках на пероксидазу и липиды отрицательные. При выполнении PAS-реакции наблюдается отложение гранул на фоне диффузной окраски цитоплазмы клеток. При иммунофенотипировании костного мозга (10.03.2021) выявлены бластные клетки (38,6 %) с фенотипом CD33-/CD13-/MPO-/CD41a+/CD117-/GlyA+/CD61+, наиболее вероятен ОМКЛ.

Ликворограмма (от 10.03.2021): уровни белка 0,17 г/л, глюкозы 2,8 ммоль/л, хлоридов 127,2 ммоль/л, цитоз $0,6 \times 10^6/\text{л}$.

Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства (от 10.03.2021): печень не увеличена, контуры ровные, четкие, правая доля 9,4 см, левая доля 5,0 см; экоструктура паренхимы диффузно-неоднородная, изохогенной плотности; в левой доле печени гиперэхогенное образование с нечетким контуром, размером $1,1 \times 1,1$ см; сосудистый рисунок без особенностей, воротная вена 8 мм, не расширена. Размер селезенки $6,9 \times 2,4$ см (не увеличена), структура паренхимы однородная, без очаговых изменений. Заключение: диффузные изменения паренхимы печени, образование левой доли (гемангиома).

Результат компьютерной томографии головного мозга (от 11.03.2021): признаки наружного субдурального скопления ликвора хронической субдуральной гематомы/гигромы в лобно-теменной доле левой гемисферы головного мозга, энцефалопатии с явлениями атрофического процесса.

Пациентке 10.03.2021 была выполнена пункция костного мозга из гребня подвздошной кости слева, образец направлен в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва) для иммунофенотипического, морфологического и цитогенетического исследований. По результатам иммунофенотипирования (от 11.03.2021) в образце выявляется популяция опухолевых клеток с aberrантным иммунофенотипом CD2+/CD7+/CD33+/CD45+/CD117+ в количестве 3,0 %. Миелограмма (от 12.03.2021): пунктат беден миелокариоцитами,

в составе преобладают зрелые лимфоидные клетки. Мегакариоцитарный росток представлен скоплениями тромбоцитов и голыми ядрами микроформ мегакариоцитов. Остальные ростки костно-мозгового кроветворения сужены. Обнаружено 3,0 % недифференцированных бластных клеток. Данные цитогенетического исследования (от 17.03.2021): методом флуоресцентной гибридизации *in situ* определяется по 3 сигнала от регионов 7q22 и 7q31, что позволяет предположить наличие кло-на с изохромосомой 7q.

В отделении детской онкологии НМИЦ онкологии пациентке был выполнен в динамике ОАК (Sysmex XE 2100, Япония); 24.03.2021 — морфологическое исследование аспирата костного мозга из гребня подвздошной кости справа (программно-аппаратный комплекс Bio Vision, Micros, Австрия); 29.03.2024 — повторная пункция костного мозга для морфологического исследования и иммунофенотипирования методом 10-цветной проточной цитофлуориметрии (Navios 10/3, Beckman Coulter, США). Исследование первичного иммунофенотипа бластных клеток выполнено с использованием моноклональных антител, меченных различными флуорохромами: CD2 PC5, CD3 ECD (PC7), CD4 FITC, CD5 FITC, CD7 PE, CD8 ECD, CD10 PE, CD13 PC5, CD14 FITC, CD15 FITC, CD16 PE, CD19 ECD (PC7), CD20 FITC, CD22 PE, CD34 ECD, CD33 APC (PC7), CD36 PC5, CD38 FITC, CD41 FITC, CD45 PB, CD56 PC7, CD64 PE, CD79a PE, CD117 PE, HLA-DR PE, MPO FITC, CD235a PE. Оценка результатов проведена с применением программного обеспечения Kaluza v.2.1 (Beckman Coulter, США). Популяцию бластных клеток выделяли на точечных графиках по экспрессии CD45 и значениям параметров бокового светорассеяния (SSC). Определение уровня экспрессии CD45 проводили в соответствии со Стандартом российско-белорусской коопе-

ративной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей [11]. Экспрессию антигенов оценивали по критериям Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias, EGIL), согласно которым популяция бластных клеток считается положительной, если доля позитивных клеток для внутриклеточных и мембранных маркеров выше 10 и 20 % соответственно [12].

