

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ И ЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИДЕРОБЛАСТНЫХ АНЕМИЙ

Двирный В.Н.* , Кохно А.В., Чулкова А.А., Наумова И.Н., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Нарушение утилизации железа эритрокариоцитами с отложением гранул гемосидерина в виде кольца является патогномоничным признаком сидеробластных анемий. Неотъемлемой частью диагностики этого вида анемий является цитоморфологический анализ аспирата костного мозга с проведением цитохимической реакции на кольцевые сидеробласты.

Цель — представить методы цитологической и цитохимической диагностики сидеробластных анемий.

Основные сведения. Патогномоничный признак сидеробластных анемий — наличие кольцевых сидеробластов в костном мозге. Кольцевыми сидеробластами считают эритрокариоциты с гранулами внутримитохондриального железа, располагающимися вокруг ядра. Выявить кольцевые сидеробласты возможно только при цитохимической диагностике, которая проводится лишь в половине лабораторий, осуществляющих диагностику заболеваний гематологического профиля в Российской Федерации. Представлен алгоритм лабораторной диагностики сидеробластных анемий в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Ключевые слова: сидеробластные анемии, миелодиспластические синдромы, кольцевые сидеробласты, миелодиспластические синдромы / миелопролиферативные новообразования, тромбоцитоз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Двирный В.Н., Кохно А.В., Чулкова А.А., Наумова И.Н., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н. Цитологическая и цитохимическая диагностика сидеробластных анемий. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):80–88. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-80-88>

CYTOLOGICAL AND CYTOCHEMICAL DIAGNOSIS OF SIDEROBLASTIC ANEMIA

Dvirnyk V.N.*; Kohno A.V., Chulkova A.A., Naumova I.N., Lazareva O.V., Parovichnikova E.N.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Disruption of iron utilization by erythrocytes with deposition of hemosiderin granules in the form of a ring is a pathognomonic sign of sideroblastic anemia. An integral part of the diagnosis of this type of anemia is the cytomorphological analysis of bone marrow aspirate with a cytochemical reaction to ring sideroblasts.

Aim — to present current methods of cytological and cytochemical diagnosis of sideroblastic anemia.

Main findings. A pathognomonic sign of sideroblastic anemia is the presence of ring sideroblasts in the bone marrow. Ring sideroblasts are considered to be erythrocytes with granules of intramitochondrial iron located around the nucleus. It is only possible to diagnose ring sideroblasts using special cytochemical diagnostics, but this is carried out only in half of the laboratories that diagnose hematological diseases in the Russian Federation. The algorithm of laboratory diagnostics of sideroblastic anemia in the National Medical Research Center for Hematology is presented.

Keywords: sideroblastic anemia, myelodysplastic syndromes, myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasms, ring sideroblasts, thrombocytosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Dvirnyk V.N., Kohno A.V., Chulkova A.A., Naumova I.N., Lazareva O.V., Parovichnikova E.N. Cytological and cytochemical diagnosis of sideroblastic anemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):80–88 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-80-88>

Введение

В рамках выездных мероприятий, осуществляемых ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 г., проведена оценка возможностей лабораторной службы в «якорных» (прикрепленных) медицинских организациях (МО) Российской Федерации, оказывающих медицинскую помощь по профилю «гематология» в 88 субъектах Российской Федерации (исключая город федерального значения Москву). Были проанализированы виды и количество проводимых в лабораториях цитохимических реакций при исследовании костного мозга больных с подозрением на острый лейкоз и миелодиспластический синдром (МДС). Цитохимические реакции на кольцевые сидеробласты выполняли только в 38 (45,2 %) медицинских организациях, при этом в 9 из них, согласно отчетам лабораторий, указали на отсутствие или проведение ежегодно единичных исследований на наличие кольцевых сидеробластов. Причиной такого малого количества проведенных цитохимических реакций являлось отсутствие запросов от гематологов. В связи

с этим представляется актуальным представить опыт лабораторной диагностики сидеробластных анемий в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Цель настоящей статьи: представить методы цитологической и цитохимической диагностики сидеробластных анемий.

Характеристика сидеробластных анемий

Сидеробластные анемии — это гетерогенная группа заболеваний, отличительной особенностью которых является нарушение утилизации железа эритрокариотами и его накопление в митохондриях с образованием кольцевых сидеробластов. Кольцевые сидеробласты представляют собой эритрокариоты с перинуклеарно расположенными гранулами негемоглобинового железа. Выделяют врожденные и приобретенные сидеробластные анемии [1, 2].

