

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.
Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:
«Миелодиспластический синдром»

Выполнил: Ординатор 1 года
обучения
Цупинин А.Е.

Оглавление

Введение.....	3
Классификация МДС	4
Диагностика МДС	4
Стратификация риска.....	7
Выбор оптимальной терапии	9
Заключение.....	12
Список литературы	13

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 больных 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.

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.

Трудность диагностики МДС обусловлена тем, что основные клинические проявления заболевания не специфичны, и наиболее часто обусловлены как количественными, так и качественными изменениями системы кроветворения. Основные проявления МДС представлены цитопеническим синдромом (анемический синдром, геморрагический синдром, лейкопения), инфекционными осложнениями, спленомегалией, аутоиммунными проявлениями и В-симптомами (снижение массы тела, субфебрилитет в вечернее время, потливость, боли). Анемический синдром (слабость, головокружение, одышка при физической нагрузке, сердцебиение) встречается в 80-90

% случаев и характеризуется разной степенью выраженности.

Геморрагический синдром (клинически значимая тромбоцитопения в анализах крови) отмечается в 25-70 % случаев, геморрагические проявления (петехиальные высыпания на коже и слизистых, носовые, десневые, маточные, почечные и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в склеры и головной мозг) в дебюте заболевания отмечены в 15-30 %. Патогенез инфекционных осложнений обусловлен нейтропенией и дисфункцией гранулоцитов, которая, в свою очередь, проявляется нарушением фагоцитарной адгезии, хемотаксисом. Аутоиммунные проявления встречаются в 10

% случаев, манифестируя в виде системного васкулита, некротического панникулита, серонегативного артрита, ревматической полимиалгии, Кумбс-положительной гемолитической анемии, перикардита, плеврита [5, 10, 11].

Классификация МДС

В соответствии классификации ВОЗ 2017 выделяют 10 нозологических форм:

МДС с линейной дисплазией: рефрактерная анемия,

МДС с линейной дисплазией: рефрактерная нейтропения,

МДС с линейной дисплазией: рефрактерная тромбоцитопения,

МДС с мультилинейной дисплазией,

МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией,

МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией,

МДС с изолированной делецией длинного плеча 5 хромосомы (del(5q),

МДС с избытком бластов-1,

МДС с избытком бластов-2,

МДС неклассифицируемый

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, $ACH \geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /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, $ACH < 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $< 100 \times 10^9$

/л) рекомендуется использовать термин ICUS (идиопатическая цитопения неуточненной природы или преМДС) с обязательным морфологическим и цитогенетическим исследованием костного

мозга в динамике для исключения развития МДС.

Диагностика МДС

Диагностика МДС требует прежде всего комплексного обследования. В большинстве случаев МДС — это диагноз исключения. И речь идет не только о вариантах без избытка бластных клеток. Даже в тех случаях, когда количество костномозговых миелобластов превышает 5 %, необходимо провести дифференциальный диагноз с целым рядом миелоидных неоплазий, имеющих сходную морфологическую картину. Значимое превышение уровня 10 % при совокупности с другими признаками — весомый довод в пользу

верификации МДС.

Обязательные элементы обследования — гистологическое и цитогенетическое исследования. Немаловажным фактором является возраст и пол больного. Цитопения у мужчин старшей возрастной группы при отсутствии данных за онкологическое заболевание служит основанием заподозрить МДС.

Ведущими симптомами МДС являются цитопении, которые диагностируют при стойком снижении гематологических показателей ниже пороговых значений: Нб менее 110 г/л; абсолютное число нейтрофилов (АЧН) менее $1,8 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитов менее 100×10^9 /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 больных 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/фолатдефицитных 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.

Дисгранулопозз 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.

Дисмегакариоцитопозз может наблюдаться:

при ВИЧ-инфекции;

реактивном/паранеопластическом миелофиброзе;

при трансплантации костного мозга и после проведенной химиотерапии

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 бластных клеток 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 1-3-6 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 4 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 генотипирования в настоящее время носят исследовательский характер и используются в основном в научных работах.

Иммуногистохимические исследования при МДС проводят на срезах парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга. Антитела к CD34 применяют для визуализации и полуколичественной оценки клеток с бластной морфологией вне зон эндоста; антитела к CD61/CD42b для идентификации клеток мегакариоцитарного ростка, 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 ростка при дифференциальной диагностике с хроническим

миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ), заболеванием из группы МДС/МПЗ

Стратификация риска

Определение прогностического варианта — обязательный шаг, следующий непосредственно после верификации диагноза МДС. Установление группы риска и включение ее в формулировку диагноза позволяют существенно упростить представление о конкретном пациенте. Это очень важно, когда больной попадает в другое лечебное учреждение и/или к другому гематологу, а также при проведении клинических исследований. Более того, знание варианта прогноза дает основание лечащему врачу обосновать выбор интенсивности лечебного пособия, включая такой важный момент, как определение сроков выполнения аллотГСК.