Результат ОАК: уровни лейкоцитов $2,39 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $3,07 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 87 г/л, тромбоцитов $23,0 \times 10^9/\text{л}$, средний объем эритроцитов 87,6 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 28,3 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 323 г/л, также отмечается нарушение количественных соотношений отдельных видов лейкоцитов: значительный лимфоцитоз (70,7 %), моноцитоз (14,6 %) на фоне выраженной относительной и абсолютной нейтропении (13,9 % и $0,33 \times 10^9/\text{л}$ соответственно) (рис. 1, а). Полученные нами данные, в частности лейкопения, анемия, тромбоцитопения, лимфоцитоз, моноцитоз, отмеченные также в Областной детской клинической больнице, нуждались в детальном анализе скетогрaмм и проведении микроскопического исследования мазков крови.

Так, популяция лимфоцитов на скетогрaмме неоднородна, представлена зрелыми и активированными формами (рис. 1, б).

Обращало внимание изменение области расположения лимфоидной популяции относительно осей объем/светорассеяние и области локализации нормальных клеточных аналогов. Более плотная клеточная совокупность из малых лимфоцитов визуализируется в нижней области скетогрaммы, менее плотная и вытянутая, состоящая из более крупных активированных форм лимфоцитов, —

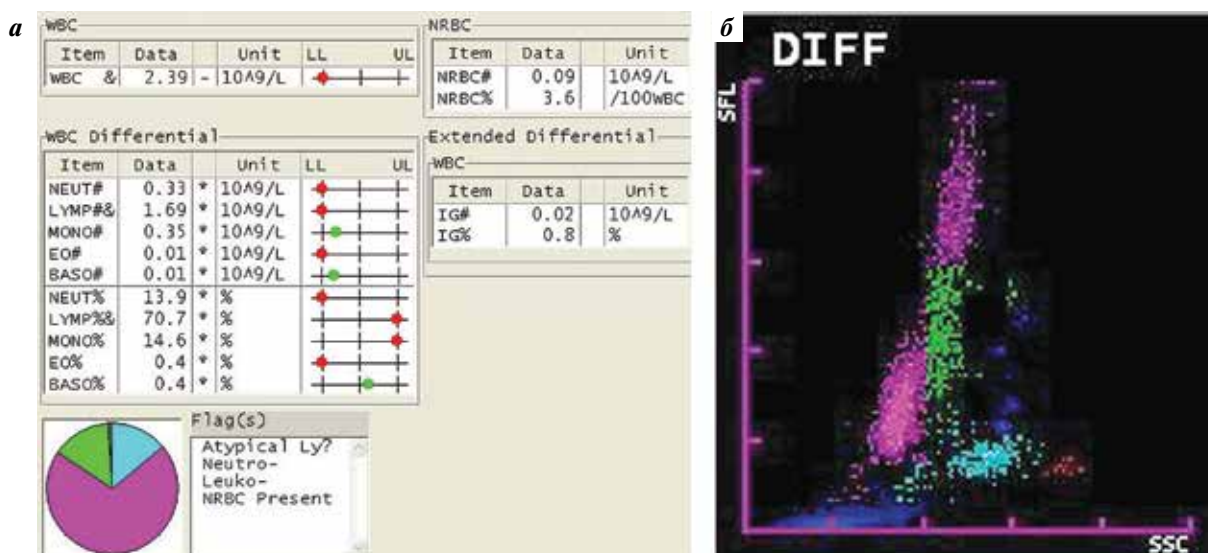


Рис. 1. Показатели лейкоцитарного звена крови пациентки К. при поступлении 24.03.2021 (Sysmex XE 2100, Япония): а — лейкоцитарный профиль, круговая диаграмма; б — скетогрaмма распределения лейкоцитов. По оси ординат — объем клеток, по оси абсцисс — светорассеяние; розовый цвет — лимфоциты, зеленый — моноциты, бирюзовый — нейтрофилы

Fig. 1. Blood leukocyte parameters of patient K. at admission 24.03.2021 (Sysmex XE 2100, Japan): а — leukocyte profile, pie chart; б — leukocyte distribution sketogram. Along the ordinate axis — cell volume, along the abscissa axis — light scattering; pink color — lymphocytes, green — monocytes, turquoise — neutrophils