Врожденные сидеробластные анемии развиваются в результате возникновения мутаций в генах,

участвующих в синтезе гемоглобина, и обычно диагностируются в детском возрасте. В зависимости от типа генетической мутации выделяют X-сцепленную (с мутацией гена *ALAS2*, с мутацией гена *ABCB7* (анемия с атаксией)), аутосомно-рецессивную (с мутацией гена *SLC25A38*, с мутацией гена *WFS* (синдром Вольфрама), с мутацией гена *GLRX5*, с мутацией гена *SLC19A2* (тиамин-зависимая мегалобластная анемия — синдром Роджерса)), спорадическую сидеробластную анемию, митохондриальную цитопатию (синдром Пирсона). Врожденные сидеробластные анемию, как правило, являются микроцитарными гипохромными [1, 3, 4].

Приобретенные сидеробластные анемию подразделяют на клональные и неклональные. Неклональные (вторичные) сидеробластные анемию возникают в результате избыточного транспорта железа к эритрокариоцитам (гемолиз, частые трансфузии донорских эритроцитов) либо при нарушении биосинтеза гемоглобина, вызванном токсическими воздействиями (отравление свинцом, алкоголизм), лекарственными препаратами (изониазид, пиразинамид, линезолид, азотиоприн, левомицетин, хлорамфеникол), алиментарными факторами (дефицит пиридоксина, меди, избыток цинка). Сидеробластной анемией могут также сопровождаться аутоиммунные и онкологические заболевания. Неклональная сидеробластная анемия носит обратимый характер [1, 2, 4–8].

Появление кольцевых сидеробластов как одного из признаков клонального кроветворения описано при МДС, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразованиях (МДС/МПН), миелоэритроидных новообразованиях (МПН), острых миелоидных лейкозах, апластической анемии. Увеличение количества кольцевых сидеробластов имеет диагностическое значение при верификации МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС) и МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПН-КС-Т). Чаще они возникают у лиц пожилого возраста, могут быть диагностированы как *de novo*, так и в результате предшествующей лучевой и/или химиотерапии [2, 4, 9, 10].

Дифференциальную диагностику различных форм сидеробластных анемий проводят с учетом клинической картины, возраста больного, лабораторных данных, включающих в себя клинический анализ крови с ретикулоцитарным профилем, показатели обмена железа, цитологическое и цитохимическое исследования пунктата костного мозга, молекулярно-генетические и цитогенетические исследования [2].

Впервые в 1867 г. немецкий патолог Max Perls применил метод выявления солей окиси железа в гистологических срезах при нарушениях пигментного обмена. Позднее, в 40-х годах XX века, Н. Grüneberg [11] с помощью реакции Перлса продемонстрировал наличие гранул железа в эритроцитах и эритрокариоцитах периферической крови мышей, затем в крови

взрослых людей. В 1953 г. A.S. Douglas и J.V. Dacie [12] обнаружили сидеробласты в костном мозге человека. В настоящее время эту реакцию активно применяют для идентификации соединений трехвалентного железа в клетках (цитохимия) и срезах органов и тканей (гистохимия) [2, 13].

Диагностика сидеробластной анемии базируется на цитохимическом выявлении в костном мозге кольцевых сидеробластов с помощью реакции Перлса. Настоящая статья посвящена цитологической и цитохимической диагностике сидеробластных анемий, прежде всего МДС с кольцевыми сидеробластами и МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом, для которых наличие кольцевых сидеробластов в костном мозге является определяющим патогномоничным признаком.

МДС с кольцевыми сидеробластами

Согласно классификации ВОЗ 2017 г. [14], МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС) представляет собой вариант МДС, для которого характерна цитопения, дисплазия и наличие ≥ 15 % кольцевых сидеробластов (≥ 5 % при выявлении мутации в гене *SF3B1*). При этом доля бластных клеток не превышает 5 % в костном мозге и 1 % в периферической крови, и они не содержат палочек Ауэра. Для верификации диагноза необходимо исключить МДС с изолированной *del(5q)*, а также вторичные причины морфологических изменений в костном мозге и образования кольцевых сидеробластов.

В зависимости от количества ростков кроветворения с признаками дисплазии классификация ВОЗ [14] выделяет 2 варианта МДС-КС: с линейной дисплазией (МДС-КС-ЛД) и с мультилинейной дисплазией (МДС-КС-МД). МДС-КС-ЛД составляет 3–10 % всех случаев МДС, характеризуется анемией, обычно макроцитарной, или бичитопенией и дисплазией только в эритроидном ростке. МДС-КС-МД составляет около 13 % всех случаев МДС, для нее характерна двухростковая цитопения или панцитопения и дисплазия в двух или трех ростках кроветворения. Наличие линейной или мультилинейной дисплазии не оказывает влияния на общую выживаемость и частоту прогрессии заболевания [14–16].