Определение риска, связанного с характеристикой варианта МДС, базируется на использовании прогностических систем оценки, объединяющих отдельные клинические и гематологические параметры. В 1997 г., под эгидой Международной школы анализа рисков миелодисплазии (IMRAW), Р. Greenberg и соавт. разработали Международную прогностическую балльную систему (IPSS), учитывающую количество бластных клеток в костном мозге, цитогенетические аномалии и выраженность периферических цитопений

Международная рабочая группа по прогнозированию МДС, проанализировав отдаленные результаты большого многоцентрового исследования по первичным больным МДС, пересмотрела систему IPSS. В работе было проанализирована прогностическая значимость большого количества даже весьма редких аномалий кариотипа, что позволило классифицировать их на пять цитогенетических групп риска. В конечном виде Пересмотренная прогностическая балльная система (IPSS-R) позволяет классифицировать заболевание на пять прогностических групп, точно учитывая кариотип, количество бластных клеток и тяжесть отдельных цитопений

Прогностические факторы	Баллы						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Кариотип (CCSS)	Очень хороший	—	Хороший	—	Промежуточный	Плохой	Очень плохой
Бласты в КМ, %	≤2	—	>2<5	—	5-10	>10	—
Нв, г/л	≥100	—	80-100	<80	—	—	—
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	≥100	50-99	<50	—	—	—	—
Нейтрофилы, абс, $\times 10^9/\text{л}$	≥0,8	<0,8	—	—	—	—	—
^a Цитогенетика-группы риска: • очень хороший — -Y, 11q-; • хороший — норма, 5q-, 12p-, 20q-, двойные с 5q-; • промежуточный— 7q-, +8,+19, i(17q) и другие одиночные и двойные аномалии; • плохой — -7, inv(3)/t(3q)/3q-, двойные с -7/7q-, комплексные= 3 аберрации; • очень плохой— комплексные > 3 аномалий							
Группы риска и медиана предполагаемой продолжительности жизни:							

Группы риска	Общий балл	Медиана продолжительности жизни, годы	25 % прогрессия в ОМЛ, без терапии, годы
очень низкий	≤1,5	8,8	-
низкий	2,0-3,0	5,3	10,8
промежуточный	3,5-4,5	3,0	3,2
высокий	5,0-6,0	1,6	1,4
очень высокий	>6,0	0,8	0,7

Новая прогностическая система IPSS-R более совершенна и улучшает стратификацию больных. При сопоставлении групп риска по шкале IPSS и IPSS-R приблизительно в 50% случаев больные из групп низкого риска (низкий риск и промежуточный 1) по шкале IPSS переходят в группу промежуточного риска по шкале IPSS-R.

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 стратификацию пациентов проводили 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.

Выбор оптимальной терапии

Выбор оптимальной терапии определяется морфологическим вариантом МДС, степенью риска трансформации в ОМЛ, возрастом и общим состоянием пациента. Наиболее продвинутым прогностическим инструментом при МДС является пересмотренная Международная прогностическая балльная система (IPSS-R, 2012), предусматривающая разделение пациентов на 5 групп риска. Во внимание принимаются процент бластных клеток в костном мозге (<2%, 2,0-4,9%, 5,0-9,9% и >10%), вариант цитогенетических аберраций (5 прогностических категорий), глубина и число периферических цитопений. Для практических целей удобен онлайн калькулятор MDSFoundation, содержащий всю справочную информацию.

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 бластных клеток 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

Терапия МДС низкого риска

Применительно к МДС низкого риска (очень низкий, низкий и промежуточный риск по IPSS- R) одной из опций лечения рефрактерных анемий является назначение препаратов эритропоэтина (дарбэпоэтин альфа, эпоэ-тин альфа). Частота ответа на эритропоэтины при МДС составляет около 20%. Предикторами ответа являются уровень эндогенного эритропоэтина < 500 мЕ/мл и отсутствие высокой гемотрансфузионной зависимости.

Иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным глобулином (АТГ) и циклоспорином А может быть эффективной опцией для пациентов моложе 60 лет с высоким уровнем эндогенного эритропоэтина (> 500 мЕ/мл), гипоклеточной морфологией костного мозга, в случае экспрессии антигена HLA-DR15 или обнаружения клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ).

В случае МДС с del(5q) применение леналидомида является самой эффективной терапевтической опцией. Заместительная терапия препаратами крови остается важным методом коррекции рефрактерных анемий, но в свою очередь является причиной перегрузки посттрансфузионным железом. Хелаторная терапия (дефера зирокс) - один из ключевых элементов сопроводительной терапии пациентов, получивших большое количество трансфузий донорских эритроцитов.

Терапия МДС высокого риска

МДС высокого риска (промежуточный, высокий и очень высокий риск по IPSS-R) манифестируют с мультилинейных цитопений, значительного повышения количества

бластных клеток в костном мозге, неблагоприятных цитогенетических aberrаций, быстрой трансформацией в ОМЛ и ограниченной ОВ [13]. Единственной терапевтической опцией, обладающей курабельным потенциалом в данной ситуации, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). К сожалению, рецидивы МДС и смертность, связанная непосредственно с процедурой трансплантации, включая острую и хроническую реакцию трансплантат против хозяина, являются факторами, ограничивающими ее применение.