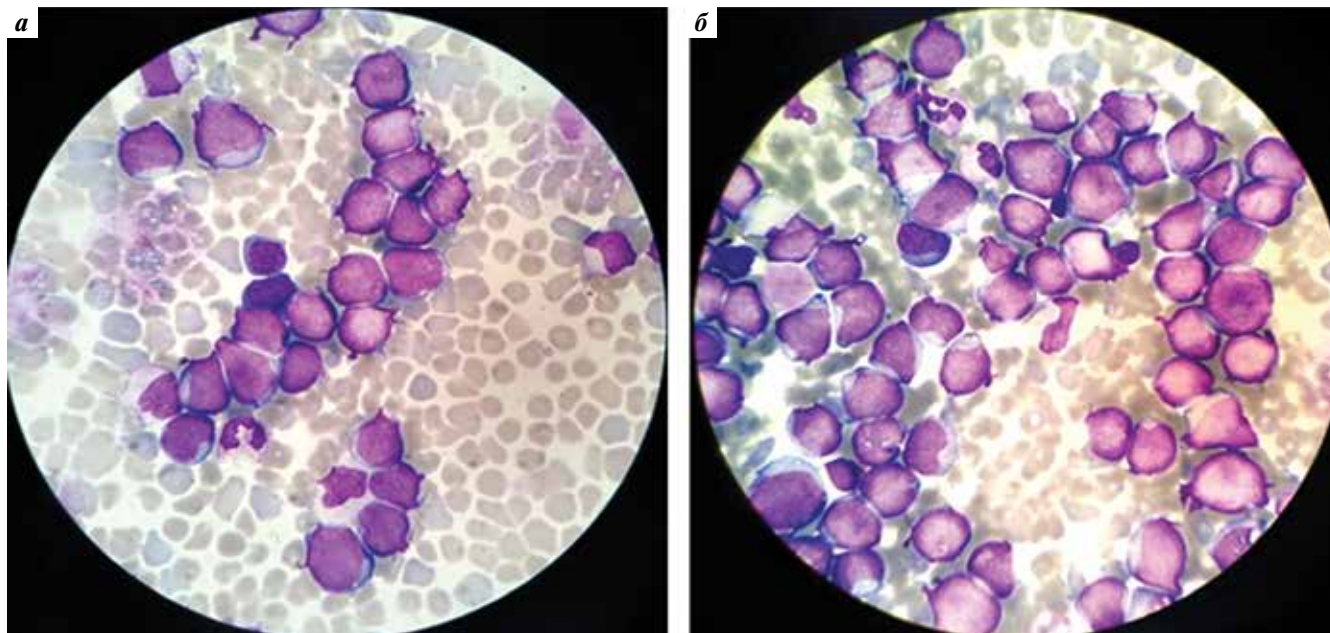


Рис. 2. Костный мозг пациентки К. Блстные клетки ($\times 1000$): а — при поступлении 24.03.2021; б — 29.03.2021
Fig. 2. Bone marrow of patient K. Blast cells ($\times 1000$): а — upon admission 24.03.2021; б — in a week 29.03.2021

