

Национальное гематологическое общество

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

2018г

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко

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 Ю.В.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 НМИЦ гематологии Минздрава России, г. Москва

² ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

³ Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург

⁴ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург

⁵ ГБУ МКНЦ, Московский клинический научный центр, им. А.С.Логина ДЗМ, г. Москва

⁶ ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия;

⁷ Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы №1, 620102, г. Екатеринбург, Россия;

⁸ ГБУЗ НО Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, г. Нижний Новгород, Россия;

⁹ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, Россия

Рекомендации утверждены на IV Конгрессе гематологов России, апрель 2018

Содержание

Условные обозначения и сокращения

Введение

I. Методы диагностики

- 1.1. Дифференциальная диагностика МДС
- 1.2. Цитологическая диагностика
- 1.3. Трепанобиопсия костного мозга
- 1.4. Цитогенетика
- 1.5. Проточная цитометрия
- 1.6. Молекулярная генетика

II. Классификация

III. Оценка риска и факторы прогноза

- 3.1. Факторы, связанные с болезнью (шкалы прогноза)
- 3.2. Факторы, связанные с пациентом

IV. Мониторинг пациентов и критерии ответа на лечение

V. Терапевтические стратегии

- 5.1. «Наблюдай и жди»
- 5.2. Трансплантация аллогенных стволовых клеток
 - 5.2.1. Индукции ремиссии перед аллогенной ТГСК
 - 5.2.2. Источник гемопоэтических стволовых клеток
 - 5.2.3. Режим кондиционирования для аллогенной трансплантации костного мозга
 - 5.2.4. Применение гипометилирующих препаратов после аллогенной трансплантации костного мозга
- 5.3. Интенсивная химиотерапия
- 5.4. Низкодозная химиотерапия
- 5.5. Гипометилирующие препараты
- 5.6. Гемопоэтические факторы роста
- 5.7. Иммуномодулирующие препараты
- 5.8. Иммуносупрессивная терапия
- 5.9. Спленэктомия
- 5.10. Трансфузия эритроцитов и хелаторная терапия
- 5.11. Трансфузия тромбоцитов

Заключение

Список рекомендуемой литературы

Условные обозначения и сокращения

Алло-ТГСК	–	аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АТГ	–	антиtimoцитарный 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
ТГСК	–	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТПСК	–	трансплантация периферических стволовых клеток
ФАБ	–	классификация Франко-Американско-Британской группы экспертов
ЦСА	–	циклоспорин А
ЭПО	–	эритропоэтин
ЕВМТ	–	European Society for Blood and Marrow Transplantation
FISH	–	флюоресцентная 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 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. 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 больных 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 2А*.

1.1. Дифференциальная диагностика МДС

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

Дисгранулопоэз 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.

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	<p>Полный клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов, эритроцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы и определением эритроцитарных индексов</p> <p>Морфологическая характеристика лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов</p>
Мониторинг анемии	<p>Сывороточное железо</p> <p>Общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки</p> <p>Ферритин сыворотки</p> <p>С-реактивный белок</p> <p>Насыщение трансферрина железом</p> <p>Эритропоэтин</p> <p>Содержание фолатов, В₁₂ в сыворотке и эритроцитах</p>
Общая биохимия	<p>Общий белок, альбумин</p> <p>ЛДГ</p> <p>Билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ</p> <p>Мочевая кислота</p> <p>Креатинин, мочевины</p> <p>Электролиты</p> <p>Медь в сыворотке крови</p> <p>Антитела к фактору Кастла и париетальным клеткам желудка</p>
Гемолитические пробы	<p>Прямая проба Кумбса</p> <p>Гаптоглобин</p> <p>Электрофорез гемоглобинов</p> <p>Определение клона ПНГ</p>
Иммунохимический анализ	<p>Электрофорез белков сыворотки</p> <p>β₂-микроглобулин</p>
Гормональный статус	<p>Гормоны щитовидной железы, ТТГ, антитела</p>
Вирусологические	<p>ВИЧ</p> <p>Цитомегаловирус, EBV, ВПГ 1-2</p> <p>Парвовирус В19</p>
Другое	<p>Гепатиты В и С</p> <p>Специфические генетические тесты при подозрении на врожденные гипоплазии кроветворения (мутации генов <i>ELANE</i>, <i>WAS</i>, <i>SBDS</i> и др.)</p>

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. Виды исследований, их значение в диагностике МДС и степень обоснованности рекомендации приведены в **табл. 2**.

Таблица 2. Необходимые исследования для подтверждения диагноза МДС.

Диагностическое исследование	Значение проводимых исследований	Необходимость их выполнения
Мазок периферической крови	Оценка морфологии клеток периферической крови; Подсчет количества бластных клеток	Обязательно

Аспират костного мозга	Оценка клеточного состава и клеточности костного мозга Оценка дисплазии в клетках гранулоцитарного, эритроидного и мегакариоцитарного ростков кроветворения; Подсчет количества бластных клеток; Подсчет кольцевых форм сидеробластов	Обязательно
Трепанобиопсия костного мозга	Оценка клеточности костного мозга Оценка дисплазии в клетках гранулоцитарного, эритроидного и мегакариоцитарного ростков кроветворения; Характеристика фиброза; Количество CD34 ⁺ -клеток и характер их расположения;	Обязательно
Цитогенетическое исследование	Определение особенностей кариотипа , в т.ч. для определения группы риска	Обязательно
Флюоресцентная гибридизация <i>in situ</i> (FISH)	Выявление определенных хромосомных аномалий в интерфазных ядрах при неуспешном стандартном цитогенетическом исследовании или нормальном кариотипе	Рекомендательно
Молекулярное исследование	Определение мутации в гене <i>SF3B1</i>	Рекомендательно

1.2. Цитологическая диагностика

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

Терминологически под дисплазией (от греч. *δυσ* dys -- нарушение + *πλάθω* plaseo -- образуя) 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 (2017) 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 tempora*, а при использовании образцов, содержащих антикоагулянты, срок их хранения не должен превышать 2 ч. 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 МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией (МДС-КС-ЛД). Мультилинейная дисплазия (в двух миелоидных линиях и более) наблюдается при МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-МД), как с увеличением количества кольцевых сидеробластов, так и без, а так же при МДС с избытком бластов (МДС-ИБ).

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 разнообразное. 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 варьирует: от значительного угнетения эритропоэза (картина парциальной красноклеточной аплазии) до его расширения более 50%.

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 $\frac{1}{3}$ 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 мегалобластности. 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 негемопоэтической природы, апластической и мегалобластных анемиях, однако, это не имеет клинического значения.

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 дисгранулоцитопоза 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 ростка

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 быть выявлены 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 дисмегакариоцитопоз коррелирует с цитогенетическими аномалиями. Например, большие монолобулярные мегакариоциты обнаруживаются при изолированной del (5q).

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).

В соответствии с новой классификацией ВОЗ от 2017 года подсчет бластных клеток в пунктате костного мозга не зависит от величины красного ряда, т.е. процент бластных клеток не надо пересчитывать при красном ростке более 50%. В результате часть больных, которым после пересчета бластных клеток в зависимости от ширины красного ряда ранее диагностировали бы острый эритробластный лейкоз, при новом подсчете будут устанавливать МДС с избытком бластов. Т.о. число больных МДС –ИБ увеличится, за счет уменьшения числа больных с острым эритробластным лейкозом.

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. Также у этих пациентов может быть значительно редуцирован эритроидный росток. В этих случаях оценка диспластических проявлений может проводиться по данным трепанобиоптатов (табл. 3).

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

Тест	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 бластных клеток	Анизоцитоз тромбоцитов, гигантизм тромбоцитов
Костный мозг	Мегалобластоидные изменения, двухъядерные и многоядерные формы, кариорексис, цитоплазматические включения, межъядерные мостики, кольцевые формы сидеробластов, вакуолизация цитоплазмы	Гипосегментация ядра (псевдопельгеровская аномалия), гипогрануляция/агрануляция цитоплазмы, гиперсегментация ядра, увеличение количества бластных клеток	Микроформы мегакариоцитов, большие гиполобулярные мегакариоциты, мегакариоциты с фрагментацией ядра, мелкие двухъядерные мегакариоциты

1.3. Трепанобиопсия костного мозга

При диагностике МДС трепанобиопсию костного мозга на протяжении почти 30 лет традиционно выполняли 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 неизменно

условием является совместное обсуждение с лечащими врачами клинико-лабораторных и анамнестических данных в частности по длительности цитопении.

В целом диагноз МДС устанавливает на основе синтеза всей клинико-диагностической информации врач-гематолог.

