

Национальное гематологическое общество

**Национальные клинические рекомендации по диагностике и
лечению миелодиспластических синдромов взрослых**

2015

Коллектив авторов и Экспертный совет:

Савченко В.Г.(1), Паровичникова Е.Н.(1), Кохно А.В.(1), Семочкин С.В.(2), Афанасьев Б.В.(3), Морозова Е.В.(3), Грицаев С.В.(4), Дудина Г.А.(5), Ширин А.Д.(6), Константинова Т.С.(7), Самойлова О.С.(8), Шатохин С.А.(9), Троицкая В.В.(1), Кузьмина Л.А.(1), Обухова Т.Н. (1), Двирнык В.Н (1), Ковригина А.М.(1), Байков В.В.(3)

1. ФГБУ Гематологический Научный центр МЗ РФ, Москва
2. Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва
3. НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, СПбГМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург
4. ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург
5. Московский клинический научный центр ДЗГМ, Москва
6. ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ ДЗ, Москва
7. Областной гематологический центр, Екатеринбург
8. Областная клиническая больница, Нижний Новгород
9. Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, Ростов

Рекомендации обсуждены и утверждены на рабочем совещании Экспертного совета 25.06.2015.

Оглавление

Условные обозначения и сокращения	4
Введение	5
I. Методы диагностики	6
1.1. Дифференциальная диагностика МДС	6
1.2. Цитологическая диагностика	17
1.3. Трепанобиопсия костного мозга	23
1.4. Цитогенетика	30
1.5. Проточная цитометрия	32
1.6. Молекулярная генетика	32
II. Классификация	34
III. Оценка риска и факторы прогноза	38
3.1. Факторы, связанные с болезнью (шкалы прогноза)	39
3.2. Факторы, связанные с пациентом	44
IV. Мониторинг пациентов и критерии ответа на лечение	47
V. Терапевтические стратегии	50
5.1. «Наблюдай и жди»	52
5.2. Трансплантация аллогенных стволовых клеток	52
5.2.1. Индукции ремиссии перед аллогенной ТГСК	55
5.2.2. Источник гемопоэтических стволовых клеток	57
5.2.3. Режим кондиционирования для аллогенной трансплантации костного мозга	59
5.2.4. Применение гипометилирующих препаратов после аллогенной трансплантации костного мозга	61
5.3. Интенсивная химиотерапия	62
5.4. Низкодозная химиотерапия	64
5.5. Гипометилирующие препараты	67
5.6. Гемопоэтические факторы роста	72
5.7. Иммуномодулирующие препараты	76
5.8. Иммуносупрессивная терапия	80
5.9. Спленэктомия	83
5.10. Трансфузия эритроцитов и хелаторная терапия	83
5.11. Трансфузия тромбоцитов	88
Заключение	89
Список рекомендуемой литературы	90

Условные обозначения и сокращения

Алло-ТКМ	– аллогенная трансплантация костного мозга
АТГ	– антитимоцитарный глобулин
ВОЗ	– Всемирная организации здравоохранения
ИСТ	– иммуносупрессивная терапия
МАК	– миелоаблативный режим кондиционирования
МДС	– миелодиспластические синдромы
МДЦ	– цитарабин в малых дозах
МДЦ	– малые дозы цитарабина
МРБ	– минимальная резидуальная болезнь
ОМЛ	– острые миелоидные лейкозы
ПР	– полная ремиссия
РА	– рефрактерная анемия
РАИБ	– рефрактерная анемия с избытком бластов
РАКС	– рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами
РКСИД	– режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз
РТПХ	– Реакция трансплантат против хозяина
РЦМД	– рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией
ТКМ	– трансплантация костного мозга
ТПСК	– трансплантация периферических стволовых клеток
ФАБ	– классификация Франко-Американско-Британской группы экспертов
ЦСА	– циклоспорин А
ЭПО	– эритропоэтин
EBMT	– European Society for Blood and Marrow Transplantation
FISH	– флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
IBMTR	– International Bone Marrow Transplant Registry Database
IPSS	– International Prognostic Scoring System
IPSS-R	– Revised International Prognostic Scoring System
WPSS	– WHO classification-based Prognostic Scoring System

Введение

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ). В Европе и США заболеваемость в общей популяции составляет около 4-5 случаев на 100 тыс. населения в год. После 60 лет частота увеличивается до 20-50 случаев на 100 тыс. человек в год. В целом в Европе ежегодно диагностируют примерно 25 тыс. новых случаев. Учитывая неуклонное «старение» населения Европы, полагают, что число пациентов с МДС будет в ближайшие десятилетия лишь возрастать. Эти данные свидетельствуют о том, что МДС может стать одной из актуальных проблем для гематологов и врачей других специальностей. К сожалению, статистических данных о заболеваемости и распространенности МДС в России нет.

Различий в заболеваемости МДС в зависимости от этнической принадлежности не существует. Однако, в странах Азии по сравнению с европейской популяцией, МДС заболевают в более раннем возрасте, чаще встречаются варианты с гипоплазией кроветворения. Среди аномалий кариотипа реже выявляют изолированную делецию 5q и чаще – трисомию хромосомы 8.

Учитывая, что течение МДС может варьировать от индолетного до агрессивного, быстро приводящему к трансформации в ОМЛ, принятие клинических решений, касающиеся сроков начала и выбора методов лечения, является достаточно сложным. Кроме того, многие рекомендации относительно эффективности тех или иных терапевтических воздействий часто основаны на результатах неконтролируемых клинических исследований, которые не

обеспечивают достаточную доказательную базу в поддержку того или иного подхода.

В последние годы были разработаны рекомендации Европейского общества LeukemiaNet по выбору стандартных диагностических процедур и терапевтических подходов для взрослых пациентов с первичным МДС. Аналогичная программа предложена и регулярно обновляется Национальной онкологической службой США (NCCN).

Раздел 1. Методы диагностики

В основу представленных в данном источнике Российских клинических рекомендаций были положены Международные стандарты, опыт и клинические исследования федеральных и региональных гематологических центров РФ по диагностике и лечению МДС. Все рекомендации, за исключением отдельно отмеченных [C, D], носят уровень доказательности не менее 2A.

1.1. Дифференциальная диагностика МДС

Ведущими симптомами МДС являются цитопении, которые диагностируют при стойком снижении гематологических показателей ниже пороговых значений: $Hb < 100$ г/л; абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $< 1,5 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л. Все диагностические процедуры направлены на исключение реактивных цитопений или других клональных заболеваний кроветворной системы. При дифференциальной диагностике необходимо учитывать анамнестические данные о возможной предшествующей химиотерапии, облучении, иммунотерапии, лечении препаратами радиоактивного йода, профессиональных вредностях, связанными с воздействием вредных веществ (особенно бензола), потреблении алкоголя, курении, склонности к спонтанным кровотечениям и инфекциям. У молодых пациентов необходимо принять во внимание

состояния, указывающие на наследственные нарушения гемопоэза, такие как анемия Фанкони и заболевания связанные с нарушением длины теломер (наследственный дискератоз, апластическая анемия и др.). Для пожилых больных необходимо исключить вторичный характер изменений, в первую очередь ассоциированный солидными опухолями.

Дисплазия ростков миелопоэза неклонального характера может быть обусловлена целым спектром этиологических факторов. Так, **дизэритропоэз** может наблюдаться при:

- В12/фолат-дефицитных анемиях; врожденной дизэритропоэтической анемии;
- аутоиммунных гемолитических анемиях;
- пароксизмальной ночной гемоглобинурии;
- алкогольной интоксикации;
- вирусных инфекциях (гепатиты В и С, ВИЧ, ЭБВ, парвовирус В19);
- инфекционных заболеваниях (милиарный туберкулез, малярия, лейшманиоз)
- отравлении бензином, свинцом и другими тяжелыми металлами;
- как проявление паранеопластической реакции, в том числе при вовлечении костного мозга при лимфомах/лейкозах;
- аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит);
- дефиците меди и/или избыточном поступлении цинка с пищей.

Дизгранулопоэз может наблюдаться:

- при использовании лекарственных препаратов (Г-КСФ, иммунодепрессанты);
- при вирусных инфекциях (ВИЧ, ЭБВ);
- как проявление паранеопластической реакции;
- после химиотерапии в период восстановления костного мозга.

Дисмегакариоцитопоз может наблюдаться:

- при ВИЧ-инфекции;
- реактивном/паранеопластическом миелофиброзе;
- при трансплантации костного мозга и после проведенной химиотерапии.

Мегалобластные анемии

Мегалобластные анемии - это группа анемий, обусловленных нарушением синтеза ДНК в эритрокариоцитах вследствие дефицита витамина В12 и/или фолиевой кислоты (более 90% случаев) и характеризующихся мегалобластным типом кроветворения. Дефицит фолиевой кислоты развивается в течение нескольких месяцев и часто встречается у лиц, злоупотребляющих алкоголем, больных страдающих гемолитическими анемиями, беременных, людей, принимающих противосудорожные препараты или бисептол, а также у женщин, на фоне приема пероральных контрацептивов. Дефицит витамина В12 развивается в течение нескольких лет. К нему приводят резекция желудка, кишечный дисбактериоз, воспаление или резекция толстой кишки, инвазия кишечными гельминтами, гастрит типа А с аутоантителами против париетальных клеток желудка или фактора Кастла. Клиническими проявлениями В12-дефицитной анемии являются непосредственно анемический синдром, желтуха, неврологическая симптоматика и глоссит.

Лабораторные данные:

- периферическая кровь: гиперхромная анемия, часто сопровождается тромбоцитопенией и/или лейкопенией, анизопойкилоцитозом;
- миелограмма: дисплазия кроветворения, мегалобластоидность, могут встречаться «кольцевые» формы сидеробластов; для нарушений гранулоцитопоза характерны "гигантские" метамиелоциты и палочкоядерные нейтрофилы;

- биохимический анализ крови: повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции и активности ЛДГ;
- спленомегалия;
- после начала терапии витамином В12 (фолиевой кислотой) в анализе крови выявляется ретикулоцитарный криз на 5-7 сутки и улучшение показателей красной крови, что не характерно для больных рефрактерными анемиями;
- антитела к париетальным клеткам желудка или фактору Кастла;
- изменения кариотипа клеток костного мозга при мегалобластных анемиях не встречаются.

Апластическая анемия (АА)

Дифференциальный диагноз проводится между АА и рефрактерными цитопениями, протекающими с аплазией кроветворной ткани. Для обоих патологических состояний характерны панцитопения и связанные с ней инфекционные и геморрагические осложнения. Более выраженная аплазия кроветворения, по данным гистологического исследования, наблюдается при АА. Признаки дисплазии со стороны эритропоэза могут встречаться, но в других ростках элементы дисплазии всегда отсутствуют.

Для АА не характерно:

- изменение кариотипа;
- ретикулиновый фиброз (по данным трепанобиопсии);
- гепатоспленомегалия;
- диагностическим критерием может служить определение активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах периферической крови, так как у больных рефрактерными анемиями она ниже нормы, а у больных АА выше нормы.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели) – приобретенная форма гемолитической анемии, характеризующаяся появлением патологического клона эритроцитов, имеющих мембранные дефекты, обуславливающие их повышенную чувствительность к комплементу сыворотки крови, протекающая с признаками внутрисосудистого гемолиза, при котором наблюдается гемоглобинурия, гемосидеринурия и повышение свободного гемоглобина плазмы.

Характерными признаками для ПНГ являются:

- нормохромная анемия в период кризов, вне которых уровень гемоглобина может быть нормальным;
- при больших потерях железа (гемосидеринурия, выраженная гемоглобинурия) анемия носит гипохромный характер;
- ретикулоцитоз;
- признаки раздражения красного ростка в миелограмме;
- приходящая гипоплазия костного мозга при гистологическом исследовании трепанобиоптата, либо гиперклеточный костный мозг с гиперплазией красного ростка;
- уровень сывороточного железа нормальный или, при постоянном внутрисосудистом гемолизе, пониженный.

Отличительные признаки:

- гипербилирубинемия за счет непрямой фракции;
- повышение уровня свободного гемоглобина плазмы;
- выявление ПНГ-клона методом иммунофенотипирования клеток периферической крови: CD235+/CD59- среди эритроцитов, CD24-/FLAER- среди гранулоцитов и CD14-/FLAER- среди моноцитов;
- гемосидеринурия и гемоглобинурия;
- повышение уровня комплемента;
- тромботические осложнения, связанные с внутрисосудистым гемолизом и стимуляцией факторов свертывания.

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА)

АИГА чаще является вторичной, сопутствующей другой патологии (лимфопролиферативные заболевания, системная красная волчанка, хронический активный гепатит, неспецифический язвенный колит, ревматоидный полиартрит) или может развиваться после перенесенной острой инфекции (грипп, ангина). При АИГА отмечается анемия, которая может сопровождаться тромбоцитопенией и/или лейкопенией (синдром Эванса-Фишера). В миелограмме характерна гиперплазия эритроидного ростка.

Признаки, свидетельствующие об активном гемолизе:

- гипербилирубинемия;
- гиперуробилиногенурия;
- ретикулоцитоз;
- антитела к эритроцитам (положительная прямая проба Кумбса) и тромбоцитам указывают на аутоиммунный процесс.

Спленомегалия не является дифференциальным критерием. Ответ на глюкокортикоиды также свидетельствует об иммунном генезе заболевания.

Острый эритромиелоз

Острый эритромиелоз (острый эритробластный лейкоз) составляет 4-5% от числа первичных и 10-20% вторичных ОМЛ. Наиболее трудно дифференцировать данный вариант острого лейкоза от рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ).

При подтверждении данного диагноза следует руководствоваться следующими правилами:

- если количество ядросодержащих клеток красного ряда < 50%, то подсчет бластных клеток проводится от общего числа всех ядросодержащих элементов костного мозга;

- если $\geq 50\%$, то их процентное содержание высчитывается от числа только ядросодержащих незэритроидных клеток (НЭК).

Диагноз острого эритробластного лейкоза верифицируется при повышении количества бластных клеток в костном мозге равном и более 20%. Диагноз острого лейкоза правомочен при бластемии $\geq 20\%$ и количестве бластных клеток в костном мозге менее 20%.

Хронический активный гепатит (ХАГ)

Клиническая картина ХАГ представляет собой сочетание астеновегетативного, диспепсического, лихорадочного, желтушного, абдоминального болевого, суставного и геморрагического синдромов, поражения кожи (чаще рецидивирующая пурпура) и эндокринных органов. В качестве этиологических факторов могут выступать вирусы гепатита В, реже С, дельта-вирус, лекарства, алкоголь, болезнь Вильсона-Коновалова и недостаточность альфа-1-антитрипсина. К идиопатическому ХАГ относят аутоиммунный и криптогенный варианты.

Характерными для ХАГ признаками являются:

- анемия, тромбоцитопения, реже гранулоцитопения;
- в костном мозге могут выявляться признаки дизэритропоэза, но без цитогенетических аномалий и вовлечения других ростков;
- в биохимических анализах крови отмечаются изменения метаболизма билирубина, синтетической функции печени, признаки мезенхимального воспаления, некроза гепатоцитов, холестаза;
- серологические или молекулярные маркеры вирусной инфекции положительные;
- гепатоспленомегалия, определяемая пальпаторно и/или при помощи УЗИ или КТ/МРТ брюшной полости;
- может определяться лимфаденопатия;

- для уточнения характера поражения возможно выполнение биопсии печени.

Лимфопролиферативные заболевания

Дифференциальная диагностика МДС может потребоваться с такими заболеваниями как волосатоклеточный лейкоз, Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов и др.

Признаками лимфопролиферативного заболевания может быть:

- лимфоаденопатия;
- моноклональная пролиферация лимфоидных клеток, выявляемая при иммуногистохимическом исследовании костного мозга, ткани лимфатического узла и/или при иммунофенотипировании лимфоцитов костного мозга или периферической крови;
- гепатоспленомегалия.

Спектр лабораторных исследований, который может использоваться для обследования больных в процессе дифференциальной диагностики, изложен в табл. 1.

Таблица 1. Перечень лабораторных тестов, которые рекомендуется выполнить на этапе дифференциальной диагностики МДС

Категория исследования	Перечень необходимых тестов
Гематологические	<ul style="list-style-type: none"> • Полный клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов, эритроцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы и определением эритроцитарных индексов • Морфологическая характеристика лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов

<p>Общая биохимия Феррокинетика Иммунохимический анализ Гемолитические пробы</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Содержание фолатов, В12 в сыворотке и эритроцитах • Эритропоэтин • Сывороточное железо • Общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки • Ферритин • Насыщение трансферрина железом • ЛДГ • Билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ • Мочевая кислота • Креатинин • Гаптоглобин • Прямая проба Кумбса • С-реактивный белок • Электрофорез белков сыворотки • Бета2-микроглобулин • Функциональная активность щитовидной железы (гормоны, антитела) • Электрофорез гемоглобинов • Медь в сыворотке крови • Антитела к фактору Кастла и париетальным клеткам желудка
<p>Вирусологические</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ • Парвовирус В19 • Цитомегаловирус, EBV • Гепатиты В и С
<p>Другое</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Определение клона ПНГ • Специфические генетические тесты при подозрении на врожденные гипоплазии кроветворения (мутации генов <i>ELANE</i>, <i>WAS</i>, <i>SBDS</i> и др.)

После полного терапевтического обследования больного, исключившего «вторичный» характер цитопении, необходимо проведение гематологического обследования, которое включает в себя:

- морфологическое исследование периферической крови и костного мозга для оценки аномалий клеток периферической крови и клеток предшественников;
- трепанобиопсию костного мозга;
- цитогенетическое исследование для выявления хромосомных аномалий.

Первичное подтверждение МДС целесообразно проводить в специализированных гематологических центрах (отделениях). Для адекватной верификации диагноза и оценки динамики течения болезни требуются повторные исследования костного мозга через несколько недель, месяцев или даже лет.

В случае если дисплазия присутствует в костном мозге лишь в одном из ростков кроветворения менее, чем в 10% клеток, нет увеличения количества бластов в периферической крови или костном мозге, кольцевые сидеробласты составляют менее 15% от эритроидных предшественников и не выявлено цитогенетических аномалий, то до окончательной верификации диагноза МДС рекомендовано выполнить повторное исследование костного мозга через 3-6 мес., в зависимости от динамики клинических проявлений. Такие пациенты, как правило, имеют умеренную цитопению, и быстрое прогрессирование заболевания у них маловероятно. Диагноз рефрактерной анемии (РА) является правомочным, если после 6 мес. наблюдения не было диагностировано любое другое гематологическое или негематологическое заболевание, которое могло бы объяснить появление цитопении.

Базовыми методами диагностики МДС являются цитологическое, гистологическое и цитогенетическое исследования костного мозга. Проточная цитометрия, скрининг молекулярных нарушений с использованием широкогеномных технологий и массового параллельного секвенирования в настоящее время носят исследовательский характер и используются в основном в научных работах. Виды исследований, их значение в диагностике МДС и степень обоснованности рекомендации приведены в табл. 2.

Таблица 2. Необходимые исследования для подтверждения диагноза МДС

Диагностические исследования	Значение проводимых исследований	Необходимость их выполнения
Мазок периферической крови	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка дисплазии в клетках миелоидных ростков кроветворения • Подсчет количества бластных клеток 	Обязательно
Аспират костного мозга	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка дисплазии в клетках миелоидных ростков кроветворения • Подсчет бластных клеток • Подсчет кольцевых сидеробластов 	Обязательно
Трепанобиопсия костного мозга	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка клеточности, дисплазии в клетках миелоидных линий • Характеристика фиброза • Количество CD34+ клеток 	Обязательно

Цитогенетическое исследование	<ul style="list-style-type: none"> • Определение особенностей кариотипа (определяет группу риска) 	Обязательно
Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH)	<ul style="list-style-type: none"> • Выявление определенных хромосомных аномалий в интерфазных ядрах при неуспешном стандартном цитогенетическом исследовании или нормальном кариотипе 	Рекомендательно

1.2. Цитологическая диагностика

В основе диагностики МДС лежит исследование морфологических особенностей клеток периферической крови и костного мозга.

Терминологически под дисплазией (от греч. $\delta\upsilon\varsigma$ dys — нарушение + $\pi\lambda\acute{\alpha}\theta\omega$ plaseo — образую) понимают морфологические отклонения от нормально развития, выявляемые на всех уровнях от клетки до тканей, органов и отдельных частей тела. Под дисмиелопоэзом подразумевают любые количественные, качественные и кинетические нарушениями, которые определяются в гемопоэтических клетках и кроветворной ткани костного мозга. Таким образом, дисплазия – это дефиниция общего порядка, а дисмиелопоэз термин описывающий дисплазию со стороны системы кроветворения.

В соответствии с текущими рекомендациями ВОЗ (2008) при оценке дисплазии кроветворных клеток следует придерживаться ряда общих правил. При дифференцированном подсчете миелокариоцитов в миелограмме необходимо исследовать не менее 500 ядродержащих клеток костного мозга, при подсчете лейкоцитов в периферической крови – не менее 200. Мазки для оценки дисплазии

должны быть приготовлены *ex tempore*, а при использовании образцов, содержащих антикоагулянты, срок их хранения не должен превышать 2 часов. Мазки рекомендуется окрашивать по методу Май-Грюнвальда или Романовского-Гимзе.

Диагностически значимой дисплазией считается, когда доля клеток с признаками дисплазии превышает 10% от 100 подсчитанных эритрокариоцитов, 100 гранулоцитов и не менее 30 мегакариоцитов. Монолинейная дисплазия эритрокариоцитов диагностируется чаще, чем нейтрофилов и мегакариоцитов, и выявляется при РА и рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами (РАКС). Мультилинейная дисплазия (в двух и более миелоидных линиях) наблюдается при рефрактерной цитопении с мультилинейной дисплазией (РЦМД), как с увеличением количества кольцевых сидеробластов, так и без.

Дисплазия клеток эритроидного ряда

Наиболее часто при МДС наблюдаются признаки дизэритропоэза. Проявляется данная патология, как правило, нормохромной нормоцитарной или нормохромной макроцитарной анемией. У большинства пациентов определяется анизоцитоз и анизохромия эритроцитов. В крайне редких случаях может наблюдаться микроцитарная анемия. Дизэритропоэз характеризуется изменением морфологии эритроцитов, включая разнообразные проявления пойкилоцитоза (овалоциты, шизоциты, стоматоциты), появление акантоцитов и мишеневидных клеток. В цитоплазме эритроцитов могут обнаруживаться тельца Жолли, кольца Кебота, базофильная пунктация и сидерозные гранулы. В крови могут определяться нормобласты. Количество ретикулоцитов нормальное или сниженное. Ретикулоцитоз может быть обусловлен гемолизом дефектных

эритроцитов или наличием патологической фракции длительно живущих клеток.

Морфологическими проявлениями дизэритропоэза в аспирате костного мозга являются эритрокариоциты с мегалобластоидными чертами, двухядерные и многоядерные формы, а также эритрокариоциты с неправильной формой или фрагментацией ядра, с базофильными включениями и вакуолизацией цитоплазмы, диссоциацией между созреванием ядра и цитоплазмы. Особенностью ядра в мегалобластах является характерная конденсация хроматина, который располагается глыбками неправильной формы и утрачивает радиальное расположение. Эритрокариоциты могут быть соединены межъядерными мостиками вследствие нарушения митотического цикла. Суммарное количество эритрокариоцитов в костном мозге не повышено, но в части случаев возможно значительное угнетение эритропоэза вплоть до развития картины парциальной красноклеточной аплазии.

Оценка мазков аспирата костного мозга обязательно должна включать окраску на железо по Перлсу для выявления кольцевых сидеробластов. К данным клеткам относят эритрокариоциты с 5 и более перинуклеарно расположенными гранулами митохондриального железа, которые охватывают не менее $1/3$ окружности ядра. В костном мозге больных рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами (РАКС) определяются признаки гиперплазии клеток эритробластического ряда. Признаки дисплазии проявляются в виде дольчатости ядер и мегалобластоидности. Содержание клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ряда с признаками дисплазии не превышает 10%. Диагностически значимым для установления диагноза РАКС является обнаружение более 15% кольцевых сидеробластов. Нередко в костном мозге можно увидеть значительное количество макрофагов, нагруженных гемосидерином. В

периферической крови могут определяться популяции гипохромных эритроидных ядросодержащих клеток с признаками дефектной гемоглобинизации цитоплазмы.

Кольцевые сидеробласты могут определяться в разном количестве и при других вариантах МДС, например, при РЦМД, РАИБ и даже при злокачественных новообразованиях негемопозитической природы, апластической и мегалобластных анемиях, однако, это не имеет клинического значения.

При выраженном дизэритропоэзе в эритрокариоцитах может увеличиваться содержание ШИК-положительного вещества, а также появляются ферменты, которые в норме не характерны для клеток эритроидного ряда, например, кислая фосфатаза и неспецифическая эстераза.

Дисплазия клеток гранулоцитарного ряда

Диспластические изменения нейтрофилов могут наблюдаться как в клетках периферической крови, так костного мозга. В пунктате костного мозга признаки дисплазии нейтрофилов выражены более отчетливо, поскольку в периферической крови может быть значительная нейтропения и не всегда присутствуют незрелые клетки гранулоцитарного ряда.

Дисгранулопоэз может проявляться в виде снижения азурофильной зернистости в цитоплазме нейтрофилов вплоть до полного ее исчезновения. Нередко обнаруживается гипосегментация ядра (псевдопельгеровская аномалия). Пельгероидные формы нейтрофилов часто выявляются у больных МДС с del(17p). Реже встречается гиперсегментация ядра гранулоцита (более 5 сегментов). Проявлением дисгранулоцитопоэза может быть увеличение молодых гранулоцитарных форм, что указывает на неэффективность

гранулоцитопоза при нейтропении. Также может наблюдаться общее снижение количества всех гранулоцитарных элементов.

В редких случаях обнаруживается увеличение количества эозинофилов, которые могут иметь признаки дисплазии (гиполобуляция ядра, гипогрануляция) или базофилов.

Ферментативные нарушения гранулоцитов проявляются в виде снижения активности миелопероксидазы, концентрации липидов, щелочной и кислой фосфатаз, хлорацетатэстеразы. Функциональные нарушения проявляются снижением фагоцитарной и антибактериальной функции нейтрофилов. В зрелых моноцитах возможно понижение активности неспецифической эстеразы.

Дисплазия клеток мегакариоцитарного роста

Цитологические аномалии тромбоцитов при МДС включают их анизоцитоз, появление в периферической крови гигантски форм и обломков ядер мегакариоцитов. Увеличение размеров тромбоцитов может явиться причиной ложного занижения количества тромбоцитов при подсчете на гематологическом анализаторе, поэтому в дебюте заболевания необходим подсчет тромбоцитов в окрашенных мазках крови по Фонию. Наряду с морфологическими аномалиями могут выявляться и функциональные изменения тромбоцитов, например, нарушение их агрегации.

Дисплазия мегакариоцитов в аспирате костного мозга может выражаться как появлением микроформ (менее 25 μm в диаметре), так и больших монолобулярных и гиполобулярных мегакариоцитов, а также клеток с фрагментированным ядром. У ряда больных выявляется повышенное количество незрелых мегакариоцитов. Цитоплазма мегакариоцитов может быть гипогранулированной или содержать аномально крупные гранулы.

Количественные изменения проявляются увеличением числа мегакариоцитов или их снижением вплоть до полного отсутствия. В ряде случаев дисмегакариоцитопозс коррелирует с цитогенетическими аномалиями. Например, большие монолобулярные мегакариоциты обнаруживаются при изолированной del (5q).

У больных МДС с клиническими проявлениями геморрагического синдрома может наблюдаться снижение уровня гликогена и альфа-нафтилацетатэстеразы мегакариоцитов, выявляемое при цитохимическом исследовании.

Подсчет и описание бластных клеток

Подсчет бластных клеток имеет решающее значение для точной классификации МДС. Бластные клетки имеют высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, тонкий ядерный хроматин, четкие нуклеолы, цитоплазму с базофилией различной степени. Могут присутствовать гранулы или палочки Ауэра. Независимо от количества гранул, бластные элементы должны быть классифицированы как гранулярные или агранулярные. Количественный подсчет процента бластных клеток возможен только (!) в цитологических препаратах костного мозга (миелограмма).

Определенные трудности в диагностике МДС представляет подсчет бластов при увеличении количества эритрокариоцитов в миелограмме более 50%. При этом необходимо произвести перерасчет процентного содержания бластов по отношению к незэритроидным клеткам. Это важно для дифференциальной диагностики между различными вариантами МДС и ОМЛ. Если процент бластов < 20, то это МДС, а если $\geq 20\%$ - ОМЛ.

Следует отметить, что обнаружение диспластических клеток в аспирате костного мозга может быть затруднительным при гипоплазии костного мозга или развитии миелофиброза. У этих больных, как

правило, при аспирации костного мозга происходит значительное разведение материала периферической кровью. При этом в аспиратах мегакариоциты не определяются или их количество недостаточно для оценки признаков дисплазии. Так же у этих пациентов может быть значительно редуцирован эритроидный росток. В этих случаях оценка диспластических проявлений может проводиться по данным трепанобиоптатов.

Таблица 3. Характеристика диспластических проявлений в клетках периферической крови и костного мозга

Тесты	Клеточная линия		
	Эритроидная	Гранулоцитарная	Мегакариоцитарная
Периферическая кровь	Анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная пунктация, тельца Жолли, наличие нормобластов	Гипосегментация гранулоцитов (псевдопельгеровская аномалия), гипогрануляция/агрануляция цитоплазмы, гиперсегментация ядра, наличие бластов	Анизоцитоз тромбоцитов, гигантизм тромбоцитов
Костный мозг	Мегалобластоидные изменения, двухъядерные и многоядерные формы, кариорексис, цитоплазматические включения, межъядерные мостики, кольцевые сидеробласты,	Гипосегментация ядра (псевдопельгеровская аномалия), гипогрануляция/агрануляция цитоплазмы, гиперсегментация ядра, увеличение количества бластов	Микроформы мегакариоцитов, большие гиполобулярные мегакариоциты, мегакариоциты с фрагментацией ядра, мелкие двухъядерные мегакариоциты

	вакуолизация цитоплазмы		
--	----------------------------	--	--

1.3. Трепанобиопсия костного мозга

При диагностике МДС трепанобиопсия костного мозга на протяжении почти 30 лет традиционно выполнялась в целях определения клеточности кроветворной ткани, выявления фиброза стромы и гистотопографии, морфологической характеристики мегакариоцитарного ростка. Современная патологическая анатомия расширила возможности исследования трепанобиоптатов костного мозга, что обусловлено изменением условий декальцинации, изготовлением тонких срезов с окраской гематоксилином и эозином, дополнительными гистохимическими окрасками (по Гомори, Гимзе).

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга существуют объективные трудности дифференциальной диагностики МДС и вторичных (реактивных) миелодисплазий. В этой связи при патоморфологической диагностике МДС непременным условием является совместное обсуждение с лечащими врачами клинико-лабораторных и анамнестических данных в частности по длительности цитопении.

В целом диагноз МДС устанавливается на основе синтеза всей клинико-диагностической информации врачом-гематологом.

При реактивных миелодисплазиях с диспластическими изменениями одного или двух ростков, изменения стромы костного мозга выражены обычно в значительно большей степени, чем при МДС. Выявляются отек, микрогеморрагии, ретикулиновый фиброз (при окраске по Гомори), иногда – желатинозная трансформация/атрофия (визуализация данного вида стромальной дистрофии проводится с

помощью гистохимической окраски альциановым голубым). В строме костного мозга могут обнаруживаться макрофаги с признаками фагоцитоза клеточного детрита, лимфоидная инфильтрация, небольшие гранулемы из макрофагов и гистиоцитов.

При дифференциальной диагностике МДС на материале трепанобиоптатов костного мозга в каждом случае должны быть оценены: (1) клеточность; (2) состояние стромы с оценкой ретикулинового фиброза; (3) признаки гемосидероза и (4) миелодисплазии; (5) данные иммуногистохимического исследования. Ниже представлены обоснование каждой из вышеперечисленных позиций.

Клеточность костного мозга (нормоклеточный, гиперклеточный или гипоклеточный) оценивается относительно возрастной нормы с учетом неравномерности распределения кроветворной ткани в старшей возрастной группе. Гиперклеточность костного мозга с расширением одного или нескольких ростков кроветворения свидетельствует о дефиците зрелых клеток соответствующей линии дифференцировки в крови в том числе при неэффективности гемопоеза или отражает избыточные концентрации ростовых факторов. При гиперклеточном костном мозге с расширением одной или нескольких клеточных линий миелопоеза дифференциальная диагностика проводится между лейкомоидными реакциями, анемическим синдромом, миелопролиферативными заболеваниями – в первую очередь с первичным миелофиброзом с пролиферацией гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, BCR-ABL1+ хроническим миелолейкозом, заболеваниями из группы МДС/МПЗ.

При изолированных цитопениях, не связанных с МДС, обычно прослеживается корреляция с гиперплазией данной клеточной линии в аспиратах и трепанобиоптатах костного мозга. Так, при анемическом синдроме отмечается расширение эритроидного ростка, могут

отмечаться признаки мелагобластоидности. При иммунной тромбоцитопении происходит резкое увеличение числа мегакариоцитов, как правило, они небольшого размера с незрелой морфологией, при цитологическом исследовании с гипергранулярной цитоплазмой.

Гиперклеточность костного мозга при МДС чаще обусловлена расширением эритроидного ростка, реже гранулоцитарного и мегакариоцитарного. Гиперклеточность костного мозга с одномоментным расширением 2-х ростков миелопоэза характерна для морфологически «узнаваемого» варианта МДС с del(5q). Повышенная клеточность кроветворной ткани обусловлена гиперплазией мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков с преобладанием зрелых форм, расширением эозинофильной популяции. Мегакариоциты имеют характерный вид – они средних и крупных размеров с моно- и билобулярными ядрами, гиперхромией ядер и плотной эозинофильной цитоплазмой. Преобладание в костном мозге мегакариоцитов описанного типа свидетельствует о наличии del(5q) - как изолированной генетической поломки, либо как части сложного кариотипа.

Сложной для гистологической диагностики является рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС), при которой могут отсутствовать признаки дисплазии. Дифференциальная диагностика проводится с анемическим синдромом с расширением эритроидного ростка. Диагноз устанавливается на основе подсчета количества кольцевых сидеробластов в миелограмме с учетом (их должно быть более 15%).

При рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ) костный мозг может быть нормо-, гипо- или гиперклеточным, с признаками дефицита созревания и «левого сдвига» (омоложения) гранулоцитарного ростка, с наличием ALIP (группы клеток с бластной

морфологией гранулоцитарного ряда – миелобласты, промиелоциты по 3-5 клеток, кластеры, содержащие более 5 клеток, лежащие в центральных отделах лакун). Признаки дизэритропоэза обычно достаточно выражены. Мегакариоциты с диспластическими изменениями могут быть немногочисленными.

Гипоплазия костного мозга диагностируется в ситуации, когда количество кроветворной ткани в трепанобиоптате костного мозга менее 20% возрастной нормы. Дифференциальную диагностику в этой ситуации проводят с апластической анемией и гипопластическими вариантами ОМЛ. Необходимо обращать особое внимание на дефицит (блок) созревания гранулоцитарного ростка и гистотопографию незрелых клеток (вне зон эндоста). «Левый сдвиг» гранулоцитарного ростка, степень дисплазии во всех ростках кроветворения, более частое наличие мегакариоцитов являются признаками, в большей степени характеризующими гипопластический вариант МДС при дифференциальной диагностике с апластической анемией. Малое количество мегакариоцитов небольших размеров с гиперхромными гиполобулярными ядрами в случае длительной цитопении не позволяют однозначно отнести гистологическую картину к субстрату МДС. Необходимо проводить оценку степени ретикулинового фиброза стромы костного мозга. Для апластической анемии характерна «прозрачная» строма, без признаков ретикулинового или коллагенового фиброза, с наличием клеток гемопоэтической ткани – макрофагов, мастоцитов (при окраске по Гимзе), лимфоидных клеток, зрелых плазматических клеток. Для исключения гипопластического варианта ОМЛ необходимо проведение иммуногистохимического исследования с антителом к CD34. При апластической анемии отмечается резкое снижение или полное отсутствие CD34-позитивных клеток.

Наличие фиброза стромы костного мозга и степень ретикулинового и коллагенового фиброза оцениваются по Европейской системе градации 2005 года.

При МДС с фиброзом, как правило, увеличено количество клеток с бластной морфологией. Такие случаи с учетом данных миелограммы в большинстве случаев классифицируются в категории РАИБ. При фиброзе стромы костного мозга рекомендуется провести иммуногистохимическое исследование с антителом к CD34 (выявление ALIP). Фиброз стромы характерен для МДС, индуцированного предшествующей химиотерапией (t-MDS).

Гистологическая оценка гемосидероза (морфологическое проявление «перегрузки железом») проводится с помощью гистохимической окраски по Перлсу. Дифференциальная диагностика включает нарушения обмена железа при инфекциях различной этиологии, сепсисе, гемолизе, первичном и вторичном гемохроматозе, заболеваниях печени (гепатиты, цирроз), отравлениях солями металлов и анемиях хронического воспаления.

Морфологические признаки дисплазии ростков миелопоэза

Помимо цитоморфологических признаков, сходных с таковыми при цитологическом исследовании, в трепанобиоптате возможно и необходимо оценить архитектуру костного мозга - гистотопографию гемопоэтических ростков. Аномалии расположения ростков в кроветворной ткани являются одним из ведущих признаков МДС. Атипичная топография мегакариоцитарного ростка является наиболее устойчивым гистологическим признаком дисплазии. Так, в норме и при большинстве реактивных состояний практически не встречается паратрабекулярное расположение элементов мегакариоцитопоэза. Исключением являются, пожалуй, лишь аутоиммунные заболевания и период восстановления костного мозга после трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК). Полуколичественное

определение диспластически измененных форм (> 10% при просмотре не менее 30 мегакариоцитов), паратрабекулярное расположение мегакариоцитов, экспрессия ими CD34 являются наиболее надежными признаками дисплазии мегакариоцитарного роста при МДС. Аномальное распределение эритрокариоцитов с тенденцией к паратрабекулярному расположению, наличие незрелых клеток гранулоцитарного роста вне зон эндоста (в центральных отделах костномозговых полостей) также характерно для МДС. Подобные изменения реактивного характера могут наблюдаться при использовании Г-КСФ или в случаях значительного расширения эритроидного роста при анемическом синдроме.

Иммуногистохимические исследования при МДС проводится на срезах парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга. Антитела к CD34 применяются для визуализации и полуколичественной оценки клеток с бластной морфологией вне зон эндоста; антитела к CD61/CD42b для идентификации клеток мегакариоцитарного роста, выявления мегакариобластов, мегакариоцитов небольших размеров с гиполобулярными ядрами, микроформ. При ИГХ-исследовании можно выявить снижение экспрессии TdT+, CD19+ и PAX5+, что характерно для МДС; признаки моноцитарной дифференцировки при «левом сдвиге» гранулоцитарного роста при дифференциальной диагностике с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ), заболеванием из группы МДС/МПЗ.

Рекомендуемая панель антител для ИГХ-исследования при дифференциальной диагностике МДС следующая:

- Гранулоцитарный росток – миелопероксидаза (для МДС характерно снижение интенсивности экспрессии миелопероксидазы и количества позитивных клеток).
- Моноцитарный росток – CD14, CD68 (PG-M1), CD163, лизоцим.

- Эритроидный росток – гемоглобин, CD71, гликофорин А или С.
- Мегакариоцитарный росток – CD61, CD42b, CD34.
- Незрелые клетки с бластной морфологией – CD117/CD34 (в сочетании с CD71 для визуализации незрелых эритроидных предшественников).

1.4. Цитогенетика

Цитогенетический анализ играет ключевую роль в верификации диагноза МДС. Хромосомные аномалии наблюдаются у 50-60% больных. Наиболее частыми одиночными aberrациями являются del(5q), моносомия 7 или del (7q), трисомия 8 и del (20q).

Цитогенетический анализ аспирата костного мозга следует проводить всем пациентам с подозрением на МДС. По возможности должно быть проанализировано не менее 20 метафаз, которые должны быть описаны в соответствии с рекомендациями Международной Системы по Цитогенетической Номенклатуре человека (ISCN). Для выявления аномального клона необходимо определить, по крайней мере, в 2-х метафазах дополнительные хромосомы или их структурные изменения, а потерю (утрату) хромосомы не менее чем в трех. Под комплексными аномалиями кариотипа понимают случаи с тремя или большим числом независимых изменений, выявленных не менее чем в 2-х метафазах.

В соответствии с критериями ВОЗ (2008) некоторые аномалии рассматриваются в качестве прямого доказательства МДС, даже в отсутствие убедительных морфологических признаков (табл. 4). Эти случаи, теперь включены в категорию "неклассифицируемые МДС".

Таблица 4. Часто встречающиеся хромосомные аномалии, которые подтверждают диагноз МДС

Аномалии	Частота встречаемости, %
----------	--------------------------

-5 или del(5q)	10-15
-7 или del(7q)	10
i(17q) или t(17p)	2-3
del(12p) или t(12p)	1-2
del(11q)	1-2
-13 или del(13q)	1-2
del(9q)	1
idic(X)(q13)	1
inv(3)(q21q26.2)	1
t(6;9)(p23;q34)	1
t(3;21)(q26.2;q22.1)	1
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1
t(11;16)(q23;p13.3)	1
t(2;11)(p21;q23)	1

В случае если стандартное цитогенетическое исследование не было выполнено, например, вследствие отсутствия метафаз или других технических трудностей, анализ следует дополнить FISH (флуоресцентная *in situ* гибридизация) тестами. Кроме того, этот метод может быть полезен для выявления сложных aberrаций. С помощью FISH аномалии могут быть обнаружены в 15% случаев с нормальным кариотипом. Рекомендуемые ДНК-зонды для диагностики МДС – 5q31, cen7, 7q31, cen8, TP53, 20q, cenY. Не смотря на то, что FISH очень чувствительный метод, его следует применять обоснованно. Полноценный скрининг на наличие хромосомных aberrации не может осуществляться только с помощью этой методики. Стандартное цитогенетическое исследование при МДС является строго обязательным. Использование FISH с целью выявления хромосомных аномалии рекомендуется в случае повторяющихся неудач при проведении стандартного

цитогенетического исследования и у пациентов с нормальным кариотипом.

1.5. Проточная цитометрия

Проточная цитометрия позволяет определить конкретные изменения клеток отдельных ростков кроветворения костного мозга. Ни один изолированный иммунофенотипический параметр не доказал свою диагностическую значимость для МДС, но с помощью анализа комбинаций отдельных признаков можно отличить это заболевание от других цитопений с достаточно высокой чувствительностью и приемлемой специфичностью.

Принимая во внимание объективные трудности, в настоящее время рекомендовать данный метод диагностики на территории РФ не представляется возможным. Проточная цитометрия пока остается в рамках исследовательской работы.

1.6. Молекулярная генетика

Анализ однонуклеотидного полиморфизма (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) существенно улучшает диагностические возможности по выявлению хромосомных нарушений по сравнению со стандартным цитогенетическим исследованием, особенно у пациентов с нормальным кариотипом или, когда кариотипирование не удалось выполнить. Одновременное использование анализа SNP и цитогенетики при первичном анализе кариотипа пациентов с МДС ожидаемо приведет к получению более обширной клинически полезной информации, которая не может быть получена с помощью рутинных методов.

Приобретенные соматические мутации были обнаружены в целом ряде генов, включая *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *CBL*, *ETV6*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *KRAS*, *NPM1*, *NRAS*, *RUNX1* и TP53. Недавно были выявлены мутации в генах кодирования компонентов сплайсосомы,

характерные для пациентов с МДС с кольцевыми сидеробластами (85%), реже без таковых (44%). В большинстве случаев это гены *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2* и реже *SF3A1*, *SF1*, *U2AF65*, *PRPF40B*. Наиболее часто подвергающиеся при МДС мутациям гены представлены в табл. 5.

Таблица 5. Часто определяемые мутации генов при МДС

Аномалии генов	Частота встречаемости, %
SF3B1	25-30
TET2	20-25
RUNX1	10-20
ASXL1	10-15
SRSF2	10-15
TP53	5-10
U2AF1	5-10
NRAS/KRAS	5-10
DNMT3A	5
ZRSR2	5
EZH2	5
IDH1, IDH2	2-3
ETV6	2
CBL	1-2
NPM1	1-2
JAK2	1-2
SETBP1	1-2
SF3A1	1-2
SF1	1-2
U2AF65	1-2
PRPF40B	1-2

Скрининг молекулярных дефектов остается в поле научных исследований и не может быть рекомендован для текущей клинической практики.

Раздел 2. Классификация

МДС следует классифицировать в соответствии с актуальными критериями ВОЗ, 2008 года (табл. 6).

Таблица 6. Классификация МДС (ВОЗ, 2008)

Нозологическая форма	Изменения в гемограмме	Изменения в костном мозге
Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией: <ul style="list-style-type: none"> • рефрактерная анемия (РА); • рефрактерная нейтропения (РН); • рефрактерная тромбоцитопения (РТ) 	<ul style="list-style-type: none"> • Одно или 2-х ростковая цитопения¹ • Бласты - нет или < 1%² • Моноциты < 1 x 10⁹/л 	<ul style="list-style-type: none"> • Дисплазия в одном ростке кроветворения ≥ 10% клеток • < 5% бластных клеток • < 15% кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с «кольцевыми» сидеробластами (РАКС)	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Бласты – нет 	<ul style="list-style-type: none"> • Дисплазия только клеток эритроидного ряда • < 10% клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков с признаками дисплазии • < 5% бластных клеток • ≥ 15% кольцевых сидеробластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД)	<ul style="list-style-type: none"> • Цитопения • Бласты – нет или < 1%² • Палочки Ауэра – нет • Моноциты < 1,0 x 10⁹/л 	<ul style="list-style-type: none"> • Дисплазия ≥ 10% клеток двух или более гемопозитических линий • < 5% бластов • < 15% кольцевидных сидеробластов • Нет палочек Ауэра

Рефрактерная анемия с избытком бластов -1 (РАИБ-1) ³	<ul style="list-style-type: none"> • Цитопения • Бласты <5% • Палочки Ауэра - нет • Моноциты <1,0 x 10⁹/л 	<ul style="list-style-type: none"> • Моно- или мультилинейная дисплазия • 5-9% бластов • Нет палочек Ауэра
Рефрактерная анемия с избытком бластов -2 (РАИБ-2) ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Цитопения • Бласты 5-19% • Палочки Ауэра ±³ • Моноциты < 1 x 10⁹/л 	<ul style="list-style-type: none"> • Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения • Бластные клетки 10-19% • Палочки Ауэра ±³
МДС неклассифицируемый (МДС-Н)	<ul style="list-style-type: none"> • Цитопения • Бласты ≤ 1%² • Палочки Ауэра – нет 	<ul style="list-style-type: none"> • Дисплазия менее чем в 10% клеток в 1 или более ростках кроветворения в сочетании с цитогенетическими аномалиями, характерным для МДС⁵ • Бластные клетки < 5% • Нет палочек Ауэра
МДС с изолированной делецией 5q	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Бласты ≤ 1% • Тромбоциты в норме или повышены 	<ul style="list-style-type: none"> • Дизэритропоэз • Бластные клетки <5% • Нормальное или увеличенное количество одноядерных мегакариоцитов • Нет палочек Ауэра • Изолированная делеция 5q

Примечания:

¹2-х ростковая цитопения иногда встречается. Случаи с панцитопенией классифицируются как МДС-Н.

²Если в ПКМ бласты < 5%, в периферической крови бласты 1%, то этот вариант заболевания относится к МДС-Н.

³Если в ПКМ бласты < 5%, в периферической крови бластов 2-4%, то этот вариант заболевания относится к РАИБ-1.

⁴Если в ПКМ бласты < 10%, в периферической крови бласты < 5%, но в бластных клетках есть палочки Ауэра, то этот вариант заболевания относится к РАИБ-2.

⁵Несбалансированные аномалии кариотипа: -7 или del(7q), -5 или del(5q), i(17q) или t(17p), -13 или del(13q), del(11q), del(12p) или t(12p), del(9q), idic(X)(q13).

Сбалансированные аномалии кариотипа: t(11;16)(q23;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.2), inv(3)(q21q26.2), t(2;11)(p21;q23), t(6;9)(p23;q34).

Не рассматриваются как окончательное доказательство МДС: +8, del(20q), -Y.

Самым главным отличием классификаций ВОЗ от FAB, начиная с 3-й редакции (2001) стало снижение порога количества бластных клеток в крови или костном мозге, необходимое для подтверждения диагноза ОМЛ с 30% до 20%. Естественно, пороговое значение процента бластных клеток, чтобы различить МДС и ОМЛ, установить достаточно сложно. Было установлено, что клиническое течение заболевания, вероятность получения ответа на химиотерапию, показатели выживаемости у пациентов с числом бластных клеток в костном мозге 20-29% фактически аналогичны таковым у больных с количеством бластных клеток более 30%. Согласно предложению ВОЗ, эти случаи классифицируют как ОМЛ с признаками мультилинейной дисплазии. В эту категорию так же включают пациентов с МДС в анамнезе и больных, которым первоначально установлен диагноз ОМЛ с дисплазией в нескольких ростках кроветворения. Стоит подчеркнуть, что терапевтическая тактика для пациентов с количеством бластных клеток 20-29% должна основываться не только на проценте этих клеток, но и на клинических особенностях, скорости прогрессирования заболевания и результатах

генетического исследования. Некоторые пациенты с предшествующим МДС и процентом бластных клеток от 20 до 29 в действительности демонстрируют клиническое течение, более похожее на МДС, чем на ОМЛ.

Другим нововведением стала категория «Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией», предложенная для верификации случаев дисплазии с вовлечением 2 или 3-х ростков кроветворения. Помимо этого, произошло разделение рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ) на два типа (РАИБ-1 и -2) и особо выделен в качестве отдельного варианта - МДС, протекающий с изолированной del (5q). Наконец, хронический моноцитарный лейкоз (ХММЛ) выведен во вновь созданную категорию – миелодиспластические синдромы/миелопролиферативные заболевания (МДС/ХМПЗ).

В дальнейшем классификация ВОЗ была доработана в 2008 году (4-я редакция). Этот пересмотр позволил более точно классифицировать пациентов с дисплазией одного ростка. В настоящее время категория рефрактерной цитопении с унилинейной дисплазией включает рефрактерную анемию (РА), рефрактерную нейтропению (РН) и рефрактерную тромбоцитопению (РТ). Две группы рефрактерной цитопении с мультилинейной дисплазией, определенные в 3-ей редакции классификации ВОЗ в 2001 году как две категории (РЦМД и РЦМД-КС) в настоящее время объединены. Обнаружение кольцевых сидеробластов следует соотносить с молекулярными находками и ответом на терапию, что необходимо отражать в конечном диагнозе. В пересмотренной классификации также уточнены критерии РАИБ-1, согласно которым пациенты с 2-4% бластов в периферической крови также попадают в эту группу, даже если процент в костном мозге менее 5%. Пациенты с 5-19% бластов в

периферической крови или 10-19% бластов в костном мозге относятся к РАИБ-2.

Рабочей группой по МДС (2007) предложены категории, которых не вошли в классификацию ВОЗ: идиопатическая дисплазия неуточненной этиологии (IDUS) и идиопатическая цитопения неуточненной этиологии (ICUS). Для идиопатической дисплазии неуточненной этиологии (IDUS) характерно - отсутствие цитопении, либо показатели чуть ниже нижней границы нормы (Hb \geq 110 г/л, АЧН \geq 1,5 x 10⁹/л, тромбоциты \geq 100 x 10⁹/л) на протяжении более 6 мес., наличие признаков дисплазии более, чем в 10% клеток, отсутствие клональных цитогенетических или молекулярных маркеров и отсутствие какой-либо иной причины для возникновения дисплазии. При отсутствии дисплазии, клональных цитогенетических или молекулярных маркеров, конкурентных заболеваний и длительной цитопении (Hb < 110 г/л, АЧН < 1,5 x 10⁹/л, тромбоциты < 100 x 10⁹/л) рекомендуется использовать термин ICUS (идиопатическая цитопения неуточненной природы или пре-МДС) с обязательным морфологическим и цитогенетическим исследованием костного мозга в динамике для исключения развития МДС.

Раздел 3. Оценка риска и факторы прогноза

МДС является чрезвычайно гетерогенной группой заболеваний, начиная от форм с почти нормальной продолжительностью жизни и заканчивая вариантами, сходными по течению с ОМЛ. Риск-адаптированная стратегия лечения является обязательным условием при такой разнородности. Прогностические факторы можно разделить на те, которые касаются характеристик самого пациента, и те, которые определяются особенностями конкретного варианта МДС.

3.1. Факторы, связанные с болезнью (шкалы прогноза)

Определение риска, связанного с характеристикой варианта МДС, базируется на использовании прогностических систем оценки, объединяющих отдельные клинические и гематологические параметры. В 1997 году, под эгидой Международной школы анализа рисков миелодисплазии (IMRAW), Гринберг и соавторы разработали Международную прогностическую бальную систему (IPSS), учитывающую количество бластов в костном мозге, цитогенетические аномалии и выраженность периферических цитопений (табл. 7).

Таблица 7. Прогностическая шкала IPSS

Критерии прогноза	Баллы				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Бласты в КМ, %	< 5	5 - 10	-	11 - 20	21 - 30
Кариотип	хороший	промежуточный	плохой		
Цитопении	0/1	2/3			
Сумма баллов:	Категория риска	Медиана общей выживаемости, лет		Медиана времени до трансформации в ОМЛ 25% больных, лет	
0	Низкая	5,7		9,4	
0,5 – 1,0	Промежуточная-1	3,5		3,3	
1,5 – 2,0	Промежуточная-2	1,1		1,1	
≥ 2,5	Высокая	0,4		0,2	

Примечание.

Цитопения: Нв <100 г/л; абсолютное число нейтрофилов <1,5x10⁹/л; тромбоциты < 100x10⁹/л.

Кариотип: хороший – нормальный кариотип, -Y, -20, -5; плохой – аномалии 7 хромосомы и комплексные aberrации (≥ 3 хромосом); промежуточный – все остальные.

Система IPSS оказалась полезной для прогнозирования общей выживаемости и риска трансформации в ОМЛ пациентов с МДС, что помогает в принятии клинических решений.

Дополнительные факторы, которые также имеют прогностическое значение, в том числе мультилинейная дисплазия, тяжелая анемия с зависимостью от трансфузий, были включены в Прогностическую балльную систему ВОЗ (WPSS), которая позволяет разделить пациентов на 5 групп риска с различными показателями выживаемости и вероятности трансформации в ОМЛ (табл. 8). Эта шкала позволяет более точно определить прогноз отдельных пациентов с МДС, в особенности из групп низкого и промежуточного-1 риска по IPSS.

Таблица 8. Прогностическая шкала WPSS

Параметры	Баллы			
	0	1	2	3
Вариант по классификации ВОЗ ¹	РА, РАКС, 5q-	РЦМД	РАИБ-1	РАИБ-2
Кариотип ²	Хороший	Промежу- точный	Плохой	-
Трансфузии ³	Нет	Регулярные	-	-
Сумма баллов	Прогноз	Медиана общей выживаемости, мес.	Вероятность прогрессии в ОМЛ (без лечения)	

			2 года	5 лет
0	Очень низкий	103	0	0,06
1	Низкий	72	0,11	0,24
2	Промежуточн ый	40	0,28	0,48
3-4	Высокий	21	0,52	0,63
5-6	Очень высокий	12	0,79	1

Примечания:

- 1. Морфологические варианты по ВОЗ:** РА – рефрактерная анемия; РАКС – рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами; 5q- синдром – МДС с изолированной делецией 5q; РЦМД – рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией; РАИБ-1 – рефрактерная анемия с избытком бластов 1 и РАИБ-2 – рефрактерная анемия с избытком бластов 2.
- 2. Кариотип:** хороший – нормальный, -Y, del(5q), del(20q); плохой – комплексные аномалии ≥ 3 aberrаций и любые изменения 7 хромосомы; промежуточный – все другие аномалии кариотипа.
- 3. Трансфузионная зависимость (регулярная)** – это минимум одна трансфузия донорских эритроцитов каждые 8 недель на протяжении 4 мес.

Относительно недавно Международная рабочая группа по прогнозированию МДС, проанализировав отдаленные результаты большого многоцентрового исследования по первичным пациентам с МДС, пересмотрела систему IPSS. В работе было проанализирована прогностическая значимость большого количества даже весьма редких аномалий кариотипа, что позволило классифицировать их на 5 цитогенетических групп риска. В конечном виде Пересмотренная прогностическая бальная система (IPSS-R) позволяет классифицировать заболевание на 5 прогностических групп, точно

учитывая кариотип, количество бластных клеток и тяжесть отдельных цитопений (табл. 9).

Таблица 9. Прогностическая шкала IPSS-R

Параметры	Баллы					
	0	0,5	1	1,5	2	3-4
Кариотип	Очень хороший	-	Хороший	-	Промежуточный	Плохой и очень плохой
Бласты в КМ, %	≤ 2		>2 - <5	-	5 – 10	> 10
Гемоглобин, г/л	≥ 100	-	80 - 99	< 80	-	--
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	≥ 100	50 - 99	< 50	-	-	--
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	--
Вариант прогноза	Сумма баллов	Медиана общей выживаемости, мес.		Медиана времени до трансформации в ОМЛ 25% больных, мес.		
Очень низкий	≤ 1,5	9,3		Не достигнута		
Низкий	> 1,5 – 3	6,3		Не достигнута		
Промежуточный	> 3 – 4,5	3,4		2,4		
Высокий	> 4,5 – 6	1,2		0,8		
Очень высокий	> 6	0,6		0,6		
Вариант кариотипа:	Данные цитогенетического исследования					
Очень хороший	-Y; del(11q)					

Хороший	Нормальный; del(5q); del(12p); del(20q); del(5q) с дополнительной хромосомной аберрацией
Промежуточный	Del(7q); +8; +19; i(17q); любая другая изолированная или двойная аберрация
Плохой	-7; inv(3)/t(3q)/del(3q); двойная аберрация с -7/7q-; комплексный кариотип (3 аберрации)
Очень плохой	Комплексный кариотип (> 3 аберраций)

Новая прогностическая система IPSS-R более совершенна и улучшает стратификацию больных. Оценка прогноза может технически быть упрощена с помощью Интернет-калькулятора (<http://advanced.ipss-r.com>) или бесплатного приложения IPSS-R для смартфонов и планшетных компьютеров.

К сожалению, необходимо признать, что в настоящее время нет универсальной прогностической шкалы, которая включала бы в себя все значимые для МДС параметры (морфологический вариант, спленомегалию, ЛДГ, β 2-микроглобулин, ферритин и т.д.), и в этой связи при принятии решения о выборе тактики терапии можно оценивать прогноз сразу по нескольким шкалам (IPSS, IPSS-R, WPSS). В основном научные доказательства эффективности и безопасности доступных терапевтических опций получены в клинических исследованиях, в которых стратификация пациентов проводилась на основе системы IPSS. Как следствие этого, все фактические рекомендации по лечению основываются на разделении больных на группы именно согласно IPSS, что позволяет Российскому экспертному сообществу рекомендовать ее в качестве базового инструмента при формулировании диагноза и выборе терапевтического подхода. Также следует еще раз подчеркнуть, что для формирования более четкого представления о течении

заболевания и выбора оптимального терапевтического воздействия настоятельно рекомендуется выполнять повторное обследование пациентов, а не основываться на одиночных результатах.

Для пациентов с неоцененным в силу технических причин кариотипом при выборе терапевтического режима следует принимать во внимание морфологический вариант МДС по классификации ВОЗ, количество бластных клеток в костном мозге и динамику их изменения, клеточность костного мозга и тяжесть цитопений.

3.2. Факторы, связанные с пациентом

Отдельные параметры, характеризующие соматический статус пациента, могут влиять на естественное течение болезни и принятие терапевтических решений. К таким факторам относятся возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, физические резервы, нутритивный и психический статус пациента.

Продвинутый возраст является при МДС независимым неблагоприятным прогностическим фактором. Коррекция на возраст при оценке вероятности долгосрочной выживаемости была предоставлена для большинства прогностических систем. Тем не менее, хронологический возраст может отличаться от биологического, что необходимо учитывать при выборе тактики терапии.

Высокая частота сопутствующих заболеваний - обычное явление у пожилых людей. Одно или несколько сопутствующих заболеваний исходно встречается более чем у половины пациентов с МДС, что оказывает значительное влияние на выживаемость. Болезни сердца – это самые частые сопутствующие заболевания, определяющие коморбидность больных МДС. Сердечно-сосудистые осложнения наиболее выражены у пациентов с тяжелой анемией и трансфузионной зависимостью.

Проблемы, связанные с наличием сопутствующих заболеваний, по-разному проявляются у пациентов с МДС из групп низкого и высокого риска. У пациентов с МДС из группы низкого риска, сопутствующие заболевания влияют на прогноз, непосредственно увеличивая риск смерти, не связанной с трансформацией в острый лейкоз. И, наоборот, у пациентов из группы высокого риска, клиническое значение нетяжелой сопутствующей патологии не так велико по сравнению с неблагоприятным прогнозом самого МДС. Однако, и у этих больных, коморбидность влияет на результаты лечения, ограничивая выбор возможных вариантов терапии.

Для прогнозирования влияния сопутствующих заболеваний на конечные результаты при выполнении трансплантации аллогенных кроветворных клеток (алло-ТГСК) был разработан «Индекс коморбидности при трансплантации костного мозга» (НСТ-СІ). Указанный инструмент призван учесть сопутствующие заболевания, существующие перед проведением алло-ТГСК, и используется для прогнозирования результатов трансплантации и стратификации пациентов с МДС и ОМЛ. Помимо НСТ-СІ существует еще ряд оценочных систем, которые были протестированы у пациентов с МДС, в частности индексы общего профиля Чарльсон и индекс коморбидности взрослых.

С практических позиций наибольший интерес представляет МДС-специфичный индекс коморбидностей (MDS-CI), для определения которого необходимо оценить функциональное состояние и/или наличие поражения сердца, печени, почек и легких, активных или излеченных солидных опухолей (табл. 10).

Таблица 10. Шкала коморбидности для больных МДС (MDS-CI)

Сопутствующие заболевания	Баллы
---------------------------	-------

Болезни сердца:	2
• Аритмия	
• Заболевания клапанов	
• Ишемическая болезнь или инфаркт миокарда	
• Застойная сердечная недостаточность	
Поражение печени средней и тяжелой степени:	1
• Цирроз	
• Фиброз	
• Персистирующая гипербилирубинемия >1,5 x ВГН или АСТ/АЛТ > 2,5 x ВГН	
Поражение легких тяжелой степени:	1
• Диффузная способность и/или объем форсированного выдоха за 1 сек. \leq 65% или диспноэ в покое или необходимость в оксигенации	
Болезни почек:	1
• Персистирующая креатининемия >2 мг/дл	
• Гемодиализ	
• Трансплантация	
Солидная опухоль:	1
• Опухоль в анамнезе, за исключением немеланомного рака кожи	

По сумме баллов, присвоенных каждому показателю, определяется прогностический вариант MDS-CI: низкий (0), промежуточный (1-2) и высокий (\geq 3 баллов). Последующее применение индекса коморбидности позволяет стратифицировать больных из группы низкого и промежуточного риска (но не высокого и

очень высокого) на группы с разной выживаемостью. При прочих равных условиях высокое значение индекса MDS-CI как увеличивает риск смерти от причин, не связанных с трансформацией в острый лейкоз (HR 2,46; $p < 0,001$), так и уменьшает показатели ОВ в целом (HR 2,09; $p < 0,001$).

Таким образом, учет факторов, связанных как с заболеванием, так и с самим пациентом значительно улучшает прогностическую мощность отдельных моделей, особенно в группах низкого риска.

Мониторинг пациентов и критерии ответа на лечение

Пациенты с МДС нуждаются в постоянном динамическом наблюдении, включающем регулярный мониторинг показателей периферической крови. Перед началом каждой новой линии терапии необходимо повторное исследование костного мозга, желательно с цитогенетическим анализом. Частота исследований зависит от группы риска и терапевтической тактики.

Неоднородность МДС осложняет оценку ответа на терапию. В 2000 году Международной рабочей группой (IWG) были определены стандартизованные критерии ответа при МДС. В последующем они были пересмотрены и обновлены в 2006 году (табл. 11). Критерии IWG определяют различные аспекты ответа с учетом целей лечения и включают в себя полную и частичную ремиссию, цитогенетический ответ, гематологические улучшения и качество жизни (КЖ). Использование этих критериев рекомендовано как для клинической практики, так и при проведении клинических исследований.

Таблица 11. Оценка эффективности терапии (IWG 2006)

Вид ответа	Критерии
------------	----------

Полная ремиссия	<p>Костный мозг: $\leq 5\%$ миелобластов с нормальным созреванием всех типов клеточных линий; возможна персистирующая дисплазия.</p> <p>Периферическая кровь: Hb ≥ 110 г/л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$/л, нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$/л, бласты 0%.</p>
Частичная ремиссия	<p>Все критерии полной ремиссии соблюдаются за исключением того, что количество бластных клеток в костном мозге снизилось $\geq 50\%$ от исходного значения, но остается $> 5\%$.</p> <p>Клеточность и морфология не актуальны.</p>
Костно-мозговая ремиссия	<p>Костный мозг: $\leq 5\%$ миелобластов и их количество в процессе терапии снизилось $\geq 50\%$ от исходного уровня.</p> <p>Периферическая кровь: если имеет место гематологическое улучшение (ГУ), его следует добавлять к костномозговому ответу.</p>
Стабилизация	Отсутствие частичной ремиссии, но нет признаков прогрессирования в течение более 8 недель
Без эффекта (неудача)	Летальный исход на фоне терапии или прогрессирование заболевания, характеризующиеся усугублением цитопении, увеличением количества бластов в костном мозге или прогрессирование в более «продвинутой» морфологический вариант МДС по сравнению с тем вариантом, что был до терапии.
Рецидив после полной или частичной ремиссии	<p>Необходимо наличие хотя бы 1 из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Процент бластных клеток вернулся к исходному значению до лечения; • Снижение на $\geq 50\%$ от максимального количества гранулоцитов или тромбоцитов во время ремиссии / ответа; • Снижение концентрации Hb ≥ 15 г/л или присоединение трансфузионной зависимости.

Цитогенетический ответ	<p>Полный: исчезновение хромосомных изменений и отсутствие новых.</p> <p>Частичный: уменьшение количества клеток с хромосомными нарушениями минимум на 50%.</p>
Прогрессия заболевания	<p>Для пациентов с количеством бластных клеток:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5% - увеличение на $\geq 50\%$, т.е. > 5%, • 5-10% - увеличение на $\geq 50\%$, т.е. > 10%, • 10-20% - увеличение на $\geq 50\%$, т.е. > 20%, • 20-30% - увеличение на $\geq 50\%$, т.е. > 30%. <p>Наличие любого из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Снижение количества гранулоцитов или тромбоцитов как минимум на 50% от максимального значения во время ремиссии/ответа, • Снижение концентрации Hb ≥ 20 г/л, • Зависимость от трансфузионной терапии.
Гематологическое улучшение	Критерии ответа (ответ должен сохраняться не менее 8 недель)
Эритроидный ответ (исходно < 110 г/л)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение Hb ≥ 15 г/л. • Снижение абсолютного числа единиц переливаемой эритроцитарной массы, по крайней мере, на 4 ед. в течение 8 недель по сравнению с исходным числом переливаемых единиц за предшествующие 8 недель. • При оценке интенсивности трансфузионной терапии необходимо учитывать трансфузии, выполненные при Hb ≤ 90 г/л.
Тромбоцитарный ответ (исходно < 100×10^9 /л)	<ul style="list-style-type: none"> • Абсолютное число тромбоцитов увеличивается $\geq 30 \times 10^9$/л, при исходных значениях > 20×10^9/л. • Увеличение с уровня < 20×10^9/л до > 20×10^9/л и минимум на 100%.
Нейтрофильный ответ (исходно < $1,0 \times 10^9$ /л)	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение на 100% и увеличение абсолютного числа нейтрофилов до уровня > $0,5 \times 10^9$/л.

Прогрессия или рецидив после ГУ	Доказательство хотя бы одного из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • Снижение на $\geq 50\%$ от максимального количества гранулоцитов или тромбоцитов, • Снижение Hb $\geq 15\text{г/л}$, • Трансфузионная зависимость.
---------------------------------	--

Оценка качества жизни при МДС используется в качестве конечной точки в исследованиях, связанных с лечением. Для измерения КЖ чаще всего используется опросник Европейской организации по исследованию и лечению рака C30 (EORTC QLQ-C30), а также опросник по функциональной оценке противоопухолевой терапии. В настоящее время трудно рекомендовать что-то определенное, однако в клинической практике оценка КЖ у больных МДС нередко является ведущим параметром при проведении заместительной терапии компонентами крови.

Раздел 5. Терапевтические стратегии

Алгоритмы принятия терапевтических решений в зависимости от группы риска по IPSS представлены на рис. 1-3

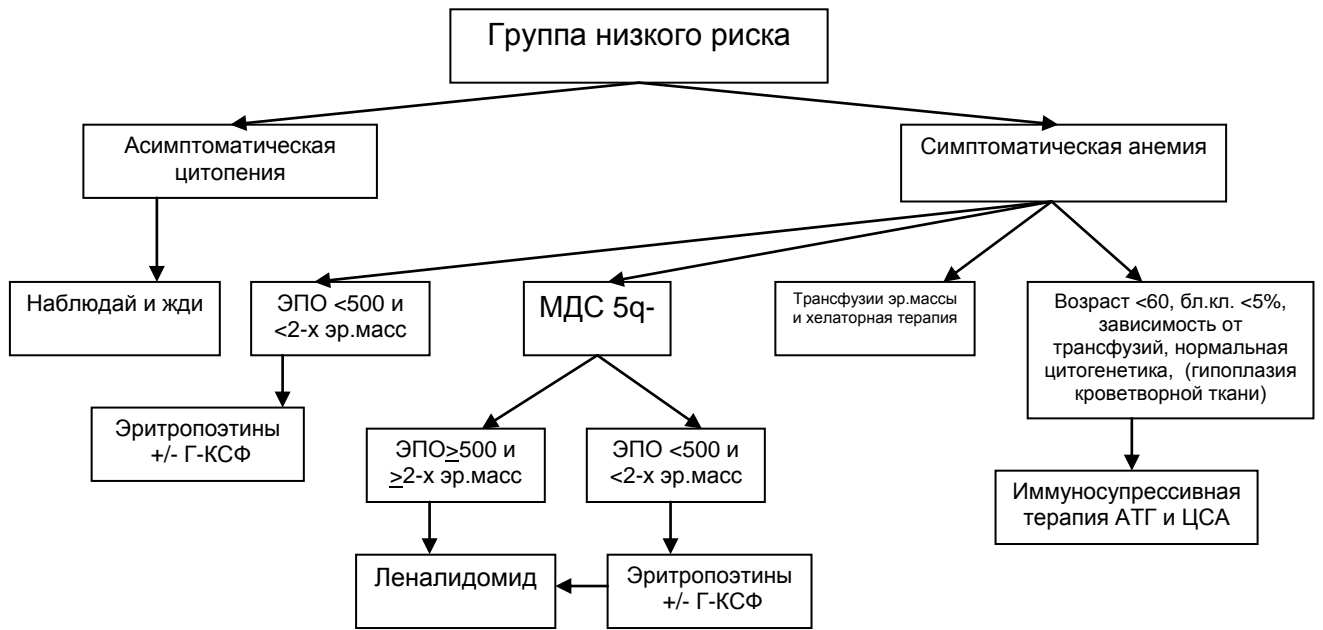


Рис. 1. Алгоритм принятия терапевтических решений у больных МДС из группы низкого риска по IPSS



Рис. 2. Алгоритм принятия терапевтических решений у больных МДС из группы промежуточного-1 риска по IPSS

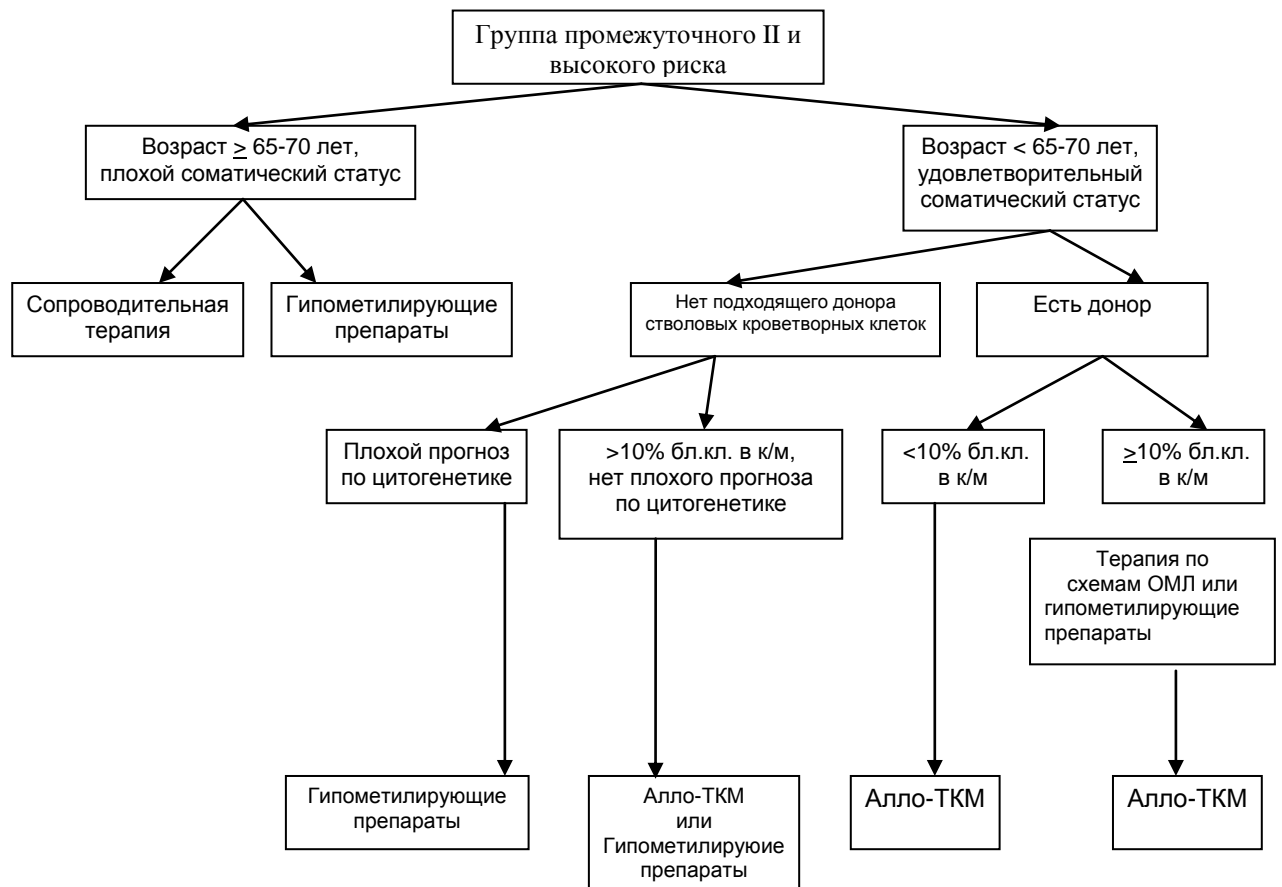


Рис. 3. Алгоритм принятия терапевтических решений у больных МДС из группы промежуточного II и высокого риска по IPSS

5.1. «Наблюдай и жди»

Взрослые пациенты с первичным МДС, из группы низкого риска по IPSS, с бессимптомной цитопенией не нуждаются в лечении и лишь требуют регулярного обследования (рекомендация уровня D). Пациенты из группы промежуточного-1 риска по IPSS, с бессимптомной цитопенией, без избытка бластов и неблагоприятных цитогенетических аномалий также не требуют лечения, и могут лишь наблюдаться (рекомендация уровня D). Выжидательная стратегия может измениться в будущем, в случае разработки безопасных методов лечения, способных влиять на прогноз. Необходимо подчеркнуть, что пациенты должны понимать, что безопасность наблюдательного подхода зависит от регулярности мониторинга. Целью динамического наблюдения является раннее распознавание признаков усугубления цитопении, увеличения числа бластных клеток в крови или костном мозге, а также оценка эволюции кариотипа.

5.2. Трансплантация аллогенных стволовых клеток

Пациентам с МДС группы промежуточного-1, -2 и высокого риска по IPSS, которые могут рассматриваться в качестве кандидатов для трансплантации аллогенных стволовых клеток (алло-ТГСК) должно быть выполнено **типирование по HLA-комплексу гистосовместимости** (рекомендация уровня D). Рекомендуется типирование пациентов с МДС и потенциальных родственных доноров костного мозга и стволовых гемопоэтических клеток по HLA-антигенам I и II класса с целью поиска идентичных по антигенам тканевой совместимости пар для проведения трансплантации. Также целесообразно типирование реципиентов, не имеющих потенциальных родственных доноров, для осуществления поиска неродственного донора в Российском и Международном Регистрах.

Рекомендации по проведению алло-ТГСК у пациентов с МДС опираются на проспективные рандомизированные и нерандомизированные, а также групповые исследования. По данным Международного регистра по трансплантации костного мозга (IBMTR), основанном на анализе 387 взрослых пациентов с МДС, которым была выполнена алло-ТГСК от HLA-идентичного сиблинга, кумулятивная смертность, связанная с трансплантацией, составила 32% в течение 1 года и 37% в течение 3 лет, кумулятивная частота рецидивов 17% и 23%, ОВ – 53% и 40%, соответственно. Фаза заболевания является существенным фактором, влияющим на прогноз. Количество бластных клеток в костном мозге и риск по IPSS показали обратную зависимость с безрецидивной выживаемостью после трансплантации. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов из группы низкого или промежуточного-1 риска IPSS в течение 5 лет составила 60%, промежуточного-2 – 36-44% и для высокого риска – 28-30%.

Проспективных данных по выбору самого оптимального времени для проведения трансплантации нет. Оптимальные сроки для выполнения алло-ТГСК от HLA-совместимого донора при МДС определены в ранее упомянутом анализе клинических решений IBMTR. В этом исследовании было показано, что продолжительность жизни у пациентов, из группы низкого или промежуточного-1 риска по IPSS, была выше, когда трансплантация был отсрочена во времени, но выполнялась до трансформации в ОМЛ. Напротив, для больных из групп промежуточного-2 и высокого риска, именно немедленная трансплантация существенно улучшает показатели выживаемости. Селекция пациентов и отсутствие долгосрочных клинических данных снижают ценность этого исследования.

Привлечение неродственного донора в случае отсутствия совместимого по системе HLA родственного донора приводило в

ранних исследованиях к высокой смертности (30-58%), связанной с трансплантацией. Смертность в этой ситуации увеличивается в основном за счет большей частоты РТПХ. По обобщенным данным, вероятность развития острой РТПХ после HLA-совместимой родственной алло-ТГСК составляет 30-50%, а после неродственной алло-ТГСК почти 60-80%. Со временем результаты неродственной алло-ТГСК значительно улучшились и сейчас за счет оптимизации режимов кондиционирования и профилактики РТПХ фактически стали сопоставимы с таковыми родственной трансплантации. В частности, не было получено различий в 2-летней общей и безрецидивной выживаемости (БРВ) между неродственной и родственной алло-ТГСК (36 и 34%, соответственно) у 26 пациентов с МДС и вторичным ОМЛ (медиана возраста 60 лет), которым выполнен режим кондиционирования пониженной интенсивности (РКСИД), включивший треосульфат, флюдарабин и АТГ. По данным IBMTR при мультифакторном анализе результатов алло-ТГСК, проведенных в 2002-2006 годах, у 701 пациента с МДС не было получено достоверных различий в ОВ и БРВ у пациентов, которым выполнили алло-ТГСК от родственного или полностью совместимого неродственного донора. При этом показатели выживаемости были выше по сравнению пациентами, которым алло-ТГСК, была проведена от частично совместимого неродственного донора.

В проспективном исследовании Французского общества по трансплантации костного мозга и клеточной терапии выполнено сравнение результатов алло-ТГСК от HLA-идентичного сиблинга и HLA-идентичных неродственных доноров (10/10) у пациентов с заболеваниями системы крови стандартной степени риска, включая МДС. Тип донора не влиял на конечные результаты. Ретроспективное исследование, проведенное Европейской группой по трансплантации крови и костного мозга (EBMT) по оценке отдаленных результатов

аллогенной ТГСК от родственного и неродственного донора также не нашло значимых различий между двумя этими группами.

Риск заболевания в соответствии с IPSS, возраст и наличие сопутствующей патологии, оцененное по индексу коморбидности ТГСК (HCT-CI) являются наиболее значимыми клиническими данными, при рассмотрении вопроса о проведении пациенту аллогенной ТГСК.

Возраст на момент трансплантации является одним из самых важных прогностических факторов. По данным EBMT смертность пациентов со всеми морфологическими вариантами МДС, связанная с трансплантацией, составила 30% для пациентов моложе 20 лет, 43% – 20-40 лет и 50% для таковых старше 40 лет. Сопоставимые результаты были получены в ранее упомянутом исследовании IBMTR. Проведение аллогенной ТГСК должно быть совместным решением врача и пациента, поскольку его отношение к риску является определяющим. В целом пациенты 65-70 лет с МДС промежуточного-2 или высокого риска по IPSS, точно также, как и промежуточного-1 риска с избытком бластов или цитогенетически неблагоприятными аномалиями должны рассматриваться в качестве кандидатов на аллогенную ТГСК (рекомендация уровня В). К сожалению, опыт выполнения аллогенной ТГСК у пациентов с МДС в РФ ограничен возрастом 65 лет, в связи, с чем указанные ограничения должны быть приняты как основные после оценки риска по IPSS при принятии решения о выполнении данной процедуры.

5.4. Индукции ремиссии перед аллогенной ТГСК

Доказательства целесообразности индукции ремиссии перед алло-ТГСК получены в ряде клинических исследований. В частности, в крупном многоцентровом ретроспективном исследовании было показано, что процент бластных клеток в костном мозге в момент

трансплантации значительно влияет на прогноз. Возможно, что ретроспективный характер этого исследования заведомо приводит к неверной трактовке результатов в виду селекции пациентов во время индукции. Смертность, связанная с лечением у больных промежуточного-2 и высокого риска по IPSS, являвшихся кандидатами для алло-ТГСК и получивших индукционную химиотерапию, составляла 16%.

На основе имеющихся данных принято считать, что интенсивная химиотерапия показана больным с количеством бластных клеток в костном мозге от 10% и более, которые являются кандидатами для алло-ТГСК в рамках клинических исследований или проспективного регистра (рекомендация уровня D). Тем не менее, влияние предшествующей химиотерапии у пациентов с МДС на течение посттрансплантационного периода является спорным. В частности, японские исследователи не выявили достоверных различий в 5-летней ОВ больных с РАИБ-Т и ОМЛ/МДС, которым алло-ТГСК от HLA-совместимых сиблингов была выполнена исходно в качестве первой линии терапии или уже в ремиссии после индукционных курсов химиотерапии (57% против 54%, $p = 0,81$). Аналогичные результаты получены Российским трансплантационным центром (СIC 930): 10-летняя выживаемость больных из группы высокого риска, которым проводили перед алло-ТГСК индукционную химиотерапию или нет, фактически одинаковая ~ 42%.

Использование гипометилирующих препаратов с целью подготовки больных с МДС с избытком бластов к аллогенной ТГСК также отражено в ретроспективных исследованиях, и в настоящее время данная тактика проходит проверку в клинических испытаниях. В сравнительном исследовании 35 пациентам с МДС и ОМЛ в исходе МДС в качестве циторедукции перед алло-ТГСК выполнили индукционную химиотерапию, а 33 – вводили азацитидин (медиана

количества циклов – 3). У 60% больных в группе азацитидина был применен режим кондиционирования со сниженной интенсивностью, у 40% - миелоаблативный. Все пациенты в группе индукционной химиотерапии получили миелоаблативный режим. При разделении пациентов по цитогенетическому риску, IPSS и типу донора частота рецидивов в этих двух группах была сопоставимой. Авторы сделали вывод, что в связи меньшей токсичностью терапия азацитидином перед алло-ТГСК имеет преимущества перед стандартной химиотерапией при сопоставимых показателях выживаемости.

Схожие данные были получены в исследовании французской группы. В качестве индукционного режима перед алло-ТГСК интенсивная химиотерапия (ИХТ) была выполнена 98 пациентам, только азацитидин – 48, азацитидин и ИХТ в разной последовательности – 17. ОВ за 3 года по группам составила 55%, 48% и 32%; БСВ – 42%, 44% и 29%, соответственно. Мультивариантный статистический анализ подтвердил, что не было различий между терапевтическими группами по показателям выживаемости и частоте рецидивов. Авторы пришли к выводу, что азацитидин представляет собой малотоксичное воздействие, стабилизирующую течение болезни на время, необходимое для поиска донора и позволяет пациентам дождаться трансплантации.

5.5. Источник гемопоэтических стволовых клеток

Выбор источника стволовых клеток был определен в ряде исследований. В частности, в одном из рандомизированных исследований не было показано статистических отличий по вероятности развития рецидива МДС между группами пациентов, получивших стволовые клетки периферической крови либо костного мозга (228 аллогенных родственных трансплантаций, включая 36 по

поводу МДС). Хотя имеется определенная тенденция в пользу трансплантации периферических стволовых клеток (ТПСК) по сравнению с применением стволовых клеток костного мозга, в качестве источника трансплантата: ОВ за 30 мес. составила 68% против 60% ($p = 0,04$). Выживаемость больных с ранними морфологическими вариантами МДС не отличалась между группами, в то время как при продвинутых формах она была лучше при использовании ТПСК. И еще в одном ретроспективном исследовании (234 аллогенных родственных трансплантаций) получены схожие результаты. Выживаемость была значимо выше в случае ТПСК, за исключением реципиентов с рефрактерной анемией и больных из группы высокого риска по цитогенетике.

В проспективном рандомизированном исследовании 3-й фазы по использованию стволовых клеток от неродственного донора, полученных из периферической крови либо костного мозга у пациентов с гематологическими опухолями (включая 93 пациента с ранними и продвинутыми морфологическими вариантами МДС), было показано, что использование стволовых клеток периферической крови от неродственного доноров характеризуется более коротким временем приживления трансплантата и низкой частотой отторжения. С другой стороны, была выше частота хронической реакции трансплантат против хозяина (хрРТПХ) по сравнению с пациентами, получившими в качестве трансплантата костный мозг. Частота острой реакции трансплантат против хозяина (оРТПХ), рецидивов, смертности не связанной с рецидивом и общей выживаемости были сходными в обеих группах. Таким образом, не установлено связи между риском рецидива и источником стволовых клеток, однако стоит отметить, что результаты не были представлены конкретно для МДС.

Учитывая имеющиеся противоречивые данные, для пациентов с МДС не представляется возможным назвать предпочтительный

источник стволовых клеток при трансплантации аллогенных стволовых клеток от HLA-совместимого донора.

5.6. Режим кондиционирования для аллогенной ТГСК

Рекомендации по выбору режима кондиционирования для аллогенной ТГСК основаны на проспективных и ретроспективных исследованиях. Так в английском исследовании не было выявлено различий между двумя режимами кондиционирования (бусульфан/циклофосфамид против циклофосфамид и тотальное облучение тела), у пациентов с РА, которым была выполнена алло-ТГСК. Испанские исследователи проанализировали данные 452 пациентов с первичным МДС (все группы риска по IPSS), которым была выполнена ТГСК от HLA-идентичного родственного донора, после проведения различных схем кондиционирования и также не выявили различий в результатах лечения в зависимости от режима кондиционирования.

На основе этих данных, невозможно дать какие-либо рекомендаций по выбору наилучшего миелоаблативного режима кондиционирования (МАК).

Несколько исследований также было посвящено использованию режимов пониженной интенсивности (РКСИД) у пациентов с МДС. В ретроспективном исследовании EBMT было проанализировано 836 пациентов с МДС промежуточного-1, -2 и высокого риска по IPSS, перенесших трансплантацию от HLA-идентичного родственного донора в зависимости от режима кондиционирования: РКСИД против стандартного миелоаблативного режима. Частота рецидивов в течение 3-х лет была значительно выше после РКСИД, однако, смертность, не связанная с рецидивом была ниже, в результате чего ОВ между двумя группами была сопоставимой. Аналогичные

результаты были получены в ретроспективном многоцентровом анализе данных регистра EBMT по пациентам с разными морфологическими вариантами МДС не старше 50 лет. Частота рецидивов заболевания в группе пациентов с МАК в среднем составляет 27%, в группе РКСИД – 45%, смертность, связанная с трансплантацией – 32% и 22%, соответственно. По еще одного исследования 2-летняя ОВ в группе РКСИД также не отличалась от такового в группе МАК.

В проспективном рандомизированном исследовании EBMT (протокол RIC/MAC), включавшем 129 пациентов с МДС из 18 центров (2004-2012), не было получено достоверных различий в ОВ после РКСИД и МАК. Показатели 2-летней БРВ и ОВ составили 61% (95% ДИ 48-73%) и 74% (95% ДИ 63-86%) против 56% (95% ДИ 43-69%; $p = 0,5$) и 61% (95% ДИ 48-73%; $p = 0,07$), соответственно.

В настоящее время опубликованы результаты ряда исследований, доказывающих преимущество режимов кондиционирования пониженной токсичности с включением треосульфана. В частности, в одном из исследований была подтверждена меньшая вероятность рецидива (5% против 34%, $p = 0,019$) при кондиционировании с треосульфаном по сравнению с тотальным облучением тела и лучшая 3-летняя БРВ (57% против 11%, $p = 0,046$). Тем не менее, учитывая опыт российского трансплантационного центра (CIS 930) при применении режима кондиционирования с треосульфаном (треосульфана 36 г/м², циклофосфана 120 мг/м²) у больных из группы высокого риска значительно увеличивается вероятность отторжения трансплантата (к 3 мес - 44%) и регистрируется высокий процент рецидивов (22%; в течение 1 года). Таким образом, этот режим кондиционирования, являясь менее токсичным, не является миелоаблативным, и его можно

рекомендовать для больных из старшей возрастной группы в полной ремиссии.

Учитывая недостаточное количество исследований по данному вопросу для пациентов с МДС, имеющих противопоказания к использованию стандартного режима МАК, например, в связи с сопутствующими заболеваниями, РКСИД следует рассматривать как предпочтительный режим кондиционирования.

Для пациентов с предшествующей трансфузионной терапией перед решением вопроса о сроках алло-ТГСК следует оценить признаки перегрузки железом (высокий уровень ферритина в сыворотке крови ≥ 1000 мкг/л и МРТ признаки отложения железа в печени, сердце и других органах). Наличие высокой зависимости от гемотрансфузий, приводящее к перегрузке железом, является неблагоприятным фактором прогноза и значительно ухудшает результаты алло-ТГСК. Зависимость от гемотрансфузий приводит к уменьшению ОВ (ОР = 1,48; $p = 0,017$) и увеличивает смертность, связанную с лечением (ОР = 1,68; $p = 0,024$). В одном из исследований, посвященном применению алло-ТГСК при МДС, 5-летняя ОВ по всем пациентам составила 42% и лишь 10%, если уровень ферритина в крови до трансплантации превышал 3000 мкг/л, а смертность, связанная с лечением составила 43% и 65%, соответственно. Таким образом, при наличии признаков значимой вторичной перегрузки железом следует обсуждать проведение хелаторной терапии, всем пациентом с МДС в ситуации, когда планируется проведение алло-ТГСК.

5.2.1. Применение гипометилирующих препаратов после аллогенной трансплантации костного мозга

Применение азацитидина в качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК было изучено в ходе нескольких небольших ретроспективных исследований и проспективного открытого исследования 2-й фазы, в которых было продемонстрировано снижение риска рецидива и пролонгирование ремиссии.

В частности, в немецком исследовании 2-й фазы RELAZA была оценена эффективность применения азацитидина для предотвращения гематологического рецидива у больных ОМЛ или МДС после алло-ТГСК. При медиане наблюдения после трансплантации около 6 мес. у 20 из 59 проспективно скринированных пациентов было зарегистрировано снижение донорского химеризма до уровня менее 80%, по поводу чего им проводили в среднем по 4 цикла азацитидином ($75\text{мг/м}^2/\text{день}$ в дни 1-7), пока они находились в полной гематологической ремиссии. В целом 16 (80%) пациентов «ответили» увеличением донорского химеризма более 80% ($n = 10$; 50%) или стабилизацией ($n = 6$; 30%) без признаков развития рецидива. Во время лечения азацитидином обратимая нейтропения и тромбоцитопения 3- 4 степени наблюдались в половине случаев, ограниченная хроническая РТПХ отмечалась у 2 больных.

В других исследованиях по применению азацитидина после алло-ТГСК у больных из группы высокого риска развития рецидива использовалась меньшая доза (35 мг/м^2 5 дней). Было продемонстрировано приемлемая токсичность и уменьшение риска развития рецидивов.

Рядом исследователей отмечено увеличение вероятности отторжения трансплантата при использовании азацитидина после алло-ТГСК.

Таким образом, рекомендовать применение азацитидина после алло-ТГСК можно только в рамках клинических исследований, но не в рутинной практике.

5.3. Индукционная (интенсивная) химиотерапия

Доказательства эффективности индукционной химиотерапии у пациентов с МДС получены в ряде проспективных и ретроспективных исследований. В рандомизированных исследованиях было выполнено сравнение эффективности высокодозной и низкодозной химиотерапии; различных видов индукции, консолидации и схем поддерживающей терапии; введения Г-КСФ, интерлейкина-11 и интерлейкина-2; модуляторов лекарственной резистентности.

Самым часто применяемым режимом индукционной терапии является сочетание цитарабина и антрациклинов (схема «7+3»). В исследованиях в основном тестировались стандартные дозы цитарабина (Ara-C) 100-200 мг/м² каждые 12-24 часа в течение 5-10 дней в комбинации с антрациклинами (идарубицин, даунорубицин, митоксантрон), аналогами нуклеотидов (флударабин) или ингибиторами топоизомеразы (топотекан, этопозид). В разных исследованиях частота ПР варьировала от 24 до 79%, рецидивов – 33-91%. Смертность, связанная с лечением, – от 2% до 42%.

Существуют публикации по схемам лечения со средними и высокими дозами Ara-C как в монотерапии, так и в сочетании с флударабином, антрациклинами и топотеканом. Частота ПР составила 34-80%, смертность, связанная с лечением, - от 0% до 36%. Вероятность 4-5 летней ОВ для пациентов, получавших интенсивную химиотерапию, в отдельных публикациях варьировала от 8% до 33%. Молодой возраст, хороший соматический статус и благоприятные цитогенетические аномалии согласно IPSS ассоциируется с лучшей выживаемостью.

В Европейском многоцентровом исследовании 3-й фазы было выполнено сравнение эффективности трех вариантов консолидации:

алло-ТГСК, ауто-ТГСК и интенсивной химиотерапии. Все больные относились к группе промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска по IPSS. Пациентам, достигшим ПР после индукционной химиотерапии, при наличии HLA-идентичного родственного донора выполняли алло-ТГСК после первого курса консолидации. Пациентов, у которых была достигнута ПР, но не имевших совместимого донора, после консолидации рандомизировали на два варианта терапии: либо 2-й курс консолидации, либо ауто-ТГСК. Оказалось, что алло-ТГСК улучшает БРВ больных из группы промежуточного и неблагоприятного цитогенетического риска, в то время как у пациентов низкого риска этого не отмечено. Четырехлетняя БРВ и ОВ после рандомизации у пациентов без донора, которым был выполнен курс консолидации высокими дозами цитарабина, составила 22% и 27%, соответственно. Также было показано, что ауто-ТГСК не увеличивает ОВ по сравнению с интенсивной химиотерапией. Цитогенетические характеристики в данном протоколе были самым значимым прогностическим фактором, связанным с заболеванием.

Таким образом, индукционная химиотерапия должна рассматриваться как терапия выбора для пациентов без подходящего донора, моложе 65 лет и имеющих в костном мозге $\geq 10\%$ бластов и без неблагоприятных цитогенетических aberrаций (рекомендация уровня В). Всем пациентам, которые достигли полной ремиссии после индукционной химиотерапии без тяжелых осложнений, должна быть проведена постремиссионная химиотерапия (рекомендация уровня В).

В РФ наибольший опыт накоплен по проведению курсов 7+3 с идарубицином и FLAG-Ida. Например, программа, которая используется в ГНЦ МЗ РФ, состоит из трех курсов 7+3 (цитарабин 100 мг/м² 2 раза в день 1-7 дни, идарубицин 12 мг/м² 1-3 дни) с последующей трехлетней поддерживающей терапией по схеме 5+5 (цитарабин+6-меркаптопурин).

5.4. Низкодозная химиотерапия

В качестве данного терапевтического подхода у пациентов с МДС нашли применение малые дозы цитарабина (МДЦ), мелфалан в низких дозах per os и 6-меркаптопурин.

Лечение малыми дозами цитарабина (МДЦ) часто используется в нашей стране в качестве метода выбора у пожилых пациентов с МДС с РАИБ-1 и -2 при нормо- или гиперклеточной морфологии костного мозга. Доказательства эффективности МДЦ были получены в результате проведения нескольких рандомизированных контролируемых исследований и данных системного мета-анализа.

В частности, в проспективном исследовании 3 фазы, проведенным совместно Восточной кооперативной онкологической (ECOG) и Юго-Западной онкологической группами (SWOG) США, был пролечен 141 пациент с разными морфологическими вариантами МДС. В результате централизованного пересмотра морфологических препаратов из окончательного анализа были исключены 25 пациентов, преимущественно с ОМЛ. Дизайн исследования предусматривал рандомизацию больных в равном соотношении на терапию МДЦ (10 мг/м² подкожно два раза в день в течение 21 дня) и симптоматическую терапию. В целом, после одного курса МДЦ достигли ответа 32% больных с медианой его продолжительности 5,9 (1,4-33,5) мес. Ответ был документирован при всех морфологических вариантах МДС. Помимо этого, через 3 мес. после завершения терапии МДЦ было отмечено уменьшение трансфузионной потребности. Основными нежелательными явлениями в группе МДЦ были инфекционные осложнения. Вместе с тем, между группами не было выявлено различий в ОВ и времени до прогрессирования. Частота трансформации в ОМЛ была одинаковой и составила 15%. В

работе было показано, что с лучшей выживаемостью коррелирует достижение существенной циторедукции после терапии МДЦ, особенно при вариантах РАИБ и РАИБ-Т. К сожалению, это исследование не позволяет сделать выводы о преимуществе МДЦ по сравнению с фактически паллиативной терапией.

В проспективное рандомизированное исследование 3 фазы EORTC был включен 201 пациент МДС с количеством бластных клеток в костном мозге от 10 до 30%. Все больные получали терапию МДЦ (10 мг/м² подкожно два раза в день в течение 14 дней), а рандомизация заключалась в параллельном назначении плацебо, гранулоцитарно-макрофагального КСФ (ГМ-КСФ), либо интерлейкина-3 (ИЛ-3). Ответа на терапию был получен у 38,6% пациентов независимо от ветки рандомизации. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,1 мес. Частота инфекционных осложнений была выше в группах ГМ-КСФ и ИЛ-3, чем при монотерапии МДЦ.

В другое многоцентровое исследование МДЦ было включено 102 пациента (МДС – 79, ОМЛ в исходе трансформации МДС – 23) с клинически значимыми цитопениями. Ответ получен у 29% больных, а для оставшихся 71% терапия была не просто неэффективной, а в ряде случаев - приводящей к жизнеугрожающим осложнениям. Медиана ОВ составила 9 мес. С ограниченной выживаемостью при проведении терапии МДЦ ассоциировались исходная тромбоцитопения < 150,0 x 10⁹/л и наличие ≥ 2 хромосомных aberrаций. В случае тромбоцитопении вероятность ответа была выше у пациентов с гипоклеточной морфологией костного мозга, отсутствием кольцевых сидеробластов и количеством хромосомных поломок менее двух.

Таким образом, имеющихся в настоящее время данных недостаточно, чтобы рекомендовать рутинное использование МДЦ.

Мета-анализ, охватывающий 53 публикации по применению МДЦ у 751 пациента с МДС и ОМЛ продемонстрировал вероятность достижения ПР у 16% больных с МДС. Медиана продолжительности ответа составила 10,5 мес., а медиана ОВ – 15 мес. Селекция больных, которые получают выигрыш от данной терапии, представляет определенные трудности. Однозначно, лишь можно утверждать, что терапию МДЦ не следует использовать у пациентов с неблагоприятными цитогенетическими абберациями (рекомендация уровня В).

Общепринятым в РФ режимом использования МДЦ является назначение препарата в дозе 10 мг/м² 2 раза в день подкожно в течение 21-28 дней. Вероятность достижения полной ремиссии у пациентов с РАИБ-2 существенно выше, если длительность курса была не менее (!) 23 дней. Обнаружение по данным трепанобиопсии костного мозга гипо- или аплазии кроветворной ткани может скорректировать выбор терапевтического подхода: если нет возможности использовать гипометилирующие препараты, длительность терапии МДЦ может быть уменьшена до 10-14 дней (и доза цитарабина может быть редуцирована до 10 мг 2 раза в день) Интервалы между циклами составляют 28-30 дней, а терапия проводится вплоть до прогрессирования или появления признаков неприемлемой токсичности, но не более 3 лет. Применение МДЦ наиболее целесообразно у больных с нормальным кариотипом или с благоприятными абберациями.

Использование малых доз мелфалана было исследовано в двух проспективных когортных исследованиях, которые суммарно включали 42 пациента с МДС высокого риска. Общий ответ при этом составил 38-40%, а токсичность была минимальной. Вероятность ответа на терапию была самой высокой у пациентов с гипоклеточным

костным мозгом, избытком бластов и нормальным кариотипом. Таким образом, доступные данные ограничены, что не позволяет рекомендовать данную терапию в качестве рутинного метода.

У больных с МДС, протекающим с бластозом, возможно осуществление терапии 6-меркаптопурином. Препарат назначают в дозе $60 \text{ мг/м}^2 \text{ per os}$ за 2 приема в постоянном режиме с коррекцией дозы или отменой при развитии глубокой цитопении. При снижении числа лейкоцитов менее $3,0 \times 10^9/\text{л}$ доза препарата снижается на 25%, менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$ на 50%, а при падении до уровня менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ отменяется до восстановления показателей, когда лечение можно будет возобновить. Терапия 6-меркаптопурином, как правило, рассматривается исключительно в качестве паллиативного подхода.

Таким образом, для пожилых больных терапией выбора остается терапия низкой интенсивности - в основном МДЦ.

5.5. Гипометилирующие препараты

Азацитидин (5-азацитидин) и децитабин (5-аза-2'-дезоксцитидин) относятся к оригинальному классу химиотерапевтических препаратов – гипометилирующих агентов или ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, фермента, отвечающего за метилирование вновь синтезируемой ДНК. Азацитидин является нуклеозидным аналогом цитидина, в молекуле которого углерод в 5-й позиции пиримидинового кольца замещен на атом азота. Децитабин является сходным производным, но уже дезоксицитидина. Доказательства эффективности этого класса препаратов были получены в ходе проведения серии убедительных проспективных рандомизированных исследований.

В североамериканское исследование CALGB (Cancer and Leukemia Groupe B) 9221 был включен 191 пациент (46% –

промежуточного-2 и высокого риска по IPSS) со всеми морфологическими вариантами МДС. Пациенты рандомизировались либо на терапию азациитидином (75 мг/м² подкожно в течение 7 дней) каждые 28 дней не менее 4-х циклов, либо на лучшую сопроводительную (симптоматическую) терапию в течение 4-х мес. На терапию азациитидином ответ был получен у 60% пациентов, из них ПР достигли 7%, ЧР – 16% и гематологического улучшения – 37%. В группе сопроводительной терапии было документировано лишь улучшение гематологических показателей в 5% случаев. Медиана времени до достижения первого и наилучшего ответа составила 64 и 93 дня соответственно. Прогрессирование в ОМЛ, как первое неблагоприятное событие, констатировано в 15% случаев на азациитидине против 38% на сопроводительном лечении ($p = 0,001$). Медиана времени до трансформации в ОМЛ оказалась больше у больных в группе азациитидина (21 мес. против 13 мес.; $p = 0,007$). Смертность, связанная с лечением, в группе азациитидина не превысила 1%. Поскольку по условиям протокола по истечении первых 4 мес. пациенты из группы сопроводительной терапии могли получать азациитидин, не было существенных различий в медиане ОВ (20 мес. против 14 мес.; $p = 0,10$).

В проспективное многоцентровое исследование 3 фазы AZA-001 было включено 358 пациентов с МДС преимущественно промежуточного-2 и высокого риска по IPSS (89%). Дизайн протокола предусматривал рандомизацию пациентов на терапию азациитидином (75 мг/м² подкожно в течение 7 дней) в виде 28-дневных циклов или на один из трех методов традиционного лечения. Определение варианта традиционной терапии предоставлялось лечащему врачу до процедуры рандомизации: 105 (59%) – лучшая сопроводительная терапия; 49 (27%) – МДЦ (20 мг/м² в течение 14 дней) каждые 28 дней и 25 (14%) – интенсивная терапия по схеме «7+3». Медиана

количества циклов для азацитидина составила 9, для МДЦ – 4. Полной ремиссии достигли 17% больных в группе азацитидина против 8% на традиционной терапии ($p = 0,015$), ЧР – 12% против 4% ($p = 0,0094$) и гематологического улучшения – 49% против 29% ($p < 0,0001$). Медиана времени до трансформации в ОМЛ также была лучше на азацитидине (17,8 мес. против 11,5 мес.; $p < 0,0001$). Итогом исследования явилось значимое улучшение ОВ в группе азацитидина: медиана ОВ 24,5 мес. против 15,0 мес. ($p = 0,0001$); 2-летняя ОВ 50,8% против 26,2% ($p < 0,0001$). Азацитидин в целом превосходил МДЦ по эффективности и безопасности: медиана ОВ 24,5 мес. против 15,3 мес. ($p = 0,0006$); суммарная частота гематологической ремиссии и улучшения 84% против 37% ($p < 0,001$); независимость от трансфузий компонентов крови 45,2% против 13,3% ($p = 0,04$). Азацитидин был эффективным у пациентов с неблагоприятными цитогенетическими абберациями, в частности с моносомией 7 хромосомы или $del(7q)$. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 степени были цитопении при всех вариантах лечения.

Еще в одном недавно представленном исследовании, касающемся терапии азацитидином 282 пациентов с МДС высокого или промежуточного-2 риска по IPSS, было показано, что ухудшают вероятность ответа предшествующее применение МДЦ, количество бластных клеток в костном мозге более 15% и наличие сложных нарушений кариотипа. Плохой соматический статус, группа промежуточного и неблагоприятного цитогенетического риска, бластемия и высокая потребность в трансфузионной поддержке (> 4 единиц эритроцитарной массы в течение 8 недель) коррелировали с низкими показателями ОВ.

В исследование 3 фазы D-0007 было включено 170 пациентов с МДС также преимущественно промежуточного-2 и высокого риска по IPSS (70%). Больных рандомизировали в равном соотношении

получать децитабин (15 мг/м^2 в виде 3-х часовой в/в инфузии 3 раза в сутки в течение 3 дней) каждые 6 недель, либо лучшую сопроводительную терапию. В среднем больные получили 3 цикла терапии децитабином. Общая частота всех ответов составила 17% в группе децитабина, в том числе полных – 9%, в то время как на сопроводительной терапии ответивших не было ($p < 0,001$). Медиана продолжительности гематологического ответа на децитабин составила 10,3 мес. и сопровождалась независимостью от гемотрансфузий. Медиана времени до трансформации в ОМЛ или смерти оказались продолжительнее в группе децитабина (12,0 мес. против 6,8 мес.; $p = 0,03$), однако, улучшения ОВ не произошло (медиана ОВ 14,0 мес. против 14,9 мес.; $p = 0,636$).

В недавно опубликованном европейском многоцентровом исследовании 06011, выполненном группой по исследованию лейкозов EORTC и Германской группой по изучению МДС, также была выполнена сравнительная оценка эффективности децитабина и лучшей сопроводительной терапии. В общей сложности было рекрутировано 233 пациента с МДС, большей частью промежуточного-2 и высокого риска (93%) в возрасте 60 лет и старше, не являющихся кандидатами для интенсивной терапии. Децитабин назначали в дозе 15 мг/м^2 в виде 4 часовой инфузии 3 раза в день в течение 3-х дней каждые 6 недель. В группе децитабина 13% пациентов достигли ПР, 6% – ЧР и 15% – гематологического улучшения. Среднее число курсов децитабина было равно четырем, что приблизительно соответствовало 6 мес. лечения. Применение децитабина сопровождалось значимым улучшением выживаемости, свободной от прогрессирования (медиана 6,6 против 3,0 мес., $p = 0,004$). В этом исследовании также не было получено улучшения ОВ (медиана 10,1 против 8,5 мес.; $p = 0,38$) и времени до трансформации в ОМЛ (медиана 8,8 против 6,1 мес.; $p = 0,24$).

Наиболее удобной с практических позиций является схема назначения децитабина в виде часовой инфузии один раз в день в дозе 20 мг/м^2 в течение 5 дней. Данная схема в условиях рандомизированного исследования показала преимущество при МДС по сравнению с двумя другими режимами, включая 20 мг/м^2 подкожно в течение 5 дней и 10 мг/м^2 в/в в течение 10 дней. Частота ПР на данной схеме составила 39% против 21% и 24% соответственно ($p < 0,05$).

В свете отсутствия прямых сравнительных исследований между азацитидином и децитабином невозможно сделать окончательное суждение о преимуществе одного препарата по отношению к другому. Тем не менее, улучшение ОВ, продемонстрированное в исследованиях азацитидина позволяет рассматривать его в качестве предпочтительного. На основе вышеизложенных данных, пациентам с МДС промежуточного-2 или высокого риска по IPSS, которые не являются кандидатами для интенсивной «ОМЛ-подобной» химиотерапии или аллогенной ТГСК рекомендуется применение азацитидина (рекомендация уровня А). Пациентам с МДС промежуточного-2 или высокого риска по IPSS из цитогенетической группы плохого прогноза, у которых нет потенциального донора стволовых клеток, и трансплантация технически не выполнима, также показана терапия азацитидином (рекомендация уровня В). И, наконец, азацитидин может использоваться в качестве альтернативного препарата для индукции ремиссии у пациентов, которые не входят в цитогенетическую группу плохого прогноза, но также не имеют потенциального донора стволовых клеток (рекомендация уровня В).

Анализ эффективности децитабина исследован в ГНЦ у 30 больных в возрасте 24-77 лет (медиана 49 лет), из них с МДС – 20 человек, ОМЛ с признаками миелодисплазии – 8 и ХММЛ – 2. Децитабин назначали в дозе 20 мг/м^2 в/в в течение 5 дней. Терапия

оказалась эффективной у 14 (47%) пациентов: ПР – 6 (20%); ЧР – 3 (10%); костномозговая ремиссия – 5 (17%). Медиана продолжительности ответа составила 10 (2,4-32,0) мес., ОВ – 15,5 (0,7-37,1) мес. Медиана времени до трансформации в ОМЛ – 10 (1,1-13,4) мес.

Децитабин можно использовать в 2 режимах введения:

- 20 мг/м² в виде 60-минутной инфузии 1 раз в день в дни 1-5 каждые 28-35 дней или
- 15 мг/м² x 3 раза в день в виде 3-часов в/в инфузии в дни 1-3, каждые 6 недель.

При отсутствии прогрессии заболевания эффективность терапии следует оценивать после 4 курсов. При положительном ответе (полная, частичная или костно-мозговая ремиссия, гематологическое улучшение) терапию следует продолжить до момента развития выраженной гипоплазии кроветворения или прогрессии заболевания.

Азациитидин назначается в дозе 75 мг/м² подкожно 1 раз в сутки в дни 1-7 каждые 28 дней. Суспензию препарата следует готовить непосредственно перед использованием. Готовую суспензию можно хранить при температуре 25\0С не более 45 минут, 2-8\0С не более 8 часов. При замораживании суспензии азациитидина в полипропиленовых шприцах до –20\0С препарат сохранял свои свойства при хранении до 14 дней. Перед введением пациенту раствор согревают до 20-25\0С.

При отсутствии прогрессии заболевания эффективность терапии необходимо оценивать после 6 курса. При положительном ответе (полная, частичная или костномозговая ремиссия, гематологическое улучшение) терапию следует продолжить до момента развития выраженной гипоплазии кроветворения или прогрессии заболевания, при отсутствии эффекта или прогрессии показана смена тактики терапии.

5.6. Гемопоэтические факторы роста

Применительно к МДС низкого и промежуточного-1 риска по IPSS одной из подходов лечения рефрактерных анемий является назначение препаратов, стимулирующих эритропоэз. Применение эритропоэтинов (эпоэтин альфа и бета, дарбэпоэтин альфа) позволяет повысить уровень гемоглобина, улучшить качество жизни больных, отказаться или частично снизить потребность в заместительной терапии эритроцитной массой. Частота ответа на монотерапию эритропоэтинами при МДС без учета показателей эндогенного эритропоэтина невысока и не превышает 20%. Назначение препаратов, стимулирующих эритропоэз, необходимо осуществлять только после измерения уровня эндогенно эритропоэтина (!). При его содержании в сыворотке крови более 500 МЕ терапия эритропоэтинами бесполезна. Также крайне низка вероятность получения ответа на эритропоэтины при обнаружении «узкого» (<10%) красного ростка при анализе миелограммы. С учетом приведенных критериев эффективность может составлять ~60%.

Наиболее изученным является применение при МДС эпоэтина альфа и бета (рекомбинантный человеческий эритропоэтин – рчЭПО).

Существует, по крайней мере, два рандомизированных контролируемых исследования 3-й фазы, в которых оценивали использование рчЭПО в сравнении с плацебо. В первое было включено 20 пациентов с РА и РАКС. Больные получали рчЭПО в дозе от 1600 и 3200 МЕ/кг два раза в неделю внутривенно. Ответ в группе терапии был документирован в 12,5% случаев и ни в одном на плацебо. Во второе исследование было включено 87 пациентов с РА, РАКС и РАИБ (бласты не более 10%) со снижением уровня гемоглобина менее 90 г/л. Пациенты получали рчЭПО в дозе 150

МЕ/кг в день подкожно в течение 8 недель. Частота всех ответов составила 36,8%. Пациенты РА и РАКС, без потребности в гемотрансфузиях до начала лечения рчЭПО и с низким стартовым уровнем эндогенного эритропоэтина (< 150-200 МЕ/мл) имели более высокие шансы достичь ответа. По данным Российского НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России частота ответов по критериям IWG 2000 на монотерапию эритропоэтинами при МДС составила 35,7%, что совпадает с представленными выше работами.

Эффективность комбинированного применения рчЭПО и Г-КСФ была оценена в нескольких рандомизированных исследованиях 2 и 3-й фаз. Наиболее весомые доказательства эффективности данной комбинации были получены в результате проведения Восточной кооперированной онкологической группой (ECOG) проспективного рандомизированного исследования 3-й фазы (E1996). В протокол было включено 118 пациентов МДС низкого и промежуточного-1 риска, с морфологическими вариантами РА, РАКС, РАИБ (< 10% бластов в костном мозге) и непролиферирующим ХММЛ в соответствии с классификацией FAB. Цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности применения рчЭПО с или без добавления Г-КСФ. Частота ответов по двум группам составила 36% против 9,6%, соответственно. Что касается ОВ и частоты трансформации в ОМЛ, то никаких существенных различий между группами рандомизации выявлено не было. Эффективность и безопасность дарбэпоэтина альфа с или без Г-КСФ у пациентов преимущественно с МДС низкого или промежуточного-1-риска по IPSS также была убедительно показана в ряде проспективных и ретроспективных исследований. По данным некоторых исследований частота ответов на дарбэпоэтин альфа несколько выше, чем на рчЭПО. С другой стороны, большинство экспертов полагает, что

эквивалентные дозы разных эритропоэтинов обладают сходной клинической эффективностью.

Вероятность ответа на комбинированную терапию с помощью рчЭПО и Г-КСФ выше у пациентов с низким уровнем эндогенного эритропоэтина (< 500 мЕ/мл) и ограниченной потребностью в гемотрансфузии (< 2 единиц эритроцитной массы в месяц). При наличии 2 неблагоприятных признаков вероятность ответа составляет 7%, одного – 23%, а при их отсутствии – 74%.

Следует подчеркнуть, что сочетанное применение рчЭПО и Г-КСФ наиболее эффективно у больных РАКС при отсутствии ответа на монотерапию эритропоэтином.

Монотерапия Г-КСФ у больных МДС не проводится (!).

Новым этапом в разработке методов лечения МДС стало тестирование препаратов, стимулирующих тромбопоэз (ромиплостим, элтромбопаг). В частности, опубликованы результаты многоцентрового открытого исследования 1/2 фазы, в котором была оценена эффективность и безопасность ромиплостима у пациентов с МДС с тромбоцитопенией из группы низкого или промежуточного-1 риска. Стабильное повышение количества тромбоцитов согласно критериям IWG 2000 было достигнуто у 46% больных. Связанные с лечением осложнения наблюдались у 11% пациентов. Динамическое исследование костного мозга у этих больных показало транзиторное увеличение количества бластов у 9% пациентов, а в 5% произошла трансформация заболевания в ОМЛ во время исследования. Инициированное в последующем двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 3 фазы для той же категории пациентов было досрочно остановлено по соображениям безопасности, касающимся повышенного риска трансформации в ОМЛ. Текущие клинические исследования направлены на тестирование элтромбопага в качестве монотерапии или в

комбинациях с другими лекарствами у пациентов с МДС с тромбоцитопенией или вторичным ОМЛ. Следует подчеркнуть, что международное многоцентровое исследование по применению гипометилирующего препарата с эльтромбопагом было закрыто вследствие значимого увеличения частоты трансформации в ОМЛ. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют дать какие-либо рекомендации по использованию препаратов стимулирующих тромбопоэз при МДС в повседневной практике.

Таким образом, по мнению Экспертного сообщества, пациентам с МДС низкого и промежуточного-1 риска по IPSS, с умеренной и тяжелой анемией (гемоглобин < 100 г/л), низким уровнем эндогенного эритропоэтина (< 500 МЕ/мл) и/или с ограниченной потребностью в гемотрансфузиях (менее 2 единиц эритроцитарной массы в месяц) следует начинать терапию препаратами эпоэтина альфа или бета в начальной дозе 30-60 тысяч МЕ в неделю. В целом, доказательная база, касающаяся применения при МДС дарбэпоэтина альфа, уступает таковой для эпоэтина альфа или бета в плане количества и объемов исследования. Тем не менее, предполагается, что использование эквивалентных доз этого препарата сопоставимо по клинической эффективности с таковой эпоэтина альфа или бета (рекомендация уровня D).

Таблица 12. Рекомендации по назначению ЭСА

Препараты	Стартовые дозы эритропоэтинов (ЭПО)	При отсутствии эффекта* через 6-8 недель удваивают дозу ЭПО и/или добавляют Г-КСФ 300 мкг в неделю
Эпоэтин альфа	<ul style="list-style-type: none"> – 150 ед./кг 3 раза в неделю – 40000 ед. 1 раз в неделю 	<ul style="list-style-type: none"> – 300 ед./кг 3 раза в неделю – 60000 ед. 1 раз в неделю
Эпоэтин	<ul style="list-style-type: none"> – 150 ед./кг 3 раза в неделю 	<ul style="list-style-type: none"> – 300 ед./кг 3 раза в неделю

бета	– 30000 ед. 1 раз в неделю	– 60000 ед. 1 раз в неделю
Дарбэпоэтин альфа	– 150 мкг (2,25 мкг/кг) 1 раз в неделю – 500 мкг (6,75 мкг/кг) 1 раз в 3 недели	– 300 мкг (4,5 мкг/кг) 1 раз в неделю – Дозу не увеличивают

Примечание:

*Нет повышения уровня Hb ≥ 10 г/л и/или снижения зависимости от гемотрансфузий.

При достижении целевого уровня Hb 120-130 г/л эритропоэтина отменяют.

В случае отсутствия ответа после повышения дозы эритропоэтина и/или добавления Г-КСФ в течение 6-8 недель терапию останавливают.

5.7. Иммуномодулирующие препараты

На сегодняшний день доступны данные ряда проспективных и ретроспективных нерандомизированных клинических исследований по применению талидомида для лечения МДС. Обоснованием для этих работ послужил антицитокиновый и антиангиогенный эффект этого препарата для повышения эффективности кроветворения. Лечение талидомидом в качестве монотерапии помогло сократить или даже полностью прекратить трансфузии у некоторого числа пациентов, но возможности длительной терапии ограничены неврологической токсичностью.

Леналидомид – иммуномодулирующий агент, представляющий собой модифицированное производное талидомида. Препарат обладает широким спектром иммуномодулирующей, противовоспалительной, цитостатической и антиангиогенной активностей. Преимуществом леналидомида над исходным препаратом является отсутствие ряда нежелательных явлений (нейропатия, запоры, седативный эффект). В ходе проведения 2-х

параллельных исследований 2-й фазы MDS-002 и -003 была доказана высокая эффективность леналидомида у пациентов с МДС с del(5q). Механизм действия препарата при МДС объясняется прямым цитостатическим воздействием на патологический клон клеток с del(5q) и стимулирующим эффектом в отношении нормальных эритроидных клеток костного мозга.

В исследование 2 фазы MDS-003 было включено 148 трансфузионнозависимых пациентов (потребность ≥ 2 единиц эритроцитарной массы за 8 недель) с МДС низкого и промежуточного-1 риска с изолированной или комбинированной с другими аберрациями del(5q). Больных рандомизировали в соотношении 1:2 получать один из двух вариантов назначения леналидомида: 10 мг/день с 1 по 21 день каждые 28 дней или 10 мг/день постоянно. Независимость от трансфузий была документирована в 61 и 70% случаев ($p > 0,05$). Медиана времени до достижения ответа составила 4,6 (разброс 1-49) недель. В параллельном исследовании MDS-002 было набрано 214 пациентов с МДС сходных по критериям включения, но без del(5q). Оказалось, что в 25 и 27% случаев ($p > 0,05$) в зависимости от режима назначения леналидомида и у этих пациентов также удалось достичь трансфузионной независимости.

В 2011 г. были опубликованы финальные результаты контролируемого исследования 3 фазы MDS-004 по оценке эффективности леналидомида у трансфузионнозависимых пациентов ($n = 205$) МДС низкого риска с del(5q). Больных рандомизировали на три группы: леналидомид 5 или 10 мг/сутки в дни 1-21 каждые 28 дней, либо плацебо. Независимость от трансфузий была документирована в 43, 56 и 6% случаев соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Цитогенетический ответ был получен у 25% (5 мг), 50% (10 мг) и ни одного больного на плацебо ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Самыми частыми нежелательными явлениями 3-4 степени

были нейтропения (74, 75 и 15% случаев), тромбоцитопения (33, 41 и 1,5%) и тромбозы глубоких вен (1, 6 и 0%). Медиана времени до трансформации в ОМЛ не была достигнута ни в одной группе, а медиана ОВ не различалась. Кумулятивный риск развития ОМЛ в группах с леналидомидом составил 16,8% за два и 25,1% за три года лечения. Авторы подчеркивают, что набранная когорта включала пациентов с трансфузионной зависимостью, дополнительными хромосомными аномалиями помимо *del(5q)* и количеством бластных клеток в костном мозге до 10%, что делает трудной задачей оценку скорости трансформации в ОМЛ. Однозначно лишь можно утверждать, что никакого очевидного увеличения частоты прогрессии при использовании леналидомидом по сравнению с плацебо отмечено не было.

Анализ прогностических факторов по объединенным данным MDS-003 и -004 позволил идентифицировать в качестве предикторов благоприятного ответа на терапию инициальное число тромбоцитов $\geq 150,0 \times 10^9/\text{л}$ (HR 2,5; $p = 0,0008$) и дозу леналидомидом 10 мг против 5 мг (HR 1,1; $p < 0,0001$). Негативное прогностическое значение имели высокая исходная потребность в гемотрансфузиях (HR 0,8; $p < 0,0001$) и наличие дополнительных хромосомных aberrаций помимо *del(5q)* (HR 0,5; $p = 0,0197$).

С помощью секвенирования ДНК в популяции пациентов с МДС низкого риска и изолированной *del(5q)* была выявлена мутация гена *TP53*, которая объясняет более высокий риск трансформации. Показано, что доля клеток с мутацией *TP53*, увеличивается по мере прогрессирования заболевания. Мутированный субклон может быть нечувствительным к действию леналидомидом и постепенно получить селективное преимущество, давая начало рецидиву заболевания после кратковременной цитогенетической ремиссии.

Таким образом, на основании имеющихся данных, леналидомид рекомендуется трансфузионнозависимым пациентам с МДС с del(5q) (максимум с одной благоприятной поломкой) или увеличения числа бластных клеток, из группы низкого или промежуточного-1 риска по IPSS, которые не являются кандидатами на терапию эритропоэтинами или не получили эффекта от их применения. Леналидомид назначается в дозе 10 мг р.о. в 1-21 дни, каждые 28 дней. Оптимальная продолжительность терапии леналидомидов не определена, но, по всей видимости, должна быть ограничена временем до момента начала прогрессирования или 24 мес. общей продолжительности лечения в случае сохраняющегося ответа. Настоятельно рекомендуется включение этих пациентов в проспективные регистры с целью максимально обобщить информацию, касающуюся безопасности этого метода лечения (рекомендация уровня C). Пациенты с del(5q) с другими дополнительными хромосомными аномалиями или с РАИБ могут быть включены клинические испытания или проспективные регистры по терапии леналидомидом (рекомендация уровня C).

В связи с тем, что Леналидомид в РФ не зарегистрирован с показаниями для больных МДС, то назначение его необходимо осуществлять по решению врачебной комиссии.

5.8. Иммуносупрессивная терапия

Определенное сходство клинических и морфологических проявлений гипопластических форм МДС и апластической анемии, а также клинические наблюдения, касающиеся эффекта иммуносупрессивного воздействия у отдельных больных, легли в основу тестирования антитимоцитарного глобулина (АТГ) в качестве метода терапии в двух исследования 2 и 3-й фаз. По объединенным

данным этих проектов ответили на терапию 30% больных с количеством бластных клеток в костном мозге менее 5%. В ситуации РАКС или РАИБ вероятность ответа незначительна. В конечном счете, возраст менее 60 лет, группа низкого риска по IPSS, гипоклеточная морфология костного мозга, небольшой период предшествующей трансфузионной терапии и экспрессия HLA-DR15 являются факторами вероятного ответа на иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Наилучшие результаты дает комбинированная терапия АТГ и циклоспорином А. В ретроспективном исследовании IMRAW было показано, что иммуносупрессивная терапия (как комбинация АТГ и циклоспорина А, так и монотерапия любым из этих препаратов) улучшает ОВ и выживаемость без прогрессирования по сравнению с моделью, когда реализуется только адекватная сопроводительная терапия.

В другом недавно опубликованном проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании 3-й фазы было выполнено сравнение эффективности комбинации АТГ и циклоспорина А (ЦСА) с адекватной сопроводительной терапией у пациентов с МДС преимущественно низкого и промежуточного-1 риска по IPSS (74%). Одним из критериев включения в протокол было наличие зависимости от трансфузий эритроцитов или тромбоцитов, и/или тяжелая нейтропения. Сорок пять пациентов получили терапию лошадиным АТГ в течение 5 дней и циклоспорин А внутрь в течение 180 дней, а другие 43 – адекватную сопроводительную терапию. Частота гематологических ответов была значимо выше на иммуносупрессивной терапии, чем на адекватной сопроводительной терапии. В многофакторной модели вероятность ответа в течение 6 мес. терапии в значительной степени зависела от факта гипоплазии костного мозга. Частота серьезных нежелательных явлений, включая кровотечения, кардиальные события, сывороточную болезнь,

тромбозы и тяжелые инфекции, была значительно выше в группе иммуносупрессивной терапии. По показателям ОВ и выживаемости без трансформации в ОМЛ никаких различий между группами обнаружено не было. Возможно это связано с дизайном исследования поскольку пациентам был разрешён переход в группу АТГ и циклоспорина А в случае прогрессии заболевания или в случае отсутствия ответа после 6 мес. лечения.

В исследование Гематологического научного центра Минздрава России было включено 52 пациента с разными морфологическими вариантами МДС, которым проводилась монотерапия циклоспорином А в дозе 5 мг/кг внутрь. Общая эффективность терапии составила 56 и 55% (первая и вторая линии), а полной ремиссии достигли 19 и 20% пациентов соответственно. ОВ выживаемость достоверно зависела от количества бластных клеток в костном мозге ($< 5\%$ против $> 5\%$; $p = 0,0009$), клеточности костного мозга (гипоплазия, очаговая гипоплазия против гиперплазии; $p = 0,03$), наличие очаговой поликлональной лимфоидной инфильтрации в костном мозге ($p = 0,01$) и цитогенетических aberrаций ($p = 0,001$).

Таким образом, на основе имеющихся данных, комбинированную ИСТ с помощью АТГ и орального приема циклоспорина А в течение 6 мес. следует рассматривать в качестве выбора для пациентов моложе 60-65 лет, с количеством бластных клеток в костном мозге менее 5%, нормальным кариотипом или трисомией 8 хромосомы, гемотрансфузионной зависимостью менее 2 лет, которые не являются кандидатами на лечение ростовыми факторами, или терапия которыми оказалась неэффективной, с генотипом HLA-DR15, минимальным ПНГ-клоном (рекомендация уровня А). На основании опыта Российских исследовательских центров представляется возможным рекомендовать проведение монотерапии циклоспорином

А для той же категории пациентов, а так же пациентам с благоприятными вариантами кариотипа и трисомией 8.

Проведение ИСТ больным МДС может начинаться с назначения циклоспорина А. При его неэффективности в течение 3-6 мес. целесообразно проведение курса антитимоцитарного глобулина в дозе 20 мг/кг/сут в дни 1-5 в виде длительной внутривенной инфузии с последующим возобновлением приема циклоспорина А. Возможным вариантом лечения является начало терапии с введения АТГ в тех же дозах с последующим назначением циклоспорина А. При отсутствии эффекта от комбинированной ИСТ в течение 6-9 мес. и отсутствии прогрессии заболевания в виде увеличения бластных клеток и появления новых цитогенетических изменений, возможно выполнение спленэктомии или повторного курса АТГ.

Общая длительность терапии для пациентов, ответивших на циклоспорин А, должна составлять не менее 24 мес. (рекомендация уровня С). Иммуносупрессивная терапия наиболее оправдана при гипоклеточной морфологии костного мозга (рекомендация уровня С). Имеющиеся на сегодняшний момент доказательства не позволяют рекомендовать какую-либо поддерживающую терапию пациентам, ответившим на комбинированную иммуносупрессивную терапию.

5.9. Спленэктомия

Спленэктомия у больных МДС в странах ЕС применяется редко, в основном у больных с глубокой тромбоцитопенией. В РФ накоплен опыт выполнения спленэктомии у 33 больных МДС. Чаще операция проводилась при гипоклеточной морфологии костного мозга (75%). В 16 (48%) случаях до спленэктомии проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия. В 6 (18%) случаях документировано увеличение размеров селезенки более 15 x 8 см. Как эффект от

проведения脾эктомии у 16 (48%) пациентов отмечено снижение зависимости от гемотрансфузий.

У больных МДС с гипоплазией кроветворения (РА/РАКС/РЦМД) из группы низкого и промежуточного-1 риска в возрасте старше 50 лет脾эктомия может быть включена в план диагностических мероприятий для исключения вторичного характера гипоплазии костного мозга: хронический активный гепатит, лимфома селезенки. При исключении другой патологии больным с подтвержденным диагнозом МДС начинают иммуносупрессивную терапию с помощью циклоспорина А (ЦСА). Спленэктомию включают в программу лечения больных МДС с гипоплазией кроветворения в любом возрасте, если комбинированная ИСТ (ЦСА+АТГ) неэффективна и нет признаков прогрессии МДС (повышение процента бластных клеток, повышение клеточности костного мозга и появление новых цитогенетических аномалий) (доказательность категории С). Спленэктомию желательно выполнять лапароскопическим доступом.

5.10. Трансфузия эритроцитов и хелаторная терапия

Данные о показаниях к использованию трансфузии эритроцитов при МДС носят ограниченный характер. Зависимость от заместительной терапии эритроцитарной массой у больных МДС ассоциируется с плохим прогнозом и, как правило, объясняется более агрессивным характером течения болезни, собственно тяжелой анемией и токсичностью, связанной с трансфузиями. Уровень гемоглобина ниже 90 г/л для мужчин и 80 г/л для женщин является независимым фактором прогноза, связанным с сокращением ОВ и высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений. В одном недавно опубликованном проспективном исследовании 2 фазы было показано, что трансфузионная тактика, направленная на

поддержание уровня гемоглобина в пределах 120 г/л оказывала такой же положительный эффект на качество жизни, как и лечение препаратами, стимулирующими эритропоэз.

Таким образом, цель заместительной терапии эритроцитной массой заключается в компенсировании симптомов анемии, связанных с ишемическим повреждением органов и улучшение качества жизни. Никакой конкретный уровень гемоглобина не может быть рекомендован в качестве порогового и определяющего показания к трансфузионной поддержке. Решение следует принимать на основании имеющихся у пациента симптомов и сопутствующих заболеваний. Формализуя вышесказанное можно, в общем, рекомендовать трансфузии эритроцитной массы всем пациентам с падением гемоглобина ниже 80 г/л и с клиническими симптомами умеренной анемии (рекомендация уровня D). Трансфузии донорских эритроцитов необходимо проводить с учетом фенотипа по резус-фактора.

У пациентов, которым регулярно проводятся трансфузии эритроцитной массы неизменно развиваться вторичная перегрузка железом. Цельная кровь содержит около 0,47 мг/мл железа, в то время как чистые эритроцитные взвеси не менее 1,16 мг/мл. Получается, что одна единица эритроцитной массы содержит от 200 до 250 мг железа, а перегрузка может возникнуть уже после 20-25 переливаний. Вторичный гемосидероз внутренних органов и зависимость от трансфузионной поддержки отчетливо коррелируют с ограниченной выживаемостью. По европейским данным, касающимся судьбы почти 3 тыс. пациентов с МДС, медиана ОВ больных с исходной зависимостью от трансфузий составила 19 мес., при возникновении зависимости в процессе эволюции заболевания – 60 мес., в то время как, у больных которым она не требовалась – 96 мес. ($p < 0,0001$). Косвенным биохимическим маркером перегрузки железом

условно принято считать повышение уровня ферритина сыворотки крови более 1000 нг/мл. Превышение этого порога отчетливо коррелирует с ограниченной ОВ (HR 52,4; $p < 0,0001$) и повышенным риском трансформации в ОМЛ (HR 6,6; $p < 0,0001$).

По данным исследования аутопсийного материала наиболее высокий уровень отложения железа у трансфузионнозависимых пациентов с МДС обнаруживался в тканях сердца, печени и органов эндокринной системы. По данным прижизненной оценки с помощью МРТ (режим T2*) в большом проценте случаев выявляется поражение печени, в то время как отложения железа в сердце визуализируется редко и только у пациентов с очень интенсивной трансфузионной нагрузкой. По данным американских авторов, вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных с МДС, зависимых от трансфузий выше в 1,2 раза, чем у независимых ($p = 0,002$) и почти в 2 раза выше, чем у лиц, не страдающих МДС ($p < 0,001$). Риск развития сахарного диабета выше в 1,2 ($p = 0,02$) и 1,5 раза ($p = 0,0001$) соответственно.

Для профилактики и лечения вторичного гемохроматоза у пациентов с МДС, получающих гемотрансфузии, применяются препараты, выводящие избыток железа – хелаторы железа. В России зарегистрированы для клинического применения два препарата этой группы – дефероксамин (Десферал) и деферазирокс (Эксиджад).

Существует ряд исследований, которые были посвящены использованию хелаторов железа у больных МДС с зависимостью от трансфузий эритроцитарной массы, продемонстрировавших эффективность этого подхода. В частности, в одном из исследований было показано, что у значительной части больных МДС, получавших дефероксамин в виде непрерывной 12-часовой инфузии, происходило эффективное истощения запасов железа. В другом небольшом рандомизированном исследовании введение препарата с помощью

болюсных инъекций два раза в сутки продемонстрировало сходную эффективность с 12-часовой непрерывной инфузией.

Деферазирокс был предложен в качестве альтернативы дефероксамину, в качестве более удобной для применения таблетированной формы. В проспективном исследовании, включавшем 341 пациента с МДС, было показано значимое снижение ферритина в сыворотке и железа плазмы по сравнению с исходными значениями. Основными побочными эффектами препарата были диарея, другие желудочно-кишечные расстройства и кожная сыпь. В четверти случаев имело место повышение уровня креатинина сыворотки, что потребовало снижения дозы у 10% больных. В другом исследовании было показано, что применение деферазирока, возможно, ассоциируется с улучшением гематологических показателей у части пациентов. Ответы со стороны эритроидного, мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков наблюдались в 21, 13 и 22% случаев. В 2012 году были опубликованы данные многоцентрового 3-летнего открытого проспективного исследования 2 фазы по оценке безопасности и эффективности деферазирока у больных МДС низкого или промежуточного-1 риска. В исследование включались пациенты, которые имели уровень ферритина ≥ 1000 мг/л, получили 20 или более единиц эритроцитарной массы и сохраняли потребность в переливании крови. Медиана уровня ферритина снизилась на 23% по сравнению с исходным значением в течение первого года лечения, на 36,7% после двух и на 36,5% после трех лет. Снижение концентрации ферритина коррелировало с улучшением печеночных биохимических тестов.

Предполагается, что наибольший выигрыш от применения хелаторной терапии получают трансфузионнозависимые пациенты с МДС низкого и промежуточного-1 риска. Для этой категории больных характерна относительно большая продолжительность предстоящей

жизни и поэтому может реализоваться эффект данной терапии в виде улучшения ОВ. Указанный эффект правда показан только в ретроспективных исследованиях. В частности, в работе канадских авторов, оценивших эффективность хелаторной терапии у 178 пациентов с различными морфологическими вариантами МДС. Для пациентов с МДС низкого и промежуточного-1 риска, которые были пролечены хелаторами железа медиана ОВ не была достигнута (+160 мес.), тогда как для не получавших она составила 40,1 мес. ($p < 0,03$). В сходном по дизайну и характеристикам включенных больных французском протоколе выигрыш в медиане ОВ составил 115 против 51 мес. ($p < 0,001$). Применение хелаторов железа у пациентов с продвинутыми вариантами МДС и предполагаемой продолжительностью жизни менее 1 года, по всей видимости, не оправдано.

Таким образом, терапию хелаторами железа следует рассматривать в качестве необходимой опции трансфузионнозависимым пациентам с МДС с морфологическими вариантами РА, РАКС, РЦМД и 5q-синдром. Уровень ферритина сыворотки при этом должен быть более 1000-1500 нг/мл, с тенденцией к увеличению, что наблюдается примерно после трансфузии 20-25 единиц эритроцитарной массы (рекомендация уровня D). Необходимо отметить, что уровень ферритина необходимо определить в дебюте заболевания и отслеживать в динамике. Исследование феррокинетики проводится не ранее, чем через 14 дней после последней трансфузии донорских эритроцитов, вне инфекционного эпизода. Больным с МДС, которые являются потенциальными кандидатами на алло-ТГСК, также рекомендуется проведение терапии хелаторами железа до начала режима кондиционирования (рекомендация уровня D). При выборе препарата для конкретного

пациента, как правило, ориентируются на удобство его применения и сочетаемость с другими видами лечения.

Рекомендуемая начальная доза **деферазирокса** составляет 20 мг/кг/сутки, а при выраженной перегрузке железом 30 мг/кг/сутки. Дозу препарата округляют до близкого размера целой таблетки (125, 250 и 500 мг). Препарат растворяют в воде или апельсиновом (яблочном) соке и принимают утром за 30 мин. до еды. Контроль за эффективностью хелаторной терапии проводят ежемесячно ориентируясь на уровень ферритина в крови. Доза препарата пересчитывается каждые 3-6 мес.

5.11. Трансфузия тромбоцитов

Уровень тромбоцитов, при котором у больных МДС возникают геморрагические осложнения четко не определен и варьирует от пациента к пациенту. Имеющиеся данные о показаниях к трансфузии тромбоцитов при МДС крайне ограничены.

Профилактическая трансфузия тромбоцитов рекомендуется пациентам с уровнем тромбоцитов ниже $10,0 \times 10^9/\text{л}$ или при уровне ниже $20,0 \times 10^9/\text{л}$ при наличии любого фактора риска для развития кровотечения (лихорадка, инфекция, быстрое снижение тромбоцитов, инвазивные процедуры), при условии, что тромбоцитопения проходящая. Многолетняя тромбоцитопения не нуждается в регулярных профилактических трансфузиях тромбоцитов (рекомендация уровня D).

Заключение

Экспертный совет единодушно считает, что гетерогенность МДС, как разнородно группы клональных заболеваний системы крови, указывает на необходимость использования риск-адаптированных стратегий терапии (терапевтические алгоритмы, основанные на IPSS

приведены в рисунках 1-3). Точная оценка риска требует оценки не только факторов, связанных с болезнью, но и тех, которые касаются негематологической сопутствующей патологии. Оценка индивидуального риска позволяет выявить пациентов с плохим прогнозом, являющихся кандидатами на интенсивную терапию “up-front”. У пациентов из группы низкого риска, которым возможно проведение интенсивной терапии, риск инвалидизации и смертности связанной с лечением может быть очень высоким, в этом случае перенос начала терапии может привести к более длительной продолжительности жизни. Тем не менее, эти стратегии должны обсуждаться в момент установления диагноза, а тщательное наблюдение и оптимальная терапия цитопений являются обязательными для предотвращения осложнений или прогрессии, которые в свою очередь могут привести к ограничению в интенсивности лечения.

Большая часть больных МДС не подходят для проведения терапии позволяющей им достичь биологического излечения из-за пожилого возраста и/или сопутствующих заболеваний и плохого соматического статуса. У этих больных, терапия направлена на предотвращение осложнений, связанных с цитопенией (обычно это анемия) и сохранения качества жизни.

В отношении новых препаратов, которые только разрабатываются, и для которых нет достаточной доказательной базы, то рекомендовать их рутинное использование в настоящее время не представляется возможным. Настоятельно рекомендуется включение пациентов в клинические испытания с целью получить максимально возможную информацию о безопасности и эффективности новых методов лечения. Включение пациентов в национальные и международные регистры также рекомендуется для чтобы получить более точные данные о заболевании и о стратегиях

терапии, которые могут найти свое применение в каждодневной клинической практике и установить оптимальные рамки для биологических и других исследований в области МДС.

Список рекомендуемой литературы:

1. Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Михайлова Е.А., Савченко В.Г. Миелодиспластические синдромы и апластическая анемия. В руководстве «Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови» / ГНЦ МЗ РФ; [под ред. В.Г. Савченко]. - Москва: Практика. - 2012. – 83-150 с.
2. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M., Lowenberg B., Wijermans P.W., Nimer S.D., et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006; 108(2): 419-425.
3. Della Porta M.G., Tuechler H., Malcovati L., Schanz J., Sanz G., Garcia-Manero G., et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*. 2015; 29(7): 1502-1513.
4. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2015; 90(9): 831-41. Vardiman JW, 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): 937-951.

5. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., Fenau P., Morel P., Sanz G., et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89(6): 2079-88.
6. Malcovati L., Hellström-Lindberg E., Bowen D., Adès L., Cermak J., Del Cañizo C., et. al.; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013; 122(17): 2943-2964.
7. Odenike O., Onida F., Padron E. Myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: an update on risk stratification, molecular genetics, and therapeutic approaches including allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015: e398-412.
8. Voso M.T., Fenu S., Latagliata R., Buccisano F., Piciocchi A., Aloe-Spiriti M.A., et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol*. 2013; 31(21): 2671-2677.
9. Greenberg P.L., Stone R.M., Al-Kali A., Bejar R., Bennett J.M., Bloomfield C.D., et al. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes. Version 1.2016