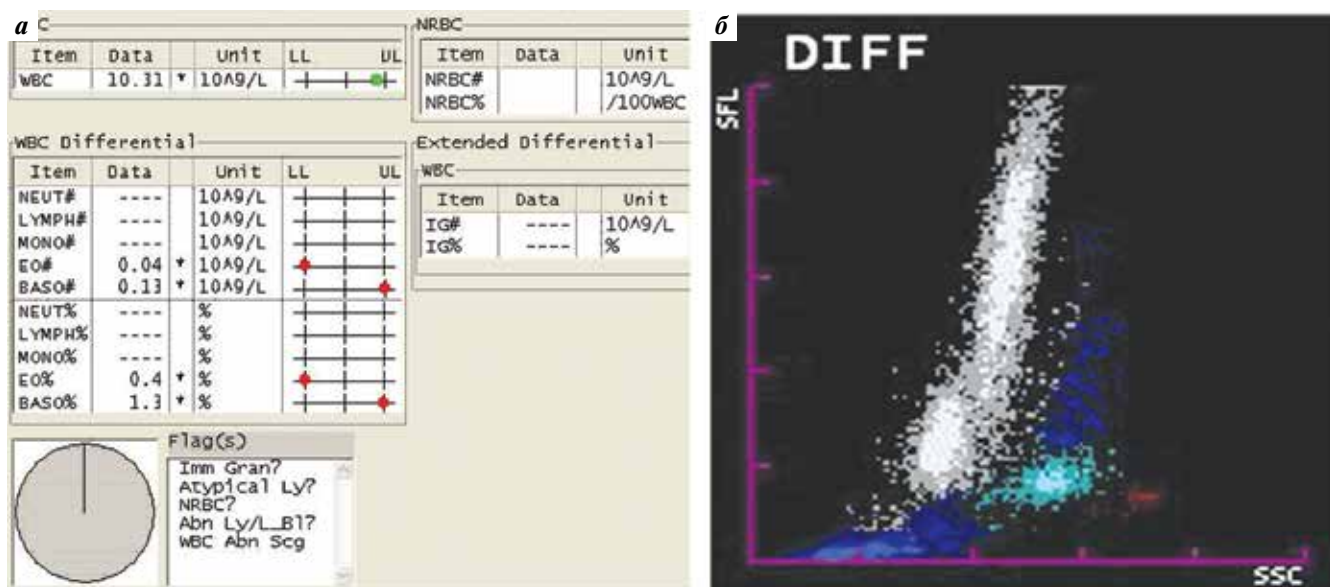


Рис. 3. Показатели лейкоцитарного звена крови пациентки К. 29.03.2021 (Sysmex XE 2100, Япония): а — лейкоцитарный профиль, круговая диаграмма; б — скетогрмма распределения лейкоцитов. По оси ординат — объем клеток, по оси абсцисс — светорассеяние; серый цвет — область лимфоцитов, моноцитов и молодых гранулоцитов, бирюзовый — нейтрофилы

Fig. 3. Blood leukocyte parameters of patient K. in a week 29.03.2021 (Sysmex XE 2100, Japan): а — leukocyte profile, pie chart; б — leukocyte distribution sketogram. Along the ordinate axis — cell volume, along the abscissa axis — light scattering; gray color — area of lymphocytes, monocytes and young granulocytes, turquoise — neutrophils

в направлении к верхней области скетогрммы и вправо. Отмечено также заметное расширение зоны расположения моноцитоподобной популяции. При микроскопическом исследовании мазков крови количество лимфоцитов составляло 68 %, моноцитов — всего 4 %, но обнаружены бластные клетки (11 %), что объясняло увеличение числа моноцитов по данным ОАК и скетогрммы. Наличие бластных клеток позволило заподозрить у пациентки острый лейкоз.

В костном мозге на фоне пониженной клеточности отмечалась выраженная инфильтрация бластными клетками (31,2 %). Гранулоцитарный росток кроветворения сужен, нейтрофильный ряд составляет 15,8 %. Эритропоэз редуцирован до 5,4 %. Увеличено число лимфоцитов (43,0 %). Мегакарициты не обнаружены (рис. 2, см. таблицу).

Данных о хроническом миелоидном лейкозе и миелодиспластическом синдроме не получено. Морфологические

Миелограмма пациентки К. в динамике

Myelogram of patient K. in dynamics

Показатель Parameter	Норма у детей 3–6 лет* The norm in children 3–6 years old*	Результат Result	
		24.03.2021	29.03.2021
Бластные клетки, % Blast cells, %	0–2,0	31,2	56,8
Миелобласты, % Myeloblasts, %	0,8–5,0	0	0
Нейтрофильные гранулоциты, %: Neutrophilic granulocytes, %:			
промиелоциты promyelocytes	0,8–5,8	0	0
миелоциты myelocytes	3,4–12,0	4,2	1,8
метамиелоциты metamyelocytes	4,6–12,8	0	0,8
палочкоядерные band neutrophils	11,0–33,0	1,0	6,4
сегментоядерные segmented neutrophils	6,4–17,6	10,6	4,6
Сумма клеток нейтрофильного ряда Total amount of neutrophilic cells	35,8–67,8	15,8	13,6
Эозинофильные гранулоциты, % Eosinophilic granulocytes, %	1,61–12,6	0	0,8
Базофильные гранулоциты, % Basophilic granulocytes, %	0–1,2	0	0
Моноциты, % Monocytes, %	0–7,8	4,0	0,4

изменения костного мозга характерны для острого лейкоза. Объективную оценку тяжести состояния пациентки и комплекса выявленных нарушений осложняли наличие сопутствующих заболеваний, а также проведение исследований в разных образцах в разное время. Так, анализ результатов исследований костного мозга из разных учреждений свидетельствовал о неоднозначности и противоречивости данных в оценке уровня бластных клеток как в крови, так и в костном мозге, и степени выраженности панцитопении. В связи с этим в целях уточнения диагноза 29.03.2021 больной были повторно выполнены ОАК, морфологическое и иммунофенотипическое исследование костного мозга.

По результатам повторного ОАК установлены существенные количественные и качественные изменения состава крови, касающиеся в большей степени лейкоцитарного звена. Уровень лейкоцитов стал нарастать до $10,0 \times 10^9/\text{л}$ и более чем в 3 раза превышал данные

Лимфоциты, % Lymphocytes, %	11,8–33,4	43,0	19,0
Плазматические клетки, % Plasma cells, %	0–1,2	0	0
Ретикулярные клетки, % Reticular cells, %	0–2,0	0	0
Мегакариоциты, % Megakaryocytes, %	0–1,0	0	2,0
Эритробласты и пронормо- бласты, % Erythroblasts and pronormoblasts, %	0,2–1,2	0,2	0,2
Нормобласты, %: Normoblasts, %:			
базофильные basophilic	0,4–2,8	0,6	0,2
полихромато- фильные polychromatophilic	6,6–23,0	1,6	3,0
оксифильные orthochromatic	0,2–3,0	3,0	4,0
Сумма клеток эритроидного ряда Total amount of erythroid cells	9,8–26,0	5,4	7,4
Миелокариоциты, тыс. в 1 мкл, $\times 10^9/\text{л}$ Number of myelo- karyocytes, thousands in 1 $\mu\text{л}$, $\times 10^9/\text{л}$	75–477	7,9	6,5
Мегакариоциты, в 1 мкл $\times 10^6/\text{л}$ Megakaryocytes, in 1 $\mu\text{л}$, $\times 10^6/\text{л}$	43–235	0	0

*Д.Г. Паписова, 1974 г. [13].

*D.G. Papisova, 1974 [13].

при госпитализации. Отмечено увеличение степени выраженности анемического синдрома и тромбоцитопении. Обращало внимание, что в отчете автоматического исследования крови на данном этапе дифференцировка лейкоцитов на субпопуляции отсутствовала. В системе флагов появились сообщения, указывающие на аномалии лейкоцитов (рис. 3, а). На скеттограмме области распределения лимфоцитов, моноцитов и молодых гранулоцитов объединены и выделены серым цветом (рис. 3, б).

При микроскопическом исследовании мазков крови выявлено значительное увеличение числа морфологически неоднородных бластных клеток: содержание бластных клеток 52 %, миелоцитов 4 %, метамиелоцитов 1 %, палочкоядерных нейтрофилов 5 %, сегментоядерных нейтрофилов 4 %, базофилов 1 %, моноцитов 3 %, лимфоцитов 30 %.

Морфологические изменения костного мозга, как и ранее, характеризовались резким снижением общего

числа миелокариоцитов вследствие сужения всех ростков кроветворения: эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного (см. таблицу, рис. 2, б). Отмечалось существенное увеличение содержания бластных клеток до 55,8 %, лежащих разрозненно и группами. Бластные клетки характеризовались высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, округлым или с неровным контуром ядром, базофильной цитоплазмой, реже отмечались цитоплазматические выпячивания, наличие в цитоплазме азурофильной зернистости. Значительная степень панцитопении, быстрое нарастание содержания бластных клеток с преобладанием их числа в костном мозге, а также их морфологические характеристики указывали на М7-вариант ОМЛ.

С учетом того что у пациентки ранее не выявлена экспрессия целого ряда миелоидных маркеров в одном исследовании (Областная детская клиническая больница) и отсутствуют данные о ключевых для ОМКЛ мар-

керах в другом (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), затрудняющих постановку диагноза, нами выполнено иммунофенотипирование костного мозга с использованием максимально расширенной панели моноклональных антител. В исследованном образце выявлена популяция бластных клеток миелоидной направленности с иммунофенотипом: $CD45^{+}/CD117^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}/CD34^{-}/CD38^{+}/CD7^{+}/CD2^{+}/CD4^{+}/CD15^{-}/CD14^{-}/HLA-DR^{-}/CD41dim^{+}/CD36^{+}/CD64^{-}/CD235a^{+}/intraMPO^{-}/intraCD3^{-}/intraCD79a^{-}$, которая составила 59,3 % от всех ядросодержащих клеток. Результаты количественного анализа содержания клеток, экспрессирующих каждый конкретный антиген, а также иммунофенотипические характеристики бластных клеток, согласно экспрессии кластеров дифференцировки, были не столь однозначны, тем более что систематизированных данных об иммунофенотипе опухолевых клеток при ОМКЛ нет.