Пациенты старше 55-60 лет, составляющие основную популяцию больных с МДС, как правило, не рассматриваются в качестве кандидатов для трансплантации.

При невозможности проведения алло-ТГСК стандартом является эпигенетическая терапия. Азацитидин (5-азацитидин) и децитабин (5-аза-2'-дезоксидцитидин) относятся к классу гипометилирующих агентов или ингибиторов ДНК-метилтрансферазы (БКМТ), фермента, отвечающего за метилирование вновь синтезируемой ДНК [15]. Инкорпорирование 5-азануклеотидов в ДНК приводит к разрыву её связей с DNMT и последующему протеосомному расщеплению фермента. Угнетение активности DNMT вызывает понижение степени метилирования ДНК в дочерних клетках, образующихся в результате деления исходной клетки-мишени.

Несмотря на несомненный успех в терапии МДС, остается множество нерешенных проблем. Эффективность стандартной химиотерапии ограничена. Возможности реализации аллогенной ТГКС ограничены пожилым возрастом большинства пациентов и сопутствующей патологией.

Для пациентов с МДС низкого риска реализовано несколько терапевтических решений. В случае МДС с del(5q) с трансфузионнозависимой анемией оптимальным решением является назначение леналидомида. Пациентам без del(5q) для коррекции анемии могут назначаться препараты эритропоэтинового ряда (дарбэпоэтин альфа, эпоэтин альфа). Оптимальный ответ следует ожидать у пациентов с низким уровнем эндогенного эритро-поэтина (< 500 МЕ/мл) и низкой потребностью в гемотрансфузиях. В ситуации МДС с гипоклеточной морфологией костного мозга и низким числом бластных клеток в костном мозге пациентам моложе 60 лет оправдано проведение комбинированной иммуносупрессивной терапии АТГ и циклоспорином А.

Пациентам с МДС низкого риска без del(5q), не ответившим на вышеперечисленные опции, а также в случае клинически значимой нейтропении и/или тромбоцитопении целесообразно назначение гипометилирующих агентов (аза-цитидин, децитабин).

Всем больным с МДС высокого риска моложе 65-70 лет при наличии совместимого донора следует рассматривать возможность проведения аллогенной ТГСК. Больным старше 55 лет оптимально проводить трансплантацию со сниженной интенсивностью кондиционирования.

Обнадеживающим подходом является применение гипометилирующих агентов с целью циторедукции перед трансплантацией. Пациенты с МДС высокого риска, которые не подходят для трансплантации, должны получать лечение гипометилирующими агентами (азацитидин, децитабин).

Азацитидин на сегодняшний день является единственным препаратом, увеличивающим ОВ по сравнению со всеми другим нетрансплантационными методами лечения. Создание новых эффективных комбинаций на основе новых препаратов представляется ближайшей перспективой совершенствования технологий лечения МДС.

Заключение

МДС характеризуются гетерогенным течением и могут протекать как в виде заболевания с почти нормальной продолжительностью жизни, так и в виде патологии, сходной по течению с ОМЛ. Выбор стратегии лечения при таком разнообразном течении заболевания осуществляется на основе риск-адаптированного подхода, ведущими инструментами которого являются прогностические шкалы — IPSS, IPSS-R, WPSS. В терапии МДС, с учетом особенностей патогенеза и разнородности заболевания, существует несколько направлений, однако наиболее эффективными и признанными во всем мире являются: симптоматическая, цитостатическая, иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия, ал-логенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Несмотря на наличие в арсенале врача инструментов, позволяющих определять риск течения МДС и прогнозировать объемы обследования и лечения пациента, способность заболевания молниеносно трансформироваться в ОМЛ требует от медицинского работника быстрого принятия решения о смене стратегии лечения.

Список литературы

1. Рукавицын, О. А. Гематология / под ред. Рукавицына О. А. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 784 с. (Серия "Национальные руководства") - ISBN 978-5-9704- 5270-7.
2. Грицаев Сергей Васильевич МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ НИЗКОГО РИСКА // Клиническая онкогематология. 2021. №4.
3. Давыдкин, И. Л. Болезни крови в амбулаторной практике : руководство / И. Л. Давыдкин, И. В. Куртов, Р. К. Хайретдинов [и др.] - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 184 с. - ISBN 978-5-9704-2725-5.
4. Национальное гематологическое общество - Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых 2018г
5. Неверов М.Д., Косинова М.В., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Шапкин А.А., Рудаева Е.В., Елгина С.И. Трансформация миелодиспластического синдрома (рефрактерной анемии с избытком бластов) в острый миелобластный лейкоз -клинический случай // Медицина в Кузбассе. 2020. №3. С. 50-54.
6. Дудина Г.А., Семочкин С.В., Бакиров Б.А. Риск-адаптированная терапия миелодиспластических синдромов // Медицинский вестник Башкортостана. 2018. №2 (74). URL:
7. Миелодиспластические синдромы // Клиническая онкогематология. 2018. №2. URL: