

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.22

УДК 616.155.342

У.В. Семенова, А.И. Борисов, Т.Н. Александрова,  
И.И. Мулина, В.Н. ЯдрихинскаяКЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ  
СИНДРОМА СВИТА У ПАЦИЕНТКИ С МИЕ-  
ЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В статье представлено описание клинического случая синдрома Свита, ассоциированного с применением гипометилирующих агентов в терапии миелодиспластического синдрома. Рецидивирующее течение синдрома Свита, неэффективность поддерживающих доз преднизолона потребовали пересмотра тактики терапии миелодиспластического синдрома с отменой гипометилирующих агентов.

Терапевтическая тактика пациентов с редким заболеванием, синдромом Свита, должна подбираться индивидуально с учетом формы заболевания и сопутствующей патологии.

**Ключевые слова:** миелодиспластический синдром, кожный васкулит, синдром Свита, острый нейтрофильный дерматоз.

The article demonstrates a clinical case of Sweet's syndrome associated with hypomethylating agents in patient with myelodysplastic syndrome. The recurrent course of Sweet's syndrome and the ineffectiveness of maintenance doses of prednisolone required a revision of the treatment tactics for myelodysplastic syndrome with the abolition of hypomethylating agents.

Therapeutic tactics for patients with a rare disease, Sweet's syndrome, should be selected individually, taking into account the form of the disease and concomitant pathology.

**Keywords:** Myelodysplastic syndrome, skin vasculitis, Sweet's syndrome, acute neutrophilic dermatosis.

**Введение.** Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз. Клинические проявления МДС неспецифичны и наиболее часто обусловлены количественными и качественными изменениями системы кроветворения (цитопенический синдром, инфекционные осложнения). В 10% случаев МДС манифестирует аутоиммунными и воспалительными проявлениями, среди которых чаще всего встречаются анемии, тромбоцитопении, реже полисерозиты, артриты и кожные васкулиты [2]. В то же время результаты ранее проведенных исследований доказали достоверно более высокий риск развития МДС и острого миелоидного лейкоза у лиц с аутоиммунными заболеваниями [6].

В работе Montoro J. et al. было показано, что аутоиммунные нарушения, выявляемые у 48% больных МДС, статистически значимо ухудшают общую

выживаемость (69% по сравнению с 88% у больных без аутоиммунных заболеваний), а также повышают частоту развития инфекционных осложнений и показатели летальности (71,0% по сравнению с 47,2%,  $p = 0,0056$ ) [3, 4].

У части пациентов с МДС аутоиммунный процесс манифестирует кожным васкулитом, распространенность которого варьирует от 5 до 60%, по данным различных исследовательских групп [3, 13]. При этом наиболее часто наблюдается поражение мелких сосудов (лейкоцитокластический васкулит), что является серьезной клинической проблемой, усложняющей диагностику патологического состояния и проведение программного лечения МДС. Гистологически данный вид васкулита характеризуется воспалением мелких сосудов, в которых воспалительный инфильтрат представлен нейтрофилами. К одним из редких форм кожного васкулита, ассоциированного с нейтрофилезом, относится синдром Свита, характеризующийся рецидивирующим течением, болезненными ярко-красными папулами и воспалительными бляшками, лихорадкой и нейтрофильным лейкоцитозом [8].

По данным современной литературы, у 10% пациентов с МДС и острым миелоидным лейкозом описано развитие синдрома Свита. Потенциальным триггером развития дерматоза может являться как само заболевание, так и проводимая противоопухолевая тера-

пия. К настоящему времени опубликован ряд клинических наблюдений, доказывающих взаимосвязь между дебютом синдрома Свита и гипометилирующим агентом 5-азациитидином [5, 10, 11, 14]. Опыт данных научных групп продемонстрировал эффективность иммуносупрессивной терапии в купировании клинической картины нейтрофильного дерматоза, однако длительное применение глюкокортикостероидов у больных гемобластомами сопряжено с увеличением риска инфекционных осложнений, что объясняет актуальность данной проблемы [10].

**Цель исследования:** описать клиническое наблюдение синдрома Свита, развившегося на фоне терапии гипометилирующими агентами у пациентки с миелодиспластическим синдромом.