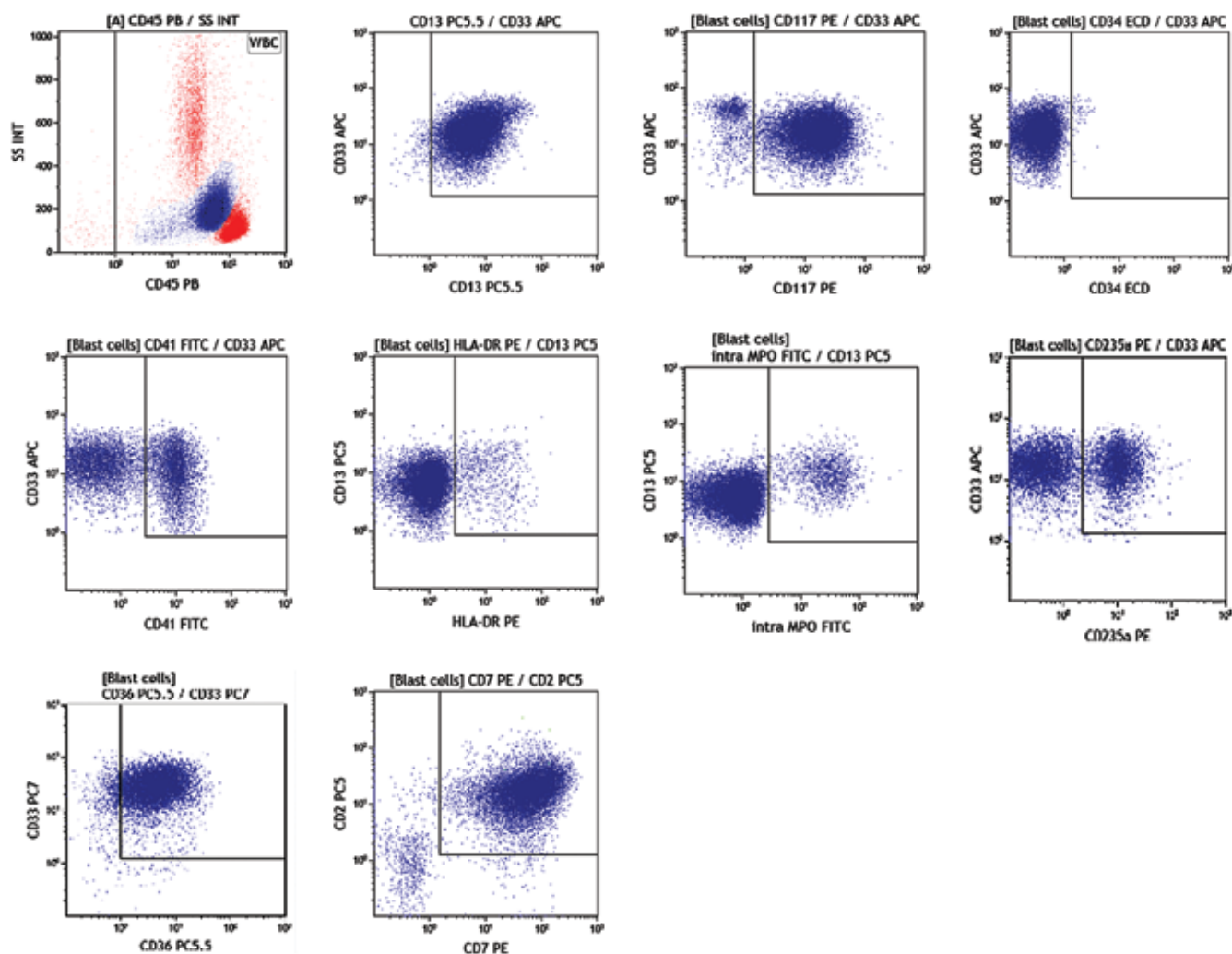


Рис. 4. Скетограммы, полученные в результате иммунофенотипирования на проточном цитофлуориметре Navios 10/3 (Beckman Coulter, США) бластных клеток костного мозга пациентки К. (29.03.2021). Популяция бластных клеток выделена синим цветом, остальные клетки костного мозга — красным

Fig. 4. Sketograms obtained as a result of immunophenotyping on a Navios 10/3 flow cytometer (Beckman Coulter, USA) of bone marrow blast cells of patient K. (29.03.2021). The population of blast cells is highlighted in blue, the rest of the bone marrow cells in red

По результатам большинства исследований ключевым отличием данного варианта от других типов ОМЛ является экспрессия (мембранная и внутриклеточная) тромбоцитарных гликопротеинов CD41 и CD61 [12, 14]. Кроме этого, по данным ВОЗ, главный признак мегакариоцитарной природы опухолевых клеток — экспрессия одного или нескольких тромбоцитарных гликопротеинов (CD41, CD61, CD42b) наряду с экспрессией миелоидных (CD13, CD33) и эритроидных (CD36, GlyA) маркеров. Маркеры HLA-DR и CD34 при этом чаще отрицательны. Гранулоцитарные и лимфоидные маркеры также отрицательны, однако достаточно часто встречается аберрантная экспрессия CD7 [3]. Информация об экспрессии маркера CD45 при СД-ОМЛ в классификации ВОЗ 2017 г. не отражена, однако есть данные, согласно которым бластные клетки при СД-ОМЛ CD45-положительны [15, 16]. Кроме того, в работе М.Ю. Алексенко и соавт. показано, что при ОМЛ в группе с CD45-положительными бластными клетками у пациентов с трисомией 21 обнаружена более низкая экспрессия мегакариоцитарных маркеров CD61, CD41 и маркера CD2, а также более высокий процент экспрессии CD7, CD13 и CD33, чем без трисомии 21 [16].

Согласно полученным нами результатам иммунофенотипирования, с учетом данных литературы профиль экспрессии бластными клетками тромбоцитарного гликопротеина CD41, миелоидных маркеров CD13, CD33, общелейкоцитарного антигена CD45, Т-клеточных маркеров CD7 и CD2, эритроидных маркеров CD36 и гликофо-

рина А (GlyA или CD235a), а также отсутствие экспрессии CD34 и HLA-DR указывали на ОМЛ. Особенностью данного случая было расположение опухолевой популяции в зоне моноцитов по шкале CD45/SSC, что не характерно для М7-варианта ОМЛ и согласуется с моноцитозом по данным ОАК (рис. 4).

Таким образом, по совокупности клинических данных и результатов всех проведенных нами исследований пациентке установлен диагноз: ОМЛ, М7-иммуновариант. Полученные данные были подтверждены результатами повторных исследований, проведенных 31.03.2021 в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При иммунофенотипировании костного мозга иммунофенотип опухолевой популяции CD2⁺/CD7⁺/CD13⁺/CD33⁺/CD38⁺/CD45⁺/CD99⁺, что соответствует ОМЛ с коэкспрессией CD2, CD7. При цитохимическом исследовании морфоцитохимические характеристики бластных клеток не позволяют исключить их мегакариоцитарную природу.

