

ГОУ ВПО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. профессора В. Ф. Войно –  
Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ»  
Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.

Проверила: доц., д.м.н. Соловьева И.А.

РЕФЕРАТ на тему:  
«Миелодиспластические синдромы»

Выполнила: врач-ординатор 2 года

Кублик Е.С.

Красноярск, 2020

## Содержание:

1. Вступление
2. Клинические проявления
3. Диагностика
4. Определение степени тяжести
5. Лечение
6. Список литературы

## Вступление

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой группу заболеваний с первичным поражением костного мозга, проявляющихся в том, что костный мозг не вырабатывает достаточного количества здоровых клеток крови.

Миелодиспластическими синдромами страдают, главным образом, пожилые люди (возраст большинства больных от 60 до 85 лет), однако ими могут заболеть и люди более молодого возраста (от 30 лет). По типам МДС различаются на первичные (идиопатические) – 80-90% случаев, вторичные (вследствие предшествующей химиотерапии и др. факторов) – 10-20%. Спорадические, семейные – редко встречаются, но в этом случае надо исключать анемию Фанкони или др. варианты фенотипа с мутаторными генами. 5-летняя выживаемость при МДС не превышает 60%.

За небольшими исключениями, причины возникновения МДС неизвестны. У некоторых людей описан врожденный МДС. Если такой внешний фактор установить невозможно, то заболевание называют «первичным МДС».

Факторами риска первичного МДС считаются контакт с токсинами (бензин, органические растворители, пестициды), ионизирующее излучение, курение, врожденные и наследственные заболевания (анемия Фанкони, тяжелая врожденная нейтропения, синдром Швахмана-Даймонда, анемия Даймонда-Блэкфана), пожилой возраст. Вторичный МДС может развиваться после предшествующей химиотерапии онкологического заболевания (лимфома Ходжкина, рак молочной железы и др.) или после трансплантации клеток крови в результате мутагенного воздействия ряда лекарственных препаратов (мехлоретамин, прокарбазин, хлорамбуцил и др.).

*Убедительных данных, свидетельствующих о том, что МДС могут вызывать какие-либо вирусы, отсутствуют, поэтому МДС не может передаваться окружающим людям. Поскольку члены семьи не находятся в группе повышенного риска, они не должны проходить дополнительное обследование.*

МДС развивается в результате нарушения нормальной деятельности костного мозга.

Основной функцией костного мозга является выработка клеток крови, к которым относятся эритроциты, тромбоциты и лейкоциты. Каждая из этих клеток после выхода из костного мозга выполняет важные, сохраняющие жизнь, функции. От них зависит обеспечение тканей и органов кислородом (эритроциты), остановка кровотечения (тромбоциты) и защита от инфекций (лейкоциты). В здоровом костном мозге находятся незрелые клетки крови, называемые стволовыми клетками или клетками-предшественниками которые, по мере необходимости превращаются в зрелые эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, выполняющие свои функции.

При МДС эти стволовые клетки могут не достигать зрелости и (или) иметь сокращенный жизненный цикл, погибая в костном мозге до своего

выхода в кровь, что приводит к уменьшению количества зрелых циркулирующих клеток крови (так называемая цитопения) и, соответственно, снижению их функции. Кроме того, зрелые клетки крови, циркулирующие в периферической крови, могут неправильно функционировать из-за, так называемой, дисплазии - аномалиях формы или морфологии клеток крови, находящихся в костном мозге и/или периферической крови.

Неспособность костного мозга вырабатывать здоровые зрелые клетки возникает постепенно, а потому пациенты могут длительно страдать от последствий заболевания, таких как анемия, кровоточивость и сниженная сопротивляемость инфекциям. Кроме того, у 30% пациентов МДС может развиваться острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

### **Клинические проявления**

Многие больные на ранних стадиях заболевания не испытывают никаких симптомов, т.к. в крови находится достаточное количество зрелых клеток. Одним из самых характерных симптомов в начале болезни является анемия (пониженное количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрита).

Больные, страдающие анемией, обычно испытывают постоянное чувство усталости, слабость, снижение работоспособности, неспособность к концентрации внимания. Лучше переносят анемию женщины, чем мужчины. По мере нарастания анемии присоединяется учащение сердцебиения, затруднение дыхания, сонливость, головокружение. Возможно развитие обмороков. Особенно тяжело анемию переносят пожилые пациенты и люди с заболеваниями сердца и легких: у них может развиваться стенокардия (боли в области сердца), инфаркт миокарда, нарасти одышка, снизиться переносимость физических нагрузок, могут развиваться нарушения ритма сердца.

При поражении сосудов нижних конечностей усиливаются проявления так называемой перемежающейся хромоты (появления болей в ногах при ходьбе на небольшие расстояния). *Поэтому часто об изменениях в анализах крови узнают во время обследования по поводу терапевтической патологии.*

Часто больные проходят лечение анемии под наблюдением терапевта, который использует с этой целью препараты железа, витамин В12, фолиевую кислоту, но не достигает успеха, т.е. анемия является «рефрактерной» (устойчивой) к этим стандартно применяемым препаратам, что может послужить поводом для консультации врача-гематолога.

Анемия может сопровождаться снижением количества нейтрофилов (нейтропения) и тромбоцитов (тромбоцитопения). Низкое количество лейкоцитов в крови (норма от 4000 до 10000 лейкоцитов в 1 микролитре крови) снижает сопротивляемость организма, прежде всего, к бактериальной инфекции. Больные нередко страдают рецидивирующими кожными инфекциями, инфекциями уха, горла и носа, бронхо-легочным инфекциям (бронхиты, пневмонии) и инфекциями мочевыводящих путей, полости рта (стоматиты) и зубов, сопровождаемые повышением температуры.

При тромбоцитопении (нормальное содержание в крови от 130000 до 450000 тромбоцитов в 1 микролитре крови) у больных отмечается повышенная кровоточивость со склонностью к образованию синяков и возникновение кровотечений даже в результате незначительных ударов и царапин. Для остановки кровотечения даже при небольших порезах может потребоваться больше времени, чем обычно. Тяжелая тромбоцитопения, что наблюдается в редких случаях, наступает при уменьшении числа тромбоцитов ниже уровня 20 000 в 1 мкл или  $20 \times 10^9/\text{л}$  и сопровождается кровотечениями.

Кровоподтеки могут быть значительными, некоторые размером с ладонь. Нередкими являются носовые кровотечения, и больные жалуются на кровоточивость десен, например, во время стоматологических процедур, а у женщин могут отмечаться более обильные менструальные кровотечения.

*Пациенту с МДС рекомендуется консультироваться с врачом-гематологом прежде, чем обратиться за стоматологической помощью, учитывая риск возникновения кровотечений и инфекций. Более того, по показаниям могут быть назначены лекарственные препараты (профилактический прием антибиотиков, др.).*

### **Диагностика**

1. Первым шагом в диагностике МДС является проведение клинического анализа крови путем взятия пробы крови из вены. В пробе крови определяется количество клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов и их подтипов, а также тромбоцитов), форма и размер эритроцитов и лейкоцитов.

2. Для исключения наиболее часто встречающихся анемий проводят исследование сыворотки крови, где определяют уровень железа и ферритина (оценка запасов железа в организме), витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, эритропоэтина (белок, который вырабатывается в почках в ответ на низкий уровень содержания кислорода в тканях организма, стимулирует образование эритроцитов в костном мозге).

3. Если причина поражения костного мозга признается вероятной, показано проведение исследования костного мозга. Исследование костного мозга включает исследование аспирата костного мозга (анализ миелограммы, цитологическое исследование), получаемого путем взятия пробы жидкого костного мозга, и трепанобиоптата костного мозга (пробы костной составляющей костного мозга).

В процессе исследования костного мозга определяются:

- 1) процентное содержание бластов и клеток с признаками дисплазии;
- 2) содержание железа в клетках эритроидной серии;
- 3) хромосомные аномалии, как например, отсутствующие или дополнительные хромосомы в клетках костного мозга. Любые аномалии описываются в отчете о результатах гематологического исследования, а хромосомные аномалии (отсутствие или делеция хромосом, а также наличие

измененных или дополнительных хромосом или частей хромосом) включаются в отчет о результатах цитогенетического исследования. В дальнейшем у больных МДС проводятся повторные исследования костного мозга для того, чтобы определить клинический статус МДС с течением времени (ремиссия, стабилизация, прогрессия) и оценить эффект проводимой терапии.

### **Определение степени тяжести МДС у человека**

На основании полученной информации не только устанавливается диагноз МДС, но и определяется подтип болезни и прогноз течения у конкретного пациента. Для этого разработаны различные системы классификации. Согласно последней из предложенных классификаций, известной под названием «Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)», существует шесть различных подтипов МДС, разделение которых основано на анализе крупных международных баз данных и на лучшем понимании процессов течения болезни.

В прошлом широко применялась франко-американо-британская система классификации (ФАБ-классификация). Некоторые гематологи продолжают пользоваться этой системой и в настоящее время.

**ФАБ-классификация** была разработана в начале 80-х годов прошлого века группой врачей из Франции, Соединенных Штатов Америки и Великобритании, специализировавшихся на диагностике МДС. Основным критерием в данной классификации являлось процентное содержание бластных клеток в костном мозге, при этом процентное содержание этих клеток менее 2% считалось нормальным для здорового костного мозга. Согласно ФАБ-классификации различаются следующие пять подтипов МДС:

- рефрактерная анемия (РА);
- рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС);
- рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ);
- рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации (РАИБ-Т);
- хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).

Система классификации ВОЗ для МДС у взрослых больных сохраняет некоторые элементы системы ФАБ-классификации и расширяет категории подтипов МДС. Основные характеристики шести подтипов МДС, различаемых системой классификации ВОЗ, освещены в приведенной ниже таблице.

Заслуживающие внимания изменения в системе классификации ВОЗ, по сравнению с системой ФАБ-классификации, заключаются в следующем:

- разделение подтипа РАИБ на два подтипа;
- исключение ХММЛ как самостоятельного подтипа;

- включение МДС с хромосомной аномалией «синдром 5q-» как отдельного подтипа;
- исключение подтипа рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации (РАИБ-Т), который в настоящее время рассматривается как подлежащий включению в ОМЛ;
- введение категории «МДС неклассифицируемый».

*Рефрактерная анемия (РА).* Больные этой категории страдают анемией, которая не отвечает на лечение препаратами железа или витаминами, то есть является рефрактерной по отношению к такому лечению. Анемия может сопровождаться тромбоцитопенией и нейтропенией легкой или средней тяжести.

*Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС).* У больных с данным видом анемии отмечается дисплазия только в эритроидном ряду. Сидеробласты – это клетки эритроидного ряда, содержащие гранулы железа; кольцевые сидеробласты являются аномальными. Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами или без них (РАКС) считается наиболее доброкачественным подтипом в системе классификации ВОЗ.

*Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД).* В эту категорию включаются больные, страдающие рефрактерной цитопенией (устойчивым низким количеством клеток крови какого-либо типа, например, рефрактерной нейтропенией или рефрактерной тромбоцитопенией) и имеющие минимальную дисплазию, по меньшей мере, в двух типах клеток крови, а также количество бластов 5% и менее, либо количество кольцевых сидеробластов менее 15%. Если количество кольцевых сидеробластов у больного с РЦМД превышает 15%, ставится диагноз РСМД-КС.

<b>ВОЗ-классификация МДС</b>	
<b>Подтип МДС</b>	<b>Характеристика</b>
<b>РА</b>	Минимальная дисплазия в одном типе клеток крови (красных кровяных тельцах или эритроцитах) и < 5% бластов в костном мозге
<b>РАКС</b>	Дисплазия только эритроидного ростка и > 15% кольцевых сидеробластов
<b>РЦМД</b>	Дисплазия (> 10%) в двух или трех типах клеток крови, < 5% бластов и < 15% кольцевых сидеробластов в костном мозге (количество кольцевых сидеробластов > 15% называется РЦМД-КС)
<b>РАИБ</b>	

<b>РАИБ 1</b>	Количество бластов в костном мозге от 5% до 9%
<b>РАИБ 2</b>	Количество бластов в костном мозге от 10% до 19%
<b>МДС/МПЗ</b>	Дисплазия при наличии характеристик, обычно присущих миелопролиферативному заболеванию; включает ХММЛ
<b>Синдром 5q-</b>	Больные, у которых отсутствуют хромосомные аномалии, за исключением делеции в длинном плече 5-й хромосомы
<b>МДС неклассифицируемы й</b>	Включает больных с цитопенией в одном типе клеток крови, кроме анемии (то есть, с нейтропенией или тромбопенией) и какими-либо необычными характеристиками (например, фиброзом костного мозга)

*Рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ).* Эта категория делится на две подкатегории, которые различаются количеством бластов в костном мозге. У больных, имеющих РАИБ-1, количество бластов составляет от 5% до 9%, а у больных с РАИБ-2 – от 10% до 19%.

*Миелодиспластический синдром/миелопролиферативное заболевание (МДС/МПЗ).* Больные с МДС/МПЗ включают тех, которые страдают хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ), который является отдельной категорией в системе ФАБ-классификации.

*5q- (5q минус) синдром.* Синдром 5q-, в настоящее время выделяемый в отдельный подтип МДС, впервые был описан более 30 лет тому назад. Название этого синдрома связано с хромосомой номер 5, а именно с хромосомной аномалией (делецией) в длинном плече (q) хромосомы 5. Делеция в пределах длинного плеча хромосомы No 5 является единственной хромосомной аномалией у больных МДС с диагнозом «синдром 5q-».

Обычно этот синдром наблюдается у женщин среднего возраста, как правило, в возрасте 65 лет, и сопровождается анемией легкой или средней тяжести, низким количеством лейкоцитов (лейкопения) и зачастую нормальным или повышенным количеством тромбоцитов. Синдром 5q- характеризуется благоприятным прогнозом, длительностью жизни более пяти лет со времени постановки диагноза (критерий, принятый в медицине для оценки тяжести заболевания).

*Неклассифицируемый МДС.* Данная категория включает больных с цитопенией в одном типе клеток крови (например, тромбопенией или нейтропенией) и какими-либо необычными характеристиками (например, фиброзом костного мозга), не более 1%- 2% всех случаев МДС.

Еще одной системой, используемой для характеристики активности МДС и составления прогноза для пациента, является **Международная прогностическая балльная система (IPSS)**.

Для оценки степени тяжести МДС используется Международная прогностическая балльная система (IPSS), заболевание оценивается в баллах, исходя из опасности, которую оно представляет для больного, то есть времени вероятного прогрессирования болезни или ее трансформации в ОМЛ. Прогностический балл определяется на основании процентного содержания бластов, присутствующих в костном мозге, результатов цитогенетического исследования, а также показателей количества клеток крови и других результатов анализа крови.

Прогностический балл определяется путем сложения индивидуальных баллов по процентному содержанию бластов, по результатам цитогенетического исследования и анализов крови и используется для оценки исхода болезни для больного МДС. Прогностический балл показывает, к какой из групп риска относится больной.

<b>Определение прогностического балла</b>	
<b>Прогностический балл:</b> сумма индивидуальных баллов по бластам, результатам цитогенетического исследования и результатам анализа крови	
<b>Процентное содержание бластов в костном мозге</b>	<b>Балл</b>
5% и менее	0,0
5-10%	0,5
11-20%	1,5
21-30%*	2,0
<b>Результаты цитогенетического исследования**</b>	
хорошие	0,0
промежуточные	0,5
плохие	1,0
<b>Уровень цитопений по результатам анализа крови***</b>	
0 или 1 цитопении	0,0
2 или 3 цитопении	0,5
*Больным, в костном мозге которых содержится более 20% бластов, устанавливают диагноз острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).	
** Прогностически хорошие результаты означают нормальный набор из 23 пар хромосом или набор, в котором имеется только частичная потеря длинного плеча хромосомы No 5. К промежуточным относятся все	

результаты, которые не попадают под определение «хорошие» или «плохие». Прогностически плохие результаты включают потерю одной из двух хромосом No 7 (моносомия 7), добавление третьей хромосомы No 8 (трисомия 8), либо три и более аномалий.

\*\*\* Уровень цитопений по результатам анализа крови определяется следующим образом: нейтрофилы < 1,800 на 1 микролитр крови; гематокрит < 36% эритроцитов в общем объеме крови в организме; тромбоциты < 100,000 на 1 микролитр крови.

## **Лечение МДС**

Целями лечения являются восстановление показателей периферической крови, уменьшение клинических проявлений МДС, снижение зависимости от переливаний компонентов крови, отсрочка трансформации в ОМЛ, увеличение продолжительности жизни, улучшение качества жизни пациентов.

Методы лечения пациентов с МДС зависят от типа заболевания, прогностических факторов, возраста больного, а также сопутствующей патологии и могут подразделяться на потенциально излечивающие терапевтические методы и поддерживающую терапию.

### **Поддерживающая и симптоматическая терапия**

Основу лечения МДС составляет поддерживающая терапия, которая включает применение ростовых факторов, лечение интеркуррентных инфекций и заместительную терапию компонентами крови.

Одним из аспектов поддерживающей терапии пациентов с МДС является применение гемопоэтических ростовых факторов, которые воздействуют на костный мозг, усиливая продукцию одного или нескольких ростков кроветворения. В последние годы появилось несколько человеческих рекомбинантных ростовых факторов, включающих эритропоэтины (ЭПО: эпоэтины  $\alpha$  и  $\beta$ , дарбепоэтин), гарнулоцитарные и гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ: филграстим, молграмостим), агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг), которые стимулируют выработку эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов соответственно. На лечение ростовыми факторами, приводящее к снижению необходимости в заместительной терапии, отвечают только 20-30% пациентов с МДС. Прогностическими факторами ответа на терапию являются исходный уровень ЭПО, выраженность трансфузионной потребности, длительность заболевания, тип заболевания по классификации FAB или ВОЗ, группа риса по шкале IPSS.

Несмотря на то, что стоимость терапии гемопоэтическими факторами роста в 3-4 раза превышает стоимость трансфузионной терапии, первая остается предпочтительным видом лечения. Успешное лечение гемопоэтическими ростовыми факторами позволяет избежать или, в

некоторых случаях, снизить потребность в многократных трансфузиях компонентов крови и сопутствующий риск перегрузки железом.

В основе поддерживающей терапии пациентов с МДС лежит заместительная терапия компонентами крови. У пациентов с низким риском развития ОМЛ анемия может быть основной клинически значимой проблемой. Заместительная терапия облегчает симптомы анемии и, следовательно, является важным методом лечения. Частота переливаний зависит от состояния больного, тяжести анемии, а также сопутствующей патологии. Некоторые больные могут нуждаться в переливаниях эритроцитарной массы каждые одну-две недели, в то время как другим может быть достаточно всего лишь одного переливания каждые шесть-двенадцать недель. Результатом заместительной терапии является повышение уровня гемоглобина, которое, как показывают исследования, имеет положительную корреляцию с показателем качества жизни. Переливание тромбоцитарной массы проводится редко и только в тех случаях, когда количество тромбоцитов крайне низкое и/или имеются опасные для жизни кровотечения. Однако преимущества трансфузионной терапии следует сопоставлять с риском инфекционных осложнений, иммунологических побочных эффектов, а также перегрузки организма пациента железом.

Накопление в организме избыточного железа представляет собой серьезную клиническую проблему, которая, если ее не решать, может привести к повреждению органов. Повторные переливания эритроцитов, содержащих железо в составе гемоглобина, приводят к депонированию избытка железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы, прежде всего в печени, селезенке, железах внутренней секреции и сердце, а также в небольшом количестве в тканях мозга или скелетных мышцах. Поэтому главными осложнениями перегрузки железом являются заболевания сердца, печени и эндокринные нарушения. С целью профилактики перегрузки организма железом используется лабораторный контроль за его запасами (ферритин сыворотки), а также препараты, которые хелатируют, или связывают железо, способствуют его выводу из организма.

В настоящее время имеются два препарата для борьбы с перенасыщением железом у больных, зависящих от переливания крови - дефероксамин и деферасирокс.

Препарат дефероксамин (Десферал) задерживает токсическое действие накопления избыточного количества железа в организме. Он назначается в дополнение к переливанию крови и вводится посредством инъекции обычно 3-7 раз в неделю. Некоторые больные получают подкожные инъекции препарата 2 раза в день. Препарат деферасирокс (Эксиджад), хелатор, принимается перорально. Лечение этими препаратами следует начинать пациентам, получившим 20-30 единиц донорских эритроцитов, которым предстоит постоянная трансфузионная терапия, а также пациентам с уровнем ферритина сыворотки крови, постоянно превышающим 1000 мкг/л.