**Клиническое наблюдение.** Пациентка Н., 51 год, впервые обратилась к гематологу в июле 2022 г. с жалобами, характерными для анемического синдрома, – общая слабость, головокружение, быстрая утомляемость, одышка при минимальной физической нагрузке. При обследовании в гемограмме выявлена трехростковая цитопения (эритроциты  $2,48 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 82 г/л, лейкоциты  $2,02 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $104 \times 10^9/л$ ). При цитологическом исследовании костного мозга на фоне гиперклеточного пунктата выявлено увеличение числа бластных клеток до 11,5% и характерные для МДС призна-

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова:  
**СЕМЕНОВА Уйгулаана Васильевна** – студентка, seelru@bk.ru, **БОРИСОВ Алексей Иннокентьевич** – студент, **ЯДРИХИНСКАЯ Вера Николаевна** – к.м.н., доцент;  
РБ№1-Национальный центр медицины:  
**АЛЕКСАНДРОВА Туйара Никоновна** – врач-гематолог, **МУЛИНА Инна Ивановна** – зав. отделением.

ки дисгрануло-, эритро-, мегакариопоза. Иммунофенотипическое исследование подтвердило миелоидную линейность бластных клеток (6%) с экспрессией CD13, CD33, CD177+, линейно неспецифических маркеров HLD-DR4+, CD38+, CD34+. По результатам трепанобиопсии костного мозга выявлена гистологическая картина гиперклеточного костного мозга с признаками гиперплазии и дисплазии гранулоцитопоза с МДС с избытком бластов – 2. Таким образом, был верифицирован диагноз: МДС, рефрактерная анемия с избытком бластов – 2, группа высокого риска по IPSS (5.5).

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по лечению больных МДС, с 06.09.2022 по 03.10.2022 проведен первый курс химиотерапии малыми дозами цитарабина. Посткурсовой период был без осложнений, в контрольном пунктате костного мозга отмечена редукция количества бластных клеток до 4,6%.

Далее пациентка была переведена на терапию гипометилирующим агентом 5-азациитидин 75мг/м<sup>2</sup> в 1-7-е дни. Первый курс в стандартных дозировках проведен с 02.11.2022 по 08.11.2022, осложнился длительным миелотоксическим агранулоцитозом с инфекционными осложнениями, фебрильной лихорадкой, а также развитием обширного язвенно-некротического поражения кожи нижних конечностей. Так, 01.12.2022 на 23-й день перерыва после терапии азациитидином отмечено появление участка болезненного уплотнения кожи на правой голени, сопровождающегося повышением уровня нейтрофилов (рис. 1, а, рис. 2). Ультразвуковое исследование (УЗИ) выявило в нижней трети голени по внутренней поверхности локальное утолщение мышечной ткани до 1,9 см. С учетом наличия фебрильной лихорадки в постцитостатическом

периоде проводилась антибактериальная и противогрибковая терапия. В динамике отмечается увеличение объема поражения нижних конечностей с некрозом кожи и прилежащих тканей, усилением болевого синдрома, не купируемого приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. С 05.12.2022 отмечено усиление болевого синдрома в правой нижней конечности, увеличение размеров уплотнения. Проводилась дифференциальная диагностика между рожистым воспалением, мукормикозом кожи, тромбозом вен нижней конечности с учетом данных инструментальных исследований, свидетельствующих об инфильтрации мягких тканей, эхопризнаках умеренного флебита основного ствола большой подкожной вены на уровне нижней трети голени правой конечности. Неоднократные микробиологические исследования участка пораженной кожи не выявили патологического роста. По результатам гистологического исследования дважды получены некротические массы, что не позволило верифицировать диагноз. Проводилась местная терапия – гепариновая мазь, компрессионное бинтование нижних конечностей и вентолирующая терапия.

13.12.2022 в тяжелом состоянии с затяжной фебрильной лихорадкой, прогрессирующим некротическим поражением правой нижней конечности (рис. 1, б) переведена в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) хирургического стационара, где впервые выставлен клинический диагноз: кожный васкулит в стадии неполной медикаментозной ремиссии. С учетом отсутствия эффекта от массивной антибактериальной, противогрибковой терапии, наиболее вероятным представлялся иммуновоспалительный характер кожных изменений. В связи с этим начата

пульс-терапия метилпреднизолоном, сеансы дискретного плазмафереза с достижением быстрого клинического ответа в виде стойкой нормализации температуры тела. Проведена хирургическая санация раны с некрэктомией в пределах пораженного участка кожи (рис. 1, в).