Заключение

Ключевую роль в постановке диагноза ОМЛ у ребенка с СД с множественной сопутствующей патологией сыграла комплексная оценка клинических данных, результатов автоматического общеклинического анализа крови с детальной интерпретацией всего спектра параметров, а также морфологических и иммунофенотипических исследований костного мозга с применением расширенной панели моноклональных антител.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lorsbach R.B. Megakaryoblastic disorders in children. *Am J Clin Pathol* 2004;122(Suppl 1):S33–46. DOI: 10.1309/Y57UGTE36PGQ2NV6
- Etiology of Acute Leukemias in Children. Ed.: J.M. Mejía-Aranguré. Springer International Publishing Switzerland, 2016.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 2008.
- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103(3):460–2. DOI: 10.7326/0003-4819-103-3-460
- Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262
- Gruber T.A., Downing J.R. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Blood* 2016;126(8):943–9. DOI: 10.1182/blood-2015-05-567859
- Roy A., Roberts I., Norton A., Vyas P. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukaemogenesis. *Br J Haematol* 2009;147(1):3–12. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07789.x
- Семенова Н.А. Особенности онкологических заболеваний у детей с синдромом Дауна. Синдром Дауна. XXI век 2013;(2):11. Semenova N.A. Features of oncological diseases in children with Down syndrome. *Sindrom Dauna. XXI vek = Down Syndrome. XXI Century* 2013;(2):11. (In Russ.).
- Окорочков А.Н. Лимфомы (лимфоцитомы) и лимфосаркомы. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 4. Диагностика болезней крови. М.: Медицинская литература, 2001. 512 с. Okorokov A.N. Lymphomas (lymphocytomas) and lymphosarcomas. *Diagnostics of diseases of internal organs. Vol. 4. Diagnostics of blood diseases.* Moscow: Meditsinskaya literatura, 2001. 512 p. (In Russ.).
- Verschuur A.C. Acute megakaryoblastic. *Orphanet Encyclopedia*, 2004. S–S5.
- Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В. и др. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. *Онкогематология* 2018;13(1):73–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-73-82 Novikova I.A., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V. et al. Russian-belarusian multicenter group standard guidelines for childhood acute lymphoblastic leukemia flow cytometric diagnostics. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):73–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-73-82
- Bene M., Castoldi G., Knapp W. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9(10):1783–6.
- Паписова Д.Г. Морфологические и цитохимические исследования клеток крови и костного мозга у здоровых детей и при острых лейкозах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1974. Papisova D.G. Morphological and cytochemical studies of blood cells and bone marrow in healthy children and in acute leukemia. *Dis. ... candidate of medical sciences.* Leningrad, 1974. (In Russ.).

14. Илларионова О.И., Горчакова М.В., Русанова Е.Б. и др. Конспект клинической цитометрии: острый мегакариобластный лейкоз. Клиническая лабораторная диагностика 2015;60(7):42–8. Illarionova O.I., Gorchakova M.V., Rusanova E.B. et al. Summary of clinical cytometry: acute megakaryoblastic leukemia. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2015;60(7):42–8. (In Russ.).
15. Karandikar N.J., Aquino D.B., McKenna R.W., Kroft S.H. Transient myeloproliferative disorder and acute myeloid leukemia in Down syndrome. An immunophenotypic analysis. Am J Clin Pathol 2001;116(2):204–10. DOI: 10.1309/XREF-C9T2-6U0A-4EDT
16. Алексенко М.Ю., Илларионова О.И., Вержбицкая Т.Ю. и др. Иммунофенотипическая характеристика острого мегакариобластного лейкоза у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019;18(3):35–40. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-35-40 Alexenko M.Yu., Illarionova O.I., Verzhbitskaya N.Yu. et al. Immunophenotypic characterization of acute megakaryoblastic leukaemia in children. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2019;18(3):35–40. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-35-40

Вклад авторов

Н.К. Гуськова: разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, систематизация и анализ полученных данных, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи;
 О.Н. Селютина: выполнение лабораторных исследований, систематизация и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование статьи;
 И.Б. Лысенко: консультация по клиническому случаю, интерпретация и анализ данных, редактирование статьи;
 Ю.Ю. Козель, О.В. Козюк, В.В. Дмитриева: ведение пациента в клинике, описание клинического случая, интерпретация и анализ данных;
 М.А. Баранenkova: анализ данных, редактирование статьи, перевод на английский язык;
 А.С. Ноздричева: сбор и обработка материала.

Authors' contributions

N.K. Guskova: study design development, laboratory research, systematization and analysis of the obtained data, article writing, final article approval;
 O.N. Selyutina: laboratory research, systematization and analysis of the obtained data, review of publications on the article topic, article writing, article editing;
 I.B. Lysenko: consultation on a clinical case, data interpretation and analysis, article editing;
 Yu.Yu. Kozel, O.V. Kozyuk, V.V. Dmitrieva: patient management in the clinic, description of a clinical case, data interpretation and analysis;
 M.A. Baranenkova: data analysis, article editing, translation into English;
 A.S. Nozdricheva: collection and processing of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.К. Гуськова / N.K. Guskova: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>
 О.Н. Селютина / O.N. Selyutina: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>
 И.Б. Лысенко / I.B. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>
 Ю.Ю. Козель / Yu.Yu. Kozel: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>
 О.В. Козюк / O.V. Kozyuk: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>
 В.В. Дмитриева / V.V. Dmitrieva: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>
 А.С. Ноздричева / A.S. Nozdricheva: <https://orcid.org/0000-0003-3336-9202>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.