Наличие мутации в гене *SF3B1* ассоциируется с образованием кольцевых сидеробластов с положительной прогностической значимостью 97,7 %, а аллельная нагрузка мутантного гена ассоциируется с их количеством [17]. Частота выявления мутации в гене *SF3B1* при МДС-КС-ЛД составляет 70–90 %, в то время как при МДС-КС-МД — 30–70 % [15, 17].

Большая часть случаев МДС-КС относится к группе низкого риска с частотой трансформации в острый лейкоз около 2 % для МДС-КС-ЛД и около 8 % — для МДС-КС-МД [4, 14].

В новой классификации ВОЗ 2022 г. [18] среди МДС также выделен вариант с кольцевыми сидеробластами.

МДС с низким количеством бластных клеток и мутацией в гене *SF3B1* (МДС-*SF3B1*) характеризуется наличием $\geq 5\%$ кольцевых сидеробластов и мутацией в гене *SF3B1*. В случаях отсутствия мутации в гене *SF3B1* либо при невозможности проведения молекулярно-генетического исследования обнаружение $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов, $< 5\%$ бластных клеток в костном мозге и $< 2\%$ в периферической крови позволяет диагностировать МДС с низким количеством бластных клеток и кольцевыми сидеробластами.

МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом

МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом характеризуется анемией, дисплазией эритроидного ростка, наличием тромбоцитоза ($\geq 450 \times 10^9/\text{л}$) и $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов, а также пролиферацией крупных атипичных мегакариоцитов. Бластные клетки при МДС/МПН-КС-Т составляют $< 5\%$ в костном мозге и $< 1\%$ в периферической крови [14]. Для МДС/МПН-КС-Т характерно обнаружение мутации в гене *SF3B1* в 60–90 % случаев, а также мутации *JAK2 V617F* в 50–70 % случаев. К критериям исключения диагноза относят такие цитогенетические аномалии, как *t(3;3)(q21.3;q26.2)*, *inv(3)(q21.3;q26.2)*, изолированная *del(5q)*, *BCR/ABL1*. При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить эссенциальную тромбоцитемию [4, 14]. МДС/МПН-КС-Т относится к группе низкого риска и имеет более высокую выживаемость по сравнению с МДС-КС-ЛД. Частота трансформации в острый лейкоз аналогична таковой при МДС-КС-ЛД и составляет около 2 % [14, 19].

Классификация ВОЗ 2022 г. [18] выделяет МДС/МПН с мутацией в гене *SF3B1* и тромбоцитозом (МДС/МПН-*SF3B1*-Т), для которого характерно одновременное выявление мутации в гене *SF3B1* и мутации *JAK2 V617F*, либо, при отсутствии этих мутаций, — одновременное выявление других биологически похожих мутаций в генах сплайсинга РНК (*SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *PRPF8*) и генах киназ сигнальных путей (*FLT3*, *NRAS*, *KRAS*). При невозможности проведения молекулярно-генетического исследования обнаружение $\geq 15\%$ кольцевых сидеробластов, $< 5\%$ бластных клеток в костном мозге и $< 1\%$ в периферической крови в совокупности с персистирующим тромбоцитозом позволяет диагностировать МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом [18, 20–22].

Цитоморфологическая диагностика клональных сидеробластных анемий

Исследование костного мозга необходимо выполнять у больных с неясным диагнозом — при длительных анемиях и цитопениях, рефрактерных к лечению. Помимо подсчета кроветворных клеток, цитологическое исследование препаратов костного мозга при подо-

зрении на клональную сидеробластную анемию включает в себя оценку наличия признаков дисплазии и их выраженности в эритроидном, гранулоцитарном и мегакариоцитарном ростках кроветворения. Для этого производят анализ 100 эритрокариоцитов, 100 гранулоцитов и не менее 30 мегакариоцитов.

Морфологические изменения, характеризующие диспластическую форму клетки, описаны для каждого ростка кроветворения. Признаки дизэритропоэза включают в себя двух- и многоядерные формы эритрокариоцитов, фрагментацию ядра, неровный контур ядерной мембраны (наличие щелей, разрывов, зазоров), кариорексис, выраженный мегалобластоидный оттенок, межъядерные мостики, нарушение гемоглобинизации, базофильные включения в цитоплазме (тельца Жолли, базофильная пунктация), диссоциацию созревания ядра и цитоплазмы, вакуолизацию цитоплазмы. Эритрокариоциты с цитоплазматическими мостиками не учитывают при оценке дизэритропоэза, но описывают в комментариях.

К признакам дисгранулоцитопоза относят псевдопельгеризацию и гиперсегментацию ядер нейтрофилов, гипогрануляцию/агрануляцию и гипергрануляцию цитоплазмы незрелых и зрелых гранулоцитов. Клетки с вакуолизацией цитоплазмы, а также анизоцитоз клеток в подсчет не включают, однако они должны быть описаны в заключении.