Учитывая развитие жизнеугрожающих осложнений, от проведения химиотерапии было решено воздержаться, однако в марте 2023 г. отмечено прогрессирование основного заболевания с ростом количества бластов в пунктате костного мозга до 7,4% и увеличение потребности в гемотрансфузиях, что являлось показанием для возобновления специфической терапии. 2-й курс терапии 5-азациитидином осложнился появлением аналогичных пустулезных образований в паховой области и средней трети правого предплечья с фебрильной лихорадкой, которые регрессировали после назначения преднизолона в дозе 90 мг/сут. В дальнейшем проведено еще 2 курса терапии 5-азациитидином на фоне поддерживающих доз преднизолона 15-30 мг/сут. Учитывая рецидивирующее течение дерматоза с острым манифестирующей лихорадкой, нейтрофилезом (рис. 2), терапевтический эффект иммуносупрессивной терапии преднизолоном, у пациентки заподозрен синдром Свита, или острый фебрильный нейтрофильный дерматоз. Данный диагноз подтверждался анамнезом заболевания (появление высыпаний после курса химиотерапии, выраженный терапевтический эффект от глюкокортикостероидов, плазмафереза, отсутствие эффекта от лечения антибиотиками, противогрибковыми препаратами); клинической картиной (наличие сливающихся бляшек багрово-красного цвета, образующих язвенно-некротические дефекты); лабораторными данными (повышение уровня

а

б

в



Рис. 1. Динамика кожных высыпаний у пациентки (декабрь 2022 – февраль 2023 гг.)

нейтрофилов на фоне появления бляшек, прогрессирующая анемия и тромбоцитопения в клиническом анализе крови).

С июля 2023 г., с учетом рецидивирующего язвенно-некротического поражения кожи, связанного с введением азациитидина, пациентка переведена на терапию препаратом децитабин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-5-е дни. Однако посткурсовой период также осложнился длительной фебрильной лихорадкой, появлением язвенных образований на тыльной поверхности обеих кистей с выраженным болевым синдромом, требующим обезболивания опиоидными анальгетиками. Проведена патогенетическая терапия преднизолоном 90 мг/сут, комбинированная противомикробная терапия, сеансы дискретного плазмафереза с улучшением. Несмотря на купирование жизнеугрожающего состояния, от проведения специфической терапии в дальнейшем решено воздержаться. Рекомендована гемотрансфузионная, симптоматическая терапия. В настоящее время состояние больной удовлетворительное, продолжается динамическое наблюдение.

**Обсуждение.** Представленный клинический случай демонстрирует сложность ведения пациентов с конкурирующим течением редкого заболевания синдрома Свита и МДС. Во-первых, проведение программного лечения гемобластозов требует строгого соблюдения доз и интервала введения химиопрепаратов. Развитие жизнеугрожающих осложнений, потребовавших, в том числе, интенсивной терапии в условиях ОАРИТ у данной пациентки привело к длительным перерывам между курсами, что может оказать неблагоприятное влияние на прогноз заболевания из группы высокого риска. Во-вторых, верификация точного диагноза у данной когорты пациентов нередко сопряжена с трудностями в связи с атипичным течением заболевания на фоне вторичного иммунодефицита и персистирующей тромбоцитопенией, лимитирующей проведение хирургических вмешательств и биопсии пораженного очага.

У данной пациентки волнообразное течение дерматоза, четко связанное с проведением химиотерапии и характеризующееся появлением болезненных эритематозных псевдовезикулярных бляшек, лихорадкой и нейтрофилией, позволило выставить диагноз синдрома Свита, который относится к воспалительным дерматозам. Распространенность заболевания составляет 1-9 случаев на 1 млн населения. В

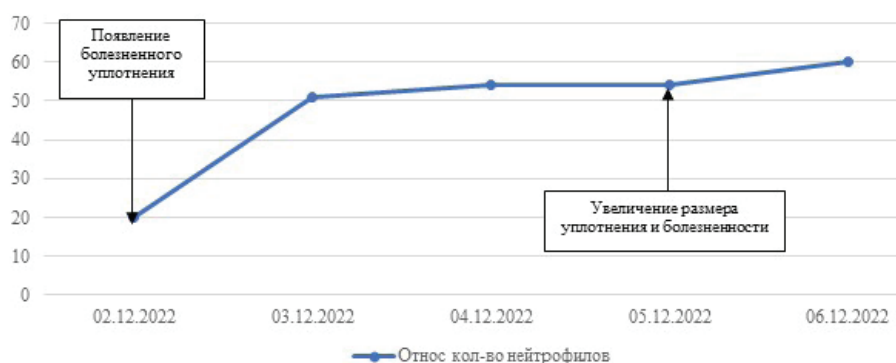


Рис. 2. Динамика уровня нейтрофилов

Российской Федерации представлены единичные описания больных [1]. Согласно литературным данным, заболевание чаще встречается у женщин в возрасте от 30 до 60 лет. В зависимости от причины развития данного синдрома выделяют три клинические формы: классическую, онкологическую и лекарственную. Учитывая манифестацию острого фебрильного нейтрофильного дерматоза после проведения курсов гипометилирующими препаратами (5-азациитидин и децитабин), описанный случай наиболее соответствует лекарственной форме заболевания. Описано, что наиболее часто лекарственная форма ассоциируется с введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), что также имело место в описанном клиническом наблюдении. Кроме того, некоторые иммуносупрессивные агенты, например азатиоприн, также описаны в качестве триггеров развития синдрома Свита, в основе которого лежит реакция гиперчувствительности IV типа, манифестирующая в течение 1-4 недель приема иммуносупрессивного препарата [8, 9].

Наиболее вероятной теорией патогенеза, объясняющей связь синдрома

Свита со злокачественными новообразованиями, является гиперпродукция провоспалительных цитокинов и ростовых факторов (G-CSF и GM-CSF). Избыточная продукция G-CSF стимулирует пролиферацию клеток гранулоцитарного роста, что приводит к развитию характерного повышения уровня нейтрофилов [8]. В случае наличия инициальной нейтропении, обусловленной депрессией кроветворения, дифференциальный диагноз данного патологического состояния может быть сложным. Тем не менее на рис. 2 видно резкое повышение уровня нейтрофилов в 3 раза, сопровождающееся появлением характерных кожных элементов и лихорадки. Следует отметить, что, согласно литературным данным, лейкоцитоз не всегда наблюдается. Особенно у больных синдромом Свита паранеопластического генеза, вместо этого могут отмечаться анемия, тромбоцитопения, нейтропения [8].

Для 5-азациитидина характерны иммунорегуляторные свойства, которые обусловлены его способностью подавлять секрецию провоспалительных цитокинов и повышать количество CD4+CD25+/forkhead-box-p3+

#### Диагностические критерии классической формы синдрома Свита

| Критерии диагностики | Большие критерии                                                                                            | Малые критерии                                                                                                                                                                         |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | Внезапное появление болезненных эритематозных узелков или бляшек                                            | Лихорадка 38°C и более                                                                                                                                                                 |
|                      |                                                                                                             | Ассоциация с гематологическим или висцеральным злокачественным новообразованием, воспалительным заболеванием или беременностью, или предшествующая инфекция верхних дыхательных путей. |
|                      | Гистологические признаки плотного нейтрофильного инфильтрата без признаков лейкоцитоцластического васкулита | Выраженный ответ на лечение кортикостероидами.                                                                                                                                         |
|                      |                                                                                                             | Отклонения в лабораторных тестах (3 из 4): СОЭ > 20 мм/ч, высокий уровень СРБ, лейкоциты > 8000, нейтрофилы > 70%                                                                      |



Т-регуляторных клеток. В ряде клинических наблюдений описано, что противовоспалительные свойства 5-азацитидина позволяют в некоторых случаях купировать нейтрофильный дерматоз, однако в единичных случаях развитие синдрома Свита у больных МДС может являться нежелательным явлением терапии 5-азацитидином [5, 7, 10].

Особенностью дерматологических проявлений синдрома Свита является их появление на месте повреждения кожных покровов: микротравмы, в том числе места инъекции лекарственных препаратов, биопсий, зоны проведения лучевой терапии, укусы насекомых [1, 5]. Так, один из эпизодов появления кожных бляшек в данном клиническом случае был опосредован многократными попытками венепункции.

В настоящее время диагноз синдром Свита верифицируется на основании диагностических критериев, предложенных S.Su и C. Liu в 1986 г., модифицированных позднее в 1994 г. P. van den Driesch (таблица) [12].

В данном клиническом случае у пациентки имелись 1 большой и 4 малых критерия, а биопсия кожных элементов не представлялась возможной в связи с высоким риском прогрессирования язвенно-некротического поражения и развития геморрагических осложнений на фоне критической тромбоцитопении. На наш взгляд, имеющихся данных было достаточно для верификации этого редкого клинического состояния и изменения тактики ведения пациентки.

**Заключение.** Описание клинических наблюдений редких заболеваний необходимо для повышения осведомленности врачей различных специальностей, расширения круга дифференциальной диагностики патологических состояний со схожей клинической картиной. Терапевтическая тактика пациентов с редким заболеванием - синдромом Свита, должна подбираться индивидуально с учетом формы заболевания, сопутствующей и конкурирующей патологии.

### Литература

1. Идиопатическая форма синдрома Свита / О.Ю. Олисова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. Т. 19, №1. С. 27-31. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-27-31  
The idiopathic form of Sweet's syndrome / O.Yu. Olishova [et al.]. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2016; 19(1): 27-31. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-27-31
2. Клинические рекомендации. Миелодиспластический синдром / Национальное гематологическое общество. М., 2020. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/141/>. Дата обращения: 16.01.2024  
Clinical guidelines. Myelodysplastic syndrome / National hematology society. M., 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/141/>. Assess date: 16.01.2024
3. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes / J. Montoro [et al.] // Ann Hematol. 2018. Vol. 97, No. 8. P.1349-1356. doi: 10.1007/s00277-018-3302-0.
4. Barcellini W, Giannotta JA, Fattizzo B. Autoimmune Complications in Hematologic Neoplasms // Cancers (Basel). 2021. Vol. 13, №7. P.1532. doi: 10.3390/cancers13071532
5. Berry WA, Kelly R. A case of polycyclic Sweet's syndrome arising from azacitidine injection sites in myelodysplasia. Ann Hematol. 2020 Jan;99(1):201-202. doi: 10.1007/s00277-019-03873-x.

tion sites in myelodysplasia. Ann Hematol. 2020 Jan;99(1):201-202. doi: 10.1007/s00277-019-03873-x.

6. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes / S. Y. Kristinsson [et al.] // 2011. Vol. 29, No. 21. P. 2897-2903. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8540

7. Complete remission of Sweet's syndrome after azacitidine treatment for concomitant myelodysplastic syndrome / S. Martinelli [et al.] // Int J Hematol. – 2014. Vol. 99, No. 5. P. 663-7. doi: 10.1007/s12185-014-1527-9.

8. New Practical Aspects of Sweet Syndrome / T.P. Joshi, S.K. Friske, D.A. Hsiou [et al.] // Am J Clin Dermatol. 2022. Vol. 23. No 3. P. 301-318. doi: 10.1007/s40257-022-00673-4

9. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis / D. Didona [et al.] // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, No. 6. P. 2178. doi: 10.3390/ijms21062178

10. Response of autoimmune and inflammatory disorders in myelodysplastic syndromes to 5-azacytidine: report of two cases and literature review/ D.Y. Wu, J. Wang, R. Zhang [et al.] // Ann Palliat Med. 2021. Vol. 10, No. 8. P. 9276-9280. doi: 10.21037/apm-21-1416.

11. Sweet Syndrome Associated with Myelodysplastic Syndrome-A Review of a Multidisciplinary Approach / C.R. Ferea, S.N. Mihai, G. Balan [et al.] // Life (Basel). 2023. Vol. 13, No. 3. P. 809. DOI: 10.3390/life13030809

12. Sweet syndrome: long-term follow-up of 138 patients / *Clinical and Experimental Dermatology* / J. Marcoval, C. Martín-Callizo, F. Valenti-Medina [et al.] // 2016. Vol. 41, No. 7. P. 741-746. doi: 10.1111/ced.12899.

13. Vasculitis in Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Report of Two Cases / J. Jacobse, Y. W. J. Sijpkens, J.W. van 't Wout [et al.] // J Hematol. 2018. Vol. 7. No. 4. P. 158-162. doi: 10.14740/jh461w

14. Vashisht P, Goyal A, Hearth Holmes MP. Sweet Syndrome. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28613704.