## **Потенциально излечивающие терапевтические методы**

Для контроля над симптомами болезни или излечения МДС у молодых пациентов МДС высокого риска применяют интенсивную химиотерапию, чтобы максимально уничтожить клон патологических клеток и достигнуть длительной ремиссии.

Пациентам моложе 55 лет с МДС высокого или промежуточного 2 риска по шкале IPSS, не имеющим возможности трансплантации стволовых клеток, может подойти химиотерапия аналогичная той, что применяется для лечения ОМЛ. Данный метод лечения имеет значительные побочные эффекты, такие как выпадение волос, появление стоматита ротовой полости, тошнота, рвота, появление жидкого стула. Кроме этих побочных явлений, химиотерапия оказывает неблагоприятное воздействие на здоровые клетки наряду с клетками, подвергшимися диспластическим воздействиям, что требует длительного пребывания в условиях гематологического отделения. В это время пациенту производятся переливания эритроцитарной и тромбоцитарной массы, назначаются антибактериальные препараты для борьбы с инфекцией. Если индукционная химиотерапия обеспечивает адекватный контроль над патологическими клетками (состояние ремиссии), то восстановление нормальных клеток крови должно начаться в течение нескольких недель. К сожалению, вероятность контроля МДС с помощью индукционной химиотерапии составляет около 30%. Даже в случаях успешного лечения болезнь может возвращаться - рецидивировать.

1. Единственным известным методом лечения, способным излечить МДС, является трансплантация аллогенных (донорских) гемопоэтических стволовых клеток. Следует иметь в виду, что это сложная процедура, связанная с риском ранних и поздних осложнений. Исход лечения зависит от степени совместимости (HLA-совместимости) донора и пациента (реципиента), а также от доступности подходящих донорских клеток (наличие совместимых кровных братьев и/или сестер, доступность банка доноров). Таким образом, есть строгие показания и противопоказания для данного вида лечения: оно подходит для тех случаев, когда пациенты в состоянии перенести трансплантацию стволовых клеток и имеют подходящего донора. Недавно предложенные методы трансплантации с режимами кондиционирования пониженной интенсивности имели определенный успех у пациентов с МДС старше 55 лет. Исследования в этой области продолжаются.

2. Участие иммунных механизмов в развитии патологии костного мозга при МДС стало причиной разработки методов лечения с применением иммуносупрессоров. Из этой группы препаратов в лечении МДС используются антиtimoцитарный глобулин (АТГ) и антилимфоцитарный глобулин (АЛГ) и циклоспорин А. Лечение АЛГ/АТГ более эффективно у пациентов молодого возраста с наличием антигена HLA-DR15, получавших трансфузии эритроцитов в течение непродолжительного времени. Такое лечение позволяет добиться независимости от переливаний эритроцитов у 33% пациентов; у 56% пациентов с тяжелой тромбоцитопенией наблюдалось

значительное повышение уровня тромбоцитов, а у 44% пациентов с нейтропенией уровень нейтрофилов повысился более  $1 \times 10^9/\text{л}$ . Циклоспорин А оказался наиболее эффективным у пациентов, имеющих менее 5% бластных клеток в костном мозге, нормальный кариотип, гипоклеточный костный мозг и скопления лимфоидных клеток в трепанобиоптате.

3. Изучение механизмов развития МДС, предпринятое в последние годы показало, что для данной патологии характерно гиперметилование промоторной области некоторых генов-онкосупрессоров, что приводит к «молчанию» этих генов и пролиферации опухолевых клеток и трансформации в ОМЛ. На основе этих знаний были разработаны так называемые гипометилирующие агенты, которые содействуют гипометилрованию ДНК, вызывая экспрессию ранее «выключенных» генов.

В мае 2004 года Управление США по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration, FDA) выдало разрешение на применение инъекционного препарата азацитидин (Вайдаза) для лечения всех типов МДС. В РФ препарат был одобрен к применению в 2010 году для лечения МДС, ОМЛ и ХММЛ. Результаты исследования показали, что азацитидин достоверно продлевает жизнь пациентам с миелодиспластическим синдромом (МДС) промежуточного и высокого риска, а также с острым миелоидным лейкозом 20-30% бластов (ранее относился к МДС высокого риска), которым не показана трансплантация стволовых клеток/интенсивная химиотерапия.

Согласно принятым в России протоколам, лечение пациентов МДС промежуточного-2/высокого риска и ОМЛ, которые не подходят для интенсивной химиотерапии, осуществляется низкими дозами цитарабина и/или с помощью поддерживающей терапии. Такое лечение позволяет облегчить симптомы болезни, улучшить качество жизни пациентов, но не имеет других существенных преимуществ в сравнении с естественным течением болезни. В то же время продолжительность жизни пациентов с МДС высокого риска, получающих азацитидин, увеличивается в 3 раза по сравнению с принятым лечением. При этом различия группы азацитидина с группами поддерживающей терапии и низких доз цитарабина статистически достоверны ( $p=0,045$ ), независимо от возраста или кариотипа (анализ данных исследования III фазы AZA-001)[\[1\]](#)

Азацитидин увеличивает количество больных МДС, не нуждающихся в гемотрансфузиях, в 4 раза. Кроме того, азацитидин показан в качестве временной терапии у пациентов, ожидающих донора для трансплантации (рекомендации по терапии МДС, NCCN, 2010).

К нежелательным явлениям 3-4 степени, развивающимся на фоне лечения азацитидином, относятся гематологические (71.4%), включая тромбоцитопению (85%), нейтропению (91%) и анемию (57%). Фебрильная нейтропения встречалась у 8.0% пациентов, крайне редко (<2%) регистрировались нейтропенический сепсис, пневмония, тромбоцитопения и геморрагические нежелательные явления.

Азациитидин вводится подкожно 75 мг/м<sup>2</sup> 1 р/день 7 дней через 21 день (цикл), не менее 6 циклов. Он имеет благоприятный профиль безопасности и может применяться амбулаторно.

В мае 2006 года комитет FDA одобрил применение для лечения всех подтипов МДС еще одного гипометилирующего препарата – децитабина (Дакогена). К применению для лечения МДС в РФ препарат был одобрен в 2006 году.

В открытом рандомизированном исследовании III фазы [2] с участием 170 пациентов, сравнивавших децитабин с поддерживающей терапией, частота достижения ремиссии составила 17%, гематологическое улучшение было отмечено еще у 13% пациентов. Децитабина уменьшает риск трансформации в лейкоз и у пациентов, которые достигают ответа, увеличивает выживаемость. Вероятность трансформации в острый миелоидный лейкоз или смерти была в 1,68 раза выше в группе поддерживающей терапии по сравнению с группой с применением децитабина.

При проведении терапии децитабином наиболее частыми были следующие побочные эффекты: нейтропения-90%, тромбоцитопения-89%, анемия-82%, лихорадка -53%, тошнота-42%.

Децитабин вводится внутривенно (15 мг/м<sup>2</sup> путем 3-часовой внутривенной инфузии каждые 8 часов в течение 3 последовательных дней каждые 6 недель на протяжении 10 циклов).

Терапия как азациитидином, так и децитабином должна проходить под контролем врача-гематолога, имеющего опыт лечения больных МДС и ОМЛ.

4. В декабре 2005 года FDA США одобрило применение иммуномодулирующего препарата леналидомид для лечения пациентов из группы низкого или промежуточного -1 риска с МДС, в том числе с del(5q). Препарат применяется перорально в капсулах, обладает иммуномодулирующим, антиангиогенным и противоопухолевым эффектом. Вместе с этим у него отсутствует нейротоксичность, свойственная другим препаратам из данной химической группы. Частота достижения ремиссии на фоне лечения леналидомидом составила 83% у пациентов с клональной интерстициальной делецией хромосомы 5q31.1, в то время как у пациентов с нормальным кариотипом частота достижения ремиссии составила 57%, а у пациентов с другими аномалиями кариотипа – 12%. В исследовании II фазы с участием 146 пациентов с МДС низкого или промежуточного 1 риска с del(5q31), нуждающихся в постоянной трансфузионной терапии, 64% пациентов перестали нуждаться в трансфузиях. Частота достижения трансфузионной независимости была выше среди пациентов с изолированной del(5q) (69%), чем у остальных пациентов (49%; P=0,003).

В феврале 2012 файл по леналидомиду был принят в Европейском Медицинском Агентстве для регистрации этого показания – «для лечения пациентов с МДС низкого/промежуточного-1 риска, вариант трансфузионно зависимой анемии с del(5q) с/без других цитогенетических аномалий» [3].

Таким образом, миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу заболеваний костного мозга, для которых характерен неэффективный гемопоэз и различная степень риска трансформации в острый лейкоз. Диагностика МДС может представлять трудность, ввиду наличия у них общих черт с другими гематологическими заболеваниями, включая ОМЛ, апластическую анемию и наследственную сидеробластную анемию. Исследования, направленные на раскрытие механизмов болезни, которые ведут к возникновению МДС, помогают нам лучше понять МДС. Не менее важным является то, что лучшее понимание механизмов болезни ведет к созданию новых препаратов для лечения различных подтипов МДС у больных, относящихся к различным группам риска.

Лишь недавно лечение МДС вышло за рамки поддерживающей терапии, проводившейся с целью облегчения симптомов. Единственным потенциально излечивающим методом терапии МДС является аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток, которая, однако, возможна не во всех случаях.

В последние годы на основе изучения патогенеза данной патологии разрабатывается большое количество лекарственных препаратов, часть из которых найдет свое место в лечении МДС. В качестве примеров можно привести ингибитор ангиогенеза бевацизумаб (Авастин), ингибитор цитокинов инфликсимаб (Ремикейд), ингибиторы деацетилазы, гистонов - вальпроевая кислота и вориностат, многие другие. Научные данные позволяют полагать, что комбинированная терапия препаратами с различными механизмами действия приведет к искомой эффективности лечения.

## Список литературы

1. Гематология: Новейший справочник / Под общ. ред. К. М. Абдулкадырова. - М.: Из-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, 2018. - 928 с
2. Абдулкадыров К.М., Грицаев С.В. Миелодиспластические синдромы // Гематология: новейший справочник. - 2004.
3. Бережная М.Н., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. - Киев: ДИА, 2000. - с.224.
4. Владимирская Е. Б., Румянцев А. Г. Роль ростовых факторов в регуляции кроветворения // Гематология и трансфузиология. - 2000, № 6. - с.4 - 8.
5. Клиническая онкогематология: руководство для врачей // Под ред. Волковой М. А. - М.: Медицина, 2001. - с.576.
6. Козарезова Т. И., Климкович Н.Н., Волкова Л. И., Алешкевич С. Н. Миелодиспластический синдром (клинико-лабораторная характеристика) // Гематология и трансфузиология. - 1999. - № 6. - с.12 - 15.
7. Козарезова Т.И., Климкович Н.Н. Миелодиспластический синдром у детей Республики Беларусь (эпидемиология). // Сб. материалов Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». - С-Пб., 2002. - с.120.
8. Ража А., Мандель С., Шетти В., Алви С., Чопра Х. Новые представления о биологии миелодиспластических синдромов: усиленный апоптоз и роль цитокинов // Гематология и трансфузиология. - 1999, № 4. - с.25 - 29.
9. Руководство по гематологии (том I) /Под ред. Воробьева А. И. - М.: Ньюдиамед. - 2002. - с.280.
10. Торубарова Н.А., Кошель И.В., Полякова О.А., Дубровина И.В., Семикина Е.Л., Никитин Д.О., Басистова А.А., Жаров В.Н., Смажил Е.В., Клыкова Е.П., Копыльцова Е.А. Миелодиспластический синдром у детей: классификация, вариант ХММ // Гематология и трансфузиология. - 1998, № 5. - с.12.
11. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас: Миелодиспластический синдром. - 2004. - с.72 - 82.
12. Диагностика внутренних болезней (Том 4) /Под ред. Огорокова А.Н. - М.: Медицинская литература. - 2001. - с.336.
13. Филина О.Ю., Торубарова Н.А., Семикина Е.Л. Миелодиспластические заболевания: варианты клинического течения и биологические особенности кроветворения. Часть 3. Метод проточной цитометрии в дифференциальной диагностике // Гематология и трансфузиология. - 2005. - №3. - с.3 - 7.