К мегакариоцитам с признаками дисплазии относят одноядерные, двухъядерные и многоядерные, формы нормального размера, микроформы (одноядерные и двухъядерные), клетки с фрагментацией ядра. Признаками дисмегакариоцитопоза не являются гиперлобуляция и гиполобуляция ядер, а также гигантизм мегакариоцитов и явление эмпериполеза.

Для констатации наличия дисплазии в каком-либо ростке кроветворения необходимо выявить в нем не менее 10 % диспластичных клеток. С учетом количества диспластичных форм для каждого ростка кроветворения необходимо отмечать степень выраженности дисплазии: незначительная (10–29 %), умеренная (30–49 %), выраженная ($\geq 50\%$).

Цитохимическая диагностика сидеробластных анемий

Визуализация сидеробластов возможна только на цитологических препаратах костного мозга; в гистологических срезах эритрокариоциты теряют железо в процессе приготовления препарата [14]. Цитохимическая реакция на сидеробласты должна проводиться после подсчета миелограммы, который позволит судить о клеточности костного мозга и ширине эритроидного ростка. При редукции эритроидного ростка и/или низкой клеточности пунктата целесообразно окрашивать и оценивать два препарата костного мозга. При сужении эритроидного ростка менее 10 % проведение исследования нецелесообразно.

Классификация сидеробластов

Сидеробластами называют эритрокариоциты, содержащие в цитоплазме гранулы негемоглобинового железа в форме ферритина. В норме количество сидеробластов в костном мозге составляет $23,7 \pm 2,4$ %, кольцевые сидеробласты отсутствуют. В соответствии с рекомендациями международной рабочей группы по морфологии МДС [16] сидеробласты классифицируют на сидеробласты I, II и III типа (рис. 1, 2):

- сидеробласты I типа — эритрокариоциты, содержащие <5 гранул в цитоплазме;

- сидеробласты II типа — эритрокариоциты, содержащие ≥ 5 гранул неперинуклеарного распределения;
- сидеробласты III типа (кольцевые сидеробласты) — эритрокариоциты, содержащие ≥ 5 гранул перинуклеарного распределения, занимающих не менее $1/3$ окружности ядра.

Методика цитохимической реакции на сидеробласты

Существует несколько основных качественных реакций для выявления трехвалентного железа: реакция

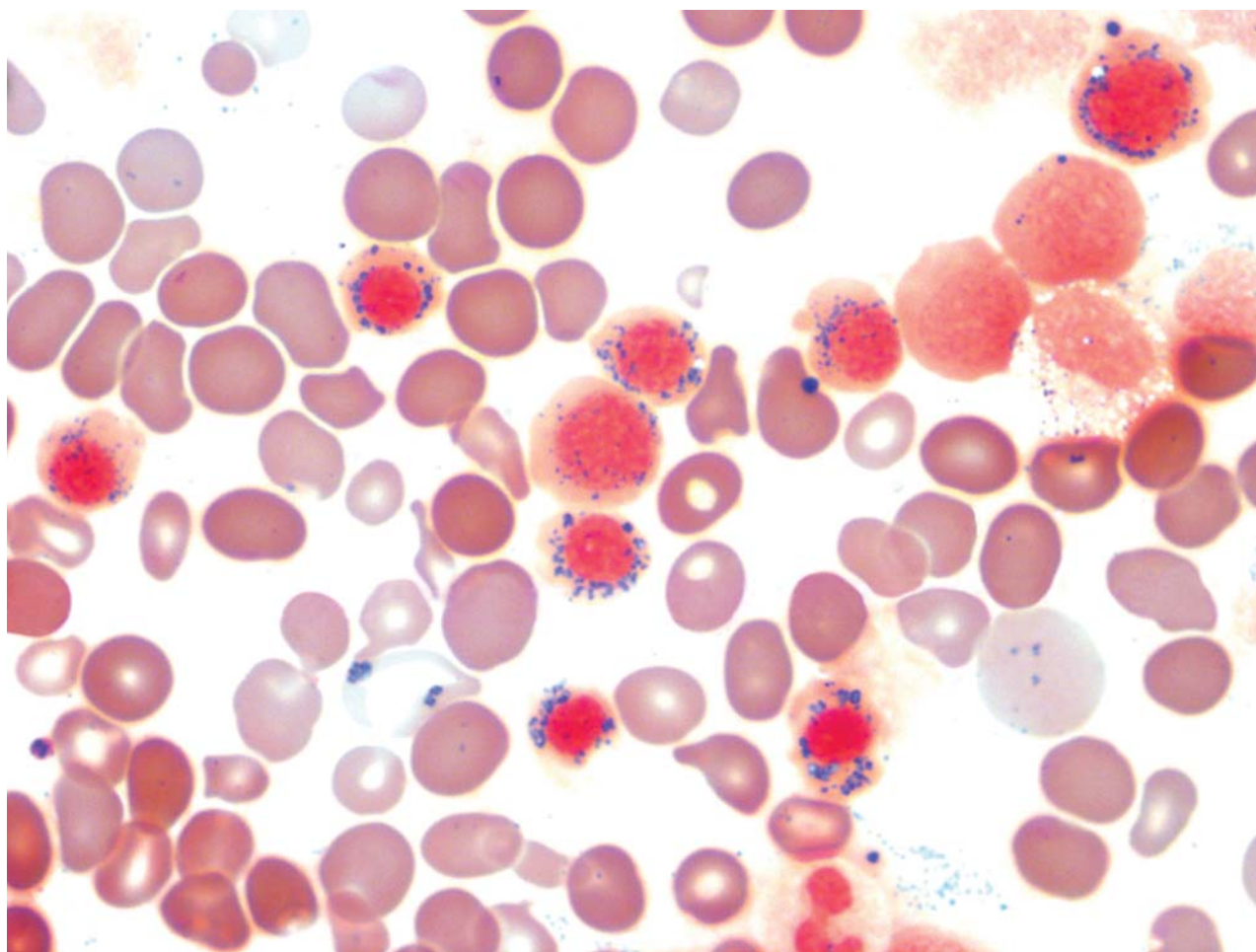


Рисунок 1. Кольцевые сидеробласты при цитохимическом исследовании аспирата костного мозга у больного МДС с кольцевыми сидеробластами
Figure 1. Ring sideroblasts in cytochemistry of bone marrow aspirate in patients with MDS with ring sideroblasts

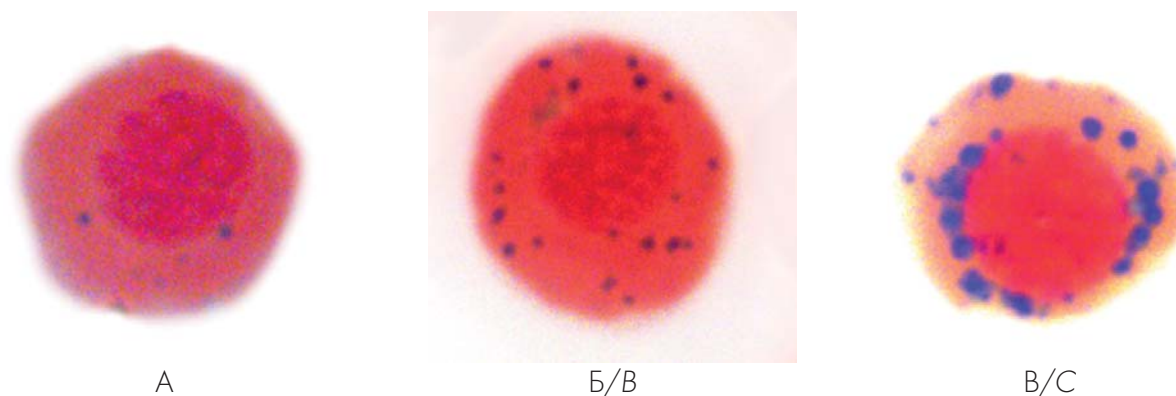
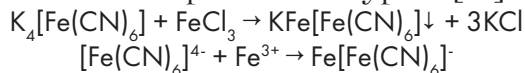


Рисунок 2. Виды сидеробластов: А — I тип, Б — II тип, В — III тип (кольцевой сидеробласт)
Figure 2. Types of sideroblasts: A — type I, B — type II, C — III type (ring sideroblast)

с щелочью, реакция с желтой кровяной солью, реакция с роданидом калия. Используемая в клинических лабораториях цитохимическая реакция основана на взаимодействии ионов Fe^{3+} с гексацианоферратом (II) калия (желтой кровяной солью) в кислой среде с образованием гексацианоферрата (II) калия-железа (III) — слабо-растворимого комплексного соединения синего цвета, которое называют «берлинской лазурью» [23].



Коммерческие наборы реагентов для цитохимического определения сидеробластов и сидероцитов выпускают различные производители. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России используется набор реагентов «Диахим-цитостейн-С» (НПФ «Абрис+», Россия).

Используемые реактивы

1. Реактив для фиксации мазков, 100 мл.
2. Запасной 20 % водный раствор желтой кровяной соли ($\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$), 10 мл.
3. Концентрированный (12 М) раствор соляной кислоты (HCl), 8,2 мл.
4. 0,1 % водный раствор сафранина ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{Cl}$), 100 мл.

Приготовление рабочих реактивов

1. Рабочий 5 % водный раствор желтой кровяной соли. Разбавить запасной 20 % раствор желтой кровяной соли в 4 раза дистиллированной водой (10 мл 4-кратного раствора + dH_2O до 40 мл). Рабочий раствор не хранится.
2. Рабочий раствор соляной кислоты (0,5 М HCl). Разбавить 12 М HCl в 25 раз дистиллированной водой (8,2 мл 12 М HCl + dH_2O до 200 мл). Рабочий раствор хранится длительно, при комнатной температуре.
3. Реактив для фиксации мазков и раствор сафранина готовы к использованию.

Ход реакции

Мазки поместить в реактив для фиксации на 15–20 минут, высушить на воздухе. Далее поместить препараты в инкубационный раствор, состоящий из равных частей рабочих растворов желтой кровяной соли и соляной кислоты (по 15 или 20 мл), на 15–20 минут при 50–56 °С, затем промыть проточной водой в течение 10–15 мин. и ополоснуть дистиллированной водой. Поместить мазки в раствор сафранина на 10–15 сек., затем промыть проточной водой в течение 10 сек. Высушить препараты на воздухе при комнатной температуре в вертикальном положении. Препараты костного мозга готовы для анализа на сидеробласты.

Постановка реакции на архивных препаратах

Возможно проведение цитохимической реакции на сидеробласты на ранее окрашенных архивных

препаратах — для этого необходимо предварительно отмыть мазки в 70 % этиловом спирте до их просветления с последующим проведением реакции, как описано выше, минуя этап фиксации мазков.

Результат реакции

Отложения негемоглобинового железа в эритрокариоцитах представлены в виде гранул синего цвета. Аналогичные гранулы выявляются также в эритроцитах и макрофагах.

Возможные интерференции

Ложноположительная реакция возможна при длительном хранении рабочего раствора желтой кровяной соли и при контаминации стеклянной посуды и воды ионами железа. Необходимо готовить рабочий раствор непосредственно перед использованием и не допускать соприкосновения воды и лабораторной посуды с металлическими предметами.

Контроль реакции

В качестве положительного контроля реакции можно использовать препараты костного мозга больных с известно высоким процентом сидеробластов, которые будут свидетельствовать о прохождении реакции в текущей партии. Контролем прохождения реакции могут также служить обнаруженные в мазке костного мозга макрофаги, содержащие в цитоплазме окрашенные гранулы гемосидерина.

Методика анализа препарата костного мозга на сидеробласты

Препараты костного мозга исследуют под световым микроскопом при 1000-кратном увеличении с использованием иммерсионного масла. Оценивают 100 эритрокариоцитов, в подсчет включают клетки эритроидного ростка всех стадий созревания. Все выявленные сидеробласты дифференцируют на сидеробласты I, II типа и кольцевые сидеробласты. В заключении указывают, какой процент составляют сидеробласты от общего числа эритрокариоцитов, а также процент каждого типа сидеробластов по отдельности. Увеличение количества макрофагов с гемосидерином может косвенно указывать на перегрузку железом, однако диагностической значимости не имеет.

Примеры заключения по исследованию на сидеробласты

Пример 1. Содержание негемоглобинового железа повышено. Обнаружено 78 % сидеробластов, из них: I тип — 31 %; II тип — 47 %; кольцевые сидеробласты не обнаружены. Нормальное содержание сидеробластов (I + II тип) в костном мозге $23,7 \pm 2,4$ %.

Пример 2. Содержание негемоглобинового железа повышено. Обнаружено 98 % сидеробластов, из них: I тип — 2 %; II тип — 10 %; кольцевые сидеробла-

сты — 86 %. Нормальное содержание сидеробластов (I + II тип) в костном мозге $23,7 \pm 2,4$ %.

Пример 3. Содержание негемоглобинового железа снижено. Обнаружено 8 % сидеробластов, из них: I тип — 8 %; II тип и кольцевые сидеробласты не обнаружены. Нормальное содержание сидеробластов (I + II тип) в костном мозге $23,7 \pm 2,4$ %.

Пример 4. Содержание негемоглобинового железа нарушено. Обнаружено 24 % сидеробластов, из них: I тип — 7 %; II тип — 15 %; кольцевые сидеробласты — 2 %. Нормальное содержание сидеробластов (I + II тип) в костном мозге $23,7 \pm 2,4$ %.

Таким образом, сидеробластные анемии — гетерогенная группа заболеваний, которые требуют тщательной диагностики. Сопоставление возраста больного, анамнеза заболевания, клинической картины, базовых лабораторных данных, а также результатов цитологического и цитохимического исследований кост-

ного мозга позволяет гематологам определить спектр дальнейших диагностических мероприятий, направленных на верификацию диагноза и оценку прогноза заболевания. При подозрении на наследственную сидеробластную анемию необходимо выполнить молекулярно-генетические исследования для подтверждения наличия мутации, приводящей к развитию заболевания. Диагностика клональных сидеробластных анемий включает в себя гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга, стандартное цитогенетическое исследование, молекулярно-генетические исследования, флуоресцентную гибридизацию *in situ*. Внедрение цитохимического исследования для выявления кольцевых сидеробластов во всех регионах Российской Федерации позволит на ранних этапах диагностики выявлять и верифицировать различные виды сидеробластных анемий.

Литература

1. Abu-Zeinah G., DeSancho M.T. Understanding Sideroblastic Anemia: An Overview of Genetics, Epidemiology, Pathophysiology and Current Therapeutic Options. *J Blood Med.* 2020; 11: 305–18. DOI: 10.2147/JBM.S232644.
2. Juan J.R.-S., Xavier C., Leonor A. Causes and Pathophysiology of Acquired Sideroblastic Anemia. *Genes (Basel).* 2022; 13(9): 1562. DOI: 10.3390/genes13091562.
3. Ducamp S., Fleming M.D. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood.* 2019; 133: 59–69. DOI: 10.1182/blood-2018-08-815951.
4. Patnaik M.M., Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: "2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management". *Am J Hematol.* 2019; 94(4): 475–88. DOI: 10.1002/ajh.25397.
5. Willekens C., Dumezy F., Boyer T., et al. Linezolid induces ring sideroblasts. *Haematologica.* 2013; 98(11): 138–40. DOI: 10.3324/haematol.2013.092395.
6. Colucci G., Silzle T., Solenthaler M. Pyrazinamide-induced sideroblastic anemia. *Am J Hematol.* 2012; 87(3): 305. DOI: 10.1002/ajh.22125.
7. Minardi M.L., Fato I., Di Gennaro F., et al. Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art. *Microorganisms.* 2021; 9(7): 1477. DOI: 10.3390/microorganisms9071477.
8. Narang N.C., Kotru M., Rao K., Sikka M. Megaloblastic Anemia with Ring Sideroblasts is not Always Myelodysplastic Syndrome. *Turk. J. Haematol.* 2016; 33: 358–9. DOI: 10.4274/tjh.2016.0090.
9. Berger G., Gerritsen M., Yi G., et al. Ring sideroblasts in AML are associated with adverse risk characteristics and have a distinct gene expression pattern. *Blood Adv.* 2019; 3: 3111–22. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000518.
10. Boiocchi L., Hasserjian R.P., Pozdnyakova O., et al. Clinicopathological and molecular features of SF3B1-mutated myeloproliferative neoplasms. *Hum. Pathol.* 2018; 86: 1–11. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.11.022.
11. Grüneberg H. The anaemia of flexed-tailed mice (*Mus musculus* L.) II Siderocytes. *J. Genetics.* 1942; 44: 246–72. DOI: 10.1007/BF02982746.
12. Douglas A.S., Dacie J.V. The incidence and significance of iron-containing granules in human erythrocytes and their precursors. *J. clin. Path.* 1953; 6(4): 307–13. DOI: 10.1136/jcp.6.4.307.
13. Bjorkman S.E. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases. *Blood.* 1956; 11: 250–259. DOI: 10.1182/blood.V11.3.250.250.

References

1. Abu-Zeinah G., DeSancho M.T. Understanding Sideroblastic Anemia: An Overview of Genetics, Epidemiology, Pathophysiology and Current Therapeutic Options. *J Blood Med.* 2020; 11: 305–18. DOI: 10.2147/JBM.S232644.
2. Juan J.R.-S., Xavier C., Leonor A. Causes and Pathophysiology of Acquired Sideroblastic Anemia. *Genes (Basel).* 2022; 13(9): 1562. DOI: 10.3390/genes13091562.
3. Ducamp S., Fleming M.D. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood.* 2019; 133: 59–69. DOI: 10.1182/blood-2018-08-815951.
4. Patnaik M.M., Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: "2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management". *Am J Hematol.* 2019; 94(4): 475–88. DOI: 10.1002/ajh.25397.
5. Willekens C., Dumezy F., Boyer T., et al. Linezolid induces ring sideroblasts. *Haematologica.* 2013; 98(11): 138–40. DOI: 10.3324/haematol.2013.092395.
6. Colucci G., Silzle T., Solenthaler M. Pyrazinamide-induced sideroblastic anemia. *Am J Hematol.* 2012; 87(3): 305. DOI: 10.1002/ajh.22125.
7. Minardi M.L., Fato I., Di Gennaro F., et al. Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art. *Microorganisms.* 2021; 9(7): 1477. DOI: 10.3390/microorganisms9071477.
8. Narang N.C., Kotru M., Rao K., Sikka M. Megaloblastic Anemia with Ring Sideroblasts is not Always Myelodysplastic Syndrome. *Turk. J. Haematol.* 2016; 33: 358–9. DOI: 10.4274/tjh.2016.0090.
9. Berger G., Gerritsen M., Yi G., et al. Ring sideroblasts in AML are associated with adverse risk characteristics and have a distinct gene expression pattern. *Blood Adv.* 2019; 3: 3111–22. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000518.
10. Boiocchi L., Hasserjian R.P., Pozdnyakova O., et al. Clinicopathological and molecular features of SF3B1-mutated myeloproliferative neoplasms. *Hum. Pathol.* 2018; 86: 1–11. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.11.022.
11. Grüneberg H. The anaemia of flexed-tailed mice (*Mus musculus* L.) II Siderocytes. *J. Genetics.* 1942; 44: 246–72. DOI: 10.1007/BF02982746.
12. Douglas A.S., Dacie J.V. The incidence and significance of iron-containing granules in human erythrocytes and their precursors. *J. clin. Path.* 1953; 6(4): 307–13. DOI: 10.1136/jcp.6.4.307.
13. Bjorkman S.E. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases. *Blood.* 1956; 11: 250–259. DOI: 10.1182/blood.V11.3.250.250.

14. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer; Lyon, France: 2017.
15. Malcovati L., Stevenson K., Papaemmanuil E., et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: A proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 2020; 136: 157–70. DOI: 10.1182/blood.2020004850.
16. Mufti G.J., Bennett J.M., Goasguen J., et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. 2008; 93: 1712–7. DOI: 10.3324/haematol.13405.
17. Malcovati L., Papaemmanuil E., Bowen D.T., et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011; 118(24): 6239–46. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377275.
18. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
19. Broseus J., Florensa L., Zipperer E., et al. Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica*. 2012; 97: 1036–41. DOI: 10.3324/haematol.2011.053918.
20. Kurtovic-Kozaric A., Przychodzen B., Singh J.A., et al. PRPF8 defects cause mis-splicing in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2015; 29: 126–36. DOI: 10.1038/leu.2014.144.
21. Visconte V., Makishima H., Jankowska A., et al. SF3B1, a splicing factor is frequently mutated in refractory anemia with ring sideroblasts. *Leukemia*. 2012; 26: 542–5. DOI: 10.1038/leu.2011.232.
22. Yoshida K., Sanada M., Shiraishi Y., et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 2011; 478: 64–9. DOI: 10.1038/nature10496.
23. Гринвуд Н., Эрншо А. Химия элементов. Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008.
14. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer; Lyon, France: 2017.
15. Malcovati L., Stevenson K., Papaemmanuil E., et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: A proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 2020; 136: 157–70. DOI: 10.1182/blood.2020004850.
16. Mufti G.J., Bennett J.M., Goasguen J., et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. 2008; 93: 1712–7. DOI: 10.3324/haematol.13405.
17. Malcovati L., Papaemmanuil E., Bowen D.T., et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011; 118(24): 6239–46. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377275.
18. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
19. Broseus J., Florensa L., Zipperer E., et al. Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica*. 2012; 97: 1036–41. DOI: 10.3324/haematol.2011.053918.
20. Kurtovic-Kozaric A., Przychodzen B., Singh J.A., et al. PRPF8 defects cause mis-splicing in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2015; 29: 126–36. DOI: 10.1038/leu.2014.144.
21. Visconte V., Makishima H., Jankowska A., et al. SF3B1, a splicing factor is frequently mutated in refractory anemia with ring sideroblasts. *Leukemia*. 2012; 26: 542–5. DOI: 10.1038/leu.2011.232.
22. Yoshida K., Sanada M., Shiraishi Y., et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 2011; 478: 64–9. DOI: 10.1038/nature10496.
23. Grinwud N., Ernsho A. Chemistry of the Elements. Translated from English. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2008. (In Russian).

Информация об авторах

Двирнык Валентина Николаевна*, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Кохно Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kohno.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Чулкова Анастасия Александровна, врач централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: chulkova.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6251-8248>

Information about the authors

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Alina V. Kohno, Cand. Sci. (Med.), Head of department of diagnostics and treatment of hematological diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kohno.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Anastasia A. Chulkova, Physician, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: chulkova.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6251-8248>

Наумова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, руководитель группы гематологии и общей клиники централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: naumova.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5648-732X>

Лазарева Ольга Вениаминовна, кандидат медицинских наук, руководитель управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lazareva.o@blood.ru; stakhino@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 30.01.2024

Принята к печати: 19.02.2024

Irina N. Naumova, Leader of the Hematology and General Clinic Group Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: naumova.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5648-732X>

Olga V. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of regional and interdepartmental cooperation in the field of "hematology", National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: lazareva.o@blood.ru; stakhino@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Corresponding author**

Received 30 Jan 2024

Accepted 19 Feb 2024