При реактивных миелодисплазиях с диспластическими изменениями одного или двух ростков, изменения стромы костного мозга выражены обычно в значительно большей степени, чем при МДС. Выявляют отек, микрогеморрагии, ретикулиновый фиброз (при окраске по Гомори), иногда -- желатинозную трансформацию/атрофию (визуализация данного вида стромальной дистрофии проводят с помощью гистохимической окраски альциановым голубым). В строме костного мозга могут быть обнаружены 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) оценивают 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 дифференциальную диагностику проводят между лейкоидными 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, несвязанных 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 наблюдаться 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 двух 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 МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС), при которой могут отсутствовать признаки дисплазии. Дифференциальную диагностику проводят с анемическим синдромом с расширением эритроидного ростка. Диагноз устанавливают на основании подсчета количества кольцевых сидеробластов в миелограмме с учетом (их должно быть более 15%).

При МДС с избытком бластов (МДС-ИБ) костный мозг может быть нормо-, гипо- или гиперклеточным, с признаками дефицита созревания и «левого сдвига» (омоложения) гранулоцитарного ростка, с наличием ALIP (атипично расположенные незрелые предшественники- это 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.

Гипоплазию костного мозга диагностируют в ситуации, когда количество кроветворной ткани в трепанобиоптате костного мозга менее 20% возрастной нормы. Дифференциальную диагностику в этой ситуации проводят с апластической анемией (АА) 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 АА. Малое количество мегакариоцитов небольших размеров с гиперхромными гипобулярными ядрами в случае длительной цитопении не позволяют однозначно отнести гистологическую картину к субстрату МДС. Необходимо проводить оценку степени

ретикулинового фиброза стромы костного мозга. Для АА 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 АА отмечается резкое снижение или полное отсутствие CD34-положительных клеток.

Наличие фиброза стромы костного мозга и степень ретикулинового и коллагенового фиброза оценивают по Европейской системе градации (2005 г.).

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

Гистологическую оценку гемосидероза (морфологическое проявление «перегрузки железом») проводят 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 (более 10% при просмотре не менее 30 мегакариоцитов), паратрабекулярное расположение мегакариоцитов, экспрессия ими CD34 являются наиболее надежными признаками дисплазии мегакариоцитарного ростка при МДС. Аномальное распределение эритрокариоцитов с тенденцией к паратрабекулярному расположению, наличие незрелых клеток гранулоцитарного ростка вне зон эндоста (в центральных отделах костно-мозговых

полостей) также характерно для МДС. Подобные изменения реактивного характера могут наблюдаться при использовании Г-КСФ или в случаях значительного расширения эритроидного ростка при анемическом синдроме.

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.

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

- гранулоцитарный росток -- миелопероксидаза (для МДС характерно снижение интенсивности экспрессии миелопероксидазы и количества положительных 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 (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, ISCN). Для выявления аномального клона необходимо определить, по крайней мере, в двух 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 двух метафазах.

В соответствии с критериями ВОЗ (2017) некоторые аномалии рассматривают в качестве прямого доказательства МДС, даже в отсутствие убедительных морфологических признаков (табл. 4). Эти случаи включены в категорию «неклассифицируемые МДС».

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

Аномалия	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 при стандартном цитогенетическом исследовании выявлен нормальный кариотип, или оно не было выполнено, например, вследствие отсутствия метафаз или других технических трудностей, анализ следует дополнить FISH (флюоресцентная *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. Несмотря 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 больных 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 больных 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.

Аномалия гена	Частота встречаемости, %
<i>SF3B1</i>	25-30
<i>TET2</i>	20-25
<i>RUNX1</i>	10-20
<i>ASXL1</i>	10-15
<i>SRSF2</i>	10-15
<i>TP53</i>	5-10

<i>U2AF1</i>	5-10
<i>NRAS/KRAS</i>	5-10
<i>DNMT3A</i>	5
<i>ZRSR2</i>	5
<i>EZH2</i>	5
<i>IDH1, IDH2</i>	2-3
<i>ETV6</i>	2
<i>CBL</i>	1-2
<i>NPM1</i>	1-2
<i>JAK2</i>	1-2
<i>SETBP1</i>	1-2
<i>SF3A1</i>	1-2
<i>SF1</i>	1-2
<i>U2AF65</i>	1-2
<i>PRPF40B</i>	1-2

В соответствии с новой классификацией ВОЗ 2017г. выявление мутации *SF3B1* в сочетании с обнаружением более 5% кольцевых сидеробластов является диагностическим критерием МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС).

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

Раздел 2. Классификация

В 2017году была опубликована новая классификация МДС, в которой произошли некоторые существенные изменения:

1. Изменение номенклатуры, в частности, если ранее мы верифицировали варианты МДС как: МДС: рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами или МДС: рефрактерная анемия с избытком бластов-1, то сейчас понятие рефрактерной анемии не является ключевым в определении варианта МДС. И ведущим понятием является МДС. Например: МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией или МДС с избытком бластов-1.
2. Расширения понятия МДС с кольцевыми сидеробластами, когда пороговое значение процента кольцевых сидеробластов зависит от обнаружения мутации в гене *SF3B1*.
3. Расширение понятия МДС с изолированной делецией длинного плеча 5 хромосомы: возможно вместе с делецией выявление еще одной аномалии, за исключением 7 хромосомы, будь то моносомия или делеция длинного плеча (-7/7q-).

4. Подсчет бластных клеток в пунктате костного мозга не зависит от величины красного ряда, т.е. процент бластных клеток не надо пересчитывать при красном ростке более 50%. В результате часть больных, которым после пересчета бластных клеток в зависимости от ширины красного ряда ранее диагностировали бы острый эритробластный лейкоз, при новом подсчете будут устанавливать МДС с избытком бластов. Т.о. число больных МДС –ИБ увеличится, за счет уменьшения числа больных с острым эритробластным лейкозом.
5. Введение для неклассифицируемого МДС более четких параметров изменений в анализах крови и костном мозге. [3]

В соответствии классификации ВОЗ 2017 выделяют 10 нозологических форм:

1. МДС с линейной дисплазией: рефрактерная анемия,
2. МДС с линейной дисплазией: рефрактерная нейтропения,
3. МДС с линейной дисплазией: рефрактерная тромбоцитопения,
4. МДС с мультилинейной дисплазией,
5. МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией,
6. МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией,
7. МДС с изолированной делецией длинного плеча 5 хромосомы (del(5q),
8. МДС с избытком бластов-1,
9. МДС с избытком бластов-2,
10. МДС неклассифицируемый.

В таблице № 6 представлены диагностические критерии для верификации каждого варианта МДС.

Таблица 6. Классификация МДС ВОЗ 2017

Вариант	Дисплазия (ростки)	Цитопения (ростки) ¹	Кольцевые сидеробласты	Бласты в КМ и ПК,	Особенности кариотипа
МДС с линейной дисплазией: рефрактерная анемия (РА), рефрактерная нейтропения (РН), рефрактерная тромбоцитопения (РТ)	1	1-2	<15%/<5% ²	КМ<5%, ПК<1%, п.Ауэра-нет	Любой, кроме 5q-
МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-МД)	2-3	1-3	<15%/<5% ²	КМ<5%, ПК<1%, п.Ауэра-нет	Любой, кроме 5q-
МДС с кольцевыми сидеробластами (КС):					
МДС –КС и линейной дисплазией				КМ<5%, ПК<1%,	Любой,

(МДС-КС-ЛД)	1	1-2	$\geq 15\% / \geq 5\%^{2}$	п. Ауэра-нет	кроме 5q-
МДС –КС и мультилинейной дисплазией (МДС-КС-МД)	2-3	1-3	$\geq 15\% / \geq 5\%^{2}$	КМ<5%, ПК<1%, п. Ауэра-нет	Любой, кроме 5q-
МДС с изолированной делецией 5q	1-3	1-2	Нет или любой	КМ<5%, ПК<1%, п. Ауэра-нет	Del (5q)+/- 1 добавочная аномалия, за исключением -7/7q-
МДС с избытком бластов (МДС-ИБ)					
МДС –ИБ-1	1-3	1-3	Нет или любой	КМ<10% (5-9), ПК<5% (2-4) , п. Ауэра-нет	Любой
МДС –ИБ-2	1-3	1-3	Нет или любой	КМ-10-19%, ПК-5-19%, п. Ауэра-+/-	Любой
МДС-неклассифицируемый					
с 1% бластов в ПК	1-3	1-3	Нет или любой	КМ<5%, ПК=1% ³ , п. Ауэра-нет	Любой
с линейной дисплазией и панцитопенией	1	3	Нет или любой	КМ<5%, ПК<1%, п. Ауэра-нет	Любой
на основании цитогенетических изменений	0	1-3	<15% ⁴	КМ<5%, ПК<1%, п. Ауэра-нет	МДС –аномалии ⁵

Список сокращений:

КМ-костный мозг, ПК-периферическая кровь

Дисплазия-считается значимой, когда признаки дисплазии выявлены в $\geq 10\%$ клеток эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков.

Список обозначений:

¹ Цитопения: Нв<100 г/л, абсолютное количество нейтрофилов<1,8x10⁹/л, тромбоциты<100x10⁹/л, абсолютное количество моноцитов<1,0x10⁹/л.

²Если выявлена мутация *SF3B1*.

³ если бласты в ПК определены в 2 и более анализах.

⁴ если кольцевые сидеробласты $\geq 15\%$, то это МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией.

⁵ Аномалии кариотипа, наиболее часто встречающиеся при МДС: -5/5q-, -7/7q-, изохромосома 17q/t(17p), -13/13q-, 11q-, 12p-/t(12p), 9q-, idic(X)(q13), t(11;16), t(3;21), t(1;3), t(2;11), inv(3)/t(3;3), t(6;9). Аномалии кариотипа: +8, 20q-, -Y- без морфологических критериев не являются поводом верифицировать МДС.

С учетом новой номенклатуры МДС в табл. 2 представлено соответствие вариантов МДС по классификации ВОЗ 2008 и ВОЗ 2017 г.

Таблица 7. Соответствие вариантов МДС по классификации ВОЗ 2008 г. вариантам МДС по классификации ВОЗ 2017 г.

ВОЗ 2008 г.	ВОЗ 2017 г.
Рефрактерная цитопения с линейной дисплазией: РА, РТ, РН	МДС с линейной дисплазией: РА, РТ, РН
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами	МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией	МДС с мультилинейной дисплазией МДС с кольцевыми сидеробластами и

	мультилинейной дисплазией МДС с изолированной делецией 5q МДС неклассифицируемый
Рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ) РАИБ-1 РАИБ-2	МДС с избытком бластов МДС-ИБ-1 МДС-ИБ-2
МДС с изолированной делецией 5q	МДС с изолированной делецией 5q МДС неклассифицируемый
МДС неклассифицируемый	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, $AЧН \geq 1,5 \times 10^9$ /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, $AЧН < 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /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 г., под эгидой Международной школы анализа рисков

миелодисплазии (IMRAW), P. Greenberg и соавт. разработали Международную прогностическую бальную систему (IPSS), учитывающую количество бластных клеток в костном мозге, цитогенетические аномалии и выраженность периферических цитопений (табл. 8).

Таблица 8. Интернациональная прогностическая скрининговая шкала (IPSS)

Прогностические факторы	Количество баллов				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
• Бластные клетки в костном мозге, %	< 5	5—10	–	11—20	21—30
• Цитогенетика: вариант кариотипа ^a	Хороший	Промежуточный	Плохой	-	-
• Степень цитопений ^b	0/1	2/3	-	-	-
^a Цитогенетика-группы риска:					
<ul style="list-style-type: none"> • хороший — норма, 5q-, -Y, 20q-; • плохой — любые изменения 7-й хромосомы, комплексные (3 и более) aberrации; • промежуточный — +8, другие изменения. 					
^b Выраженность цитопений: количество нейтрофилов < 1,8 × 10 ⁹ /л, число тромбоцитов < 100 × 10 ⁹ /л, уровень гемоглобина < 100 г/л.					
Группы риска и медиана предполагаемой продолжительности жизни:					
<ul style="list-style-type: none"> • низкий — 0 баллов; 5,7 года; • промежуточный 1 — 0,5—1,0 балла; 3,5 года; • промежуточный 2 — 1,5—2,0 балла; 1,2 года; • высокий — ≥ 2,5 балла; 5 месяцев. 					

Система IPSS оказалась полезной для прогнозирования общей выживаемости (ОВ) и риска трансформации в ОМЛ у больных 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 бальную систему ВОЗ (WPSS), которая позволяет разделить пациентов на пять групп риска с различными показателями выживаемости и вероятности трансформации в ОМЛ (табл. 9). Эта шкала позволяет более точно определить прогноз отдельных больных МДС, в особенности из групп низкого и промежуточного-1 риска по IPSS.

Таблица 9. Прогностическая шкала WPSS (L. Malcovati, 2011)

Параметры	Баллы			
	0	1	2	3
Вариант МДС (ВОЗ 2008) ¹	РА, РАКС, МДС 5q-	РЦМД	РАИБ-1	РАИБ-2
Кариотип ²	хороший	промежуточный	плохой	
Трансфузии ³	нет	да		

Группы риска и медиана предполагаемой продолжительности жизни: ◇			
Группы риска	Общий балл	Медиана продолжительности жизни, годы	Медиана времени прогрессии в ОМЛ, годы
очень низкий	0	11,6	-
низкий	1	9,3	14,7
промежуточный	2	5,7	7,8
высокий	3-4	1,8	1,8
очень высокий	5-6	1,1	1,0

Примечание.

¹ Морфологические варианты по ВОЗ (2008): РА -рефрактерная анемия; РАКС - рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами; 5q⁻-МДС с изолированной делецией 5q; РЦМД -рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией; РАИБ-1-рефрактерная анемия с избытком бластов 1; РАИБ-2 -рефрактерная анемия с избытком бластов

² Кариотип: хороший-нормальный, -Y, del(5q), del(20q); плохой-комплексные аномалии более 3 аберраций и любые изменения 7-й хромосомы; промежуточный-все другие аномалии кариотипа.

³ Трансфузионная зависимость (регулярная)-это минимум одна трансфузия донорских эритроцитов каждые 8 нед на протяжении 4 мес.

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 бальная система (IPSS-R) позволяет классифицировать заболевание на пять прогностических групп, точно учитывая кариотип, количество бластных клеток и тяжесть отдельных цитопений (табл. 10).

Таблица 10. Пересмотренная интернациональная прогностическая скрининговая шкала (IPSS-R)

Прогногностические 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, x10 ⁹ /л	>=100	50-99	<50	—	—	—	—
Нейтрофилы, абс, x10 ⁹ /л	>=0,8	<0,8	—	—	—	—	—
<p>^a Цитогенетика-группы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

1.2. Факторы, связанные с пациентом

Отдельные параметры, характеризующие соматический статус пациента, могут влиять на естественное течение болезни и принятие терапевтических решений. К таким факторам

относят возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, физические резервы, нутритивный и психический статус пациента.

Пожилой 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 больных 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 больных МДС из групп низкого и высокого риска. У больных МДС из группы низкого риска, сопутствующие заболевания влияют на прогноз, непосредственно увеличивая риск смерти, не связанной с трансформацией в острый лейкоз. И, наоборот, у больных 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 стволовых клеток крови (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 больных МДС и ОМЛ. Помимо НСТ-СІ существует еще ряд оценочных систем, которые были протестированы у больных 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. 11**).

Таблица 11. Шкала коморбидности для больных МДС (MDS-CI)

Сопутствующие заболевания	Балл
Болезни сердца: • аритмия • заболевания клапанов • ишемическая болезнь или инфаркт миокарда • застойная сердечная недостаточность	2
Поражение печени средней и тяжелой степени: • цирроз • фиброз • персистирующая гипербилирубинемия более $1,5 \times$ ВГН или АСТ/АЛТ более $2,5 \times$ ВГН	1
Поражение легких тяжелой степени: • диффузная способность и/или объем форсированного выдоха за 1 с $\leq 65\%$ и менее или диспноэ в покое или необходимость в оксигенации	1
Болезни почек: • персистирующая креатининемия более 2 мг/дл • гемодиализ • трансплантация	1
Солидные опухоли • опухоль в анамнезе, за исключением немеланомного рака кожи	1

По сумме баллов, присвоенных каждому показателю, определяют прогностический вариант MDS-CI: низкий (0), промежуточный (1--2) и высокий (≥ 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, несвязанных 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 мощь отдельных моделей, особенно в группах низкого риска.

Мониторинг пациентов и критерии ответа на лечение

Больные 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 г. Международная рабочая группа (IWG) определила стандартизованные критерии ответа при МДС. В последующем они были пересмотрены и обновлены в 2006 г. (табл. 12). Критерии IWG определяют различные аспекты ответа с учетом целей лечения и включают в себя

полную (ПР) и частичную ремиссию (ЧР), цитогенетический ответ, гематологические улучшения и качество жизни (КЖ). Использование этих критериев рекомендовано как для клинической практики, так и при проведении клинических исследований.

Таблица 12 Оценка эффективности терапии (IWG, 2006)

Вид ответа	Критерии
Полная ремиссия	Костный мозг: 5% и менее бластных клеток с нормальным созреванием всех типов клеточных линий; возможна персистирующая дисплазия Периферическая кровь: Hb \geq 110 г/л, тромбоциты \geq 100×10^9 /л, нейтрофилы \geq $1,0 \times 10^9$ /л, бластные клетки 0%
Частичная ремиссия	Все критерии полной ремиссии соблюдаются за исключением того, что количество бластных клеток в костном мозге снизилось на 50% и более от исходного значения, но остается более 5%. Клеточность и морфология не актуальны
Костно-мозговая ремиссия	Костный мозг: 5% и менее бластных клеток и их количество в процессе терапии снизилось на 50% и более от исходного значения Периферическая кровь: если наблюдается гематологическое улучшение, его следует добавлять к костно-мозговому ответу
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 бластных клеток 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	Необходимо наличие хотя бы 1 из следующих признаков: -процент бластных клеток вернулся к исходному значению до лечения; -снижение на 50% и более от максимального количества гранулоцитов или тромбоцитов во время ремиссии/ответа; -снижение концентрации Hb на 15 г/л и более или присоединение трансфузионной зависимости
Цитогенетический ответ	Полный: исчезновение хромосомных изменений и отсутствие новых Частичный: уменьшение количества клеток с хромосомными нарушениями минимум на 50%
Прогрессия заболевания	Для больных с количеством бластных клеток: • менее 5% -- увеличение на 50% и более, т.е. более 5%; • 5--10% -- увеличение на 50% и более, т.е. более 10%; • 10--20% -- увеличение на 50% и более, т.е. более 20%; • 20--30% -- увеличение на 50% и более, т.е. более 30%. Наличие любого из следующих признаков: • снижение количества гранулоцитов или тромбоцитов как минимум на 50% от максимального значения во время ремиссии/ответа; • снижение концентрации Hb на 20 г/л и более; • зависимость от трансфузионной терапии.
Гематологическое улучшение	Критерии ответа (ответ должен сохраняться не менее 8 недель) Эритроидный ответ (исходно менее 110 г/л): • повышение Hb на 15 г/л и более; • снижение абсолютного числа единиц переливаемой эритроцитарной массы, по крайней мере, на 4 единиц в течение 8 нед по сравнению с исходным числом переливаемых единиц за предшествующие 8 нед; • при оценке интенсивности трансфузионной терапии необходимо учитывать трансфузии, выполненные при Hb \leq 90 г/л Тромбоцитарный ответ (исходно менее 100×10^9/л) • абсолютное число тромбоцитов увеличивается \geq 30×10^9 /л, при исходных значениях более 20×10^9 /л; • увеличение с менее 20×10^9 /л до более 20×10^9 /л и минимум на 100% Нейтрофильный ответ (исходно менее $1,0 \times 10^9$/л)

	<ul style="list-style-type: none"> • увеличение на 100% и увеличение абсолютного числа нейтрофилов до более $0,5 \times 10^9/\text{л}$
Прогрессия или рецидив после гематологического улучшения	Доказательство хотя бы одного из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • снижение на 50% и более от максимального количества гранулоцитов или тромбоцитов; • снижение Hb на 15 г/л и более; • трансфузионная зависимость

Оценку качества жизни при МДС используют в качестве конечной точки в исследованиях, связанных с лечением. Для измерения КЖ чаще всего применяют 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**.

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 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.

5.2. Трансплантация аллогенных стволовых клеток

Больным МДС группы промежуточного-1, -2 и высокого риска по IPSS, которые могут рассматриваться в качестве кандидатов для алло-ТГСК должно быть выполнено

типирование по HLA-комплексу гистосовместимости (рекомендация уровня D).
Рекомендуется типирование больных МДС и потенциальных родственных доноров костного мозга и стволовых гемопоэтических клеток по HLA-антигенам класса I и II 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 больных МДС опираются на проспективные рандомизированные и нерандомизированные, а также групповые исследования. По данным Международного регистра по трансплантации костного мозга (**International Bone Marrow Transplant Registry, IBMTR**), основанном на анализе 387 взрослых больных 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 (БРВ) после трансплантации. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных 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 больных, из группы низкого или промежуточного-1 риска по IPSS, была выше, когда трансплантация была 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 реакции «трансплантат против хозяина» (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 при родственной трансплантации. В частности, не было получено различий в 2-летней ОВ и БРВ между неродственной и родственной алло-ТГСК (36 и 34% соответственно) у 26 больных МДС и вторичным ОМЛ (медиана возраста 60 лет), которым выполнен режим кондиционирования пониженной интенсивности (РКСИД), включивший треосульфан, флюдарабин и антитимоцитарный глобулин (АТГ). По данным IBMTR при мультифакторном анализе результатов алло-ТГСК, проведенных в 2002--2006 гг. у 701 больного МДС, не было получено статистически значимых различий в ОВ и БРВ у больных, которым выполнили алло-ТГСК от родственного или полностью совместимого неродственного донора. При этом показатели выживаемости были выше, чем у больных, 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 алло-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 больному алло-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 больных моложе 20 лет, 43% -- 20--40 лет, 50% -- старше 40 лет. Сопоставимые результаты были получены в ранее упомянутом исследовании IBMTR. Проведение алло-ТГСК должно быть совместным решением врача и больного, поскольку его отношение к риску является определяющим. В целом больные 65--70 лет с МДС промежуточного-2 или высокого риска по IPSS, точно также, как и промежуточного-1 риска с избытком бластных клеток или цитогенетически неблагоприятными аномалиями должны рассматриваться в качестве кандидатов на алло-ТГСК (*рекомендация уровня В*). К сожалению, опыт выполнения алло-ТГСК у больных МДС в РФ ограничен возрастом 65 лет, в связи, с чем указанные

ограничение 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 больных МДС на течение посттрансплантационного периода является спорным. В частности, японские исследователи не выявили статистически значимых различий в 5-летней ОВ больных РАИБ-Т и ОМЛ/МДС, которым алло-ТГСК от HLA-совместимых сиблингов была выполнена исходно в качестве 1-й 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 около 42%.

Использование гипометилирующих препаратов с целью подготовки больных МДС с избытком бластных клеток к алло-ТГСК также отражено в ретроспективных исследованиях, и в настоящее время данная тактика проходит проверку в клинических испытаниях. В сравнительном исследовании 35 больных МДС и ОМЛ в исходе МДС в качестве циторедукции перед алло-ТГСК выполнили индукционную химиотерапию, а 33 -- вводили азациитидин (медиана количества циклов 3). У 60% больных в группе азациитидина был применен режим кондиционирования со сниженной интенсивностью, у 40% -- миелоаблативный. Все больные в группе индукционной химиотерапии получили миелоаблативный режим. При разделении больных по цитогенетическому риску, IPSS и типу донора частота рецидивов в этих двух группах была сопоставимой. Авторы сделали вывод,

что в связи меньшей токсичностью терапия азациитидином 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 больным, только азациитидин -- 48, азациитидин 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 азациитидин представляет собой малотоксичное воздействие, стабилизирующее течение болезни на время, необходимое для поиска донора и позволяет больным дожидаться 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 различий по вероятности развития рецидива МДС между группами больных, 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 использованием 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 различалась 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 больных 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 РТПХ (хрРТПХ) по сравнению с больными,

получившими в качестве трансплантата костный мозг. Частота острой РТПХ (oРТПХ), рецидивов, смертности не связанной с рецидивом и ОВ 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 больных 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 алло-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 больных РА, которым была выполнена алло-ТГСК. Испанские исследователи проанализировали данные 452 больных 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 больных МДС. В ретроспективном исследовании EBMT было проанализировано 836 больных 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 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 больным 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 больных МДС из 18 центров (2004--2012 гг.), не было получено статистически значимых 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 (СIS 930), при применении режима кондиционирования с треосульфаном (треосульфана 36 г/м², циклофосфан 120 мг/м²) у больных из группы высокого риска значительно увеличивается вероятность отторжения трансплантата (к 3 мес 44%) и регистрируется высокая доля 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 ПР.

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

Для больных с предшествующей трансфузионной терапией перед решением вопроса о сроках алло-ТГСК следует оценить признаки перегрузки железом (высокое содержание 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 больным составила 42% и лишь 10%, если концентрация ферритина в крови до трансплантации превышала 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 больным 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 больных было зарегистрировано снижение донорского химеризма до уровня менее 80%, по поводу чего им проводили в среднем по 4 цикла азацитидином (75 мг/м^2 в день в дни 1--7), пока они находились в полной гематологической ремиссии. В целом 16 (80%) больных «ответили» увеличением донорского химеризма более 80% ($n = 10$, или 50%) или стабилизацией ($n = 6$, или 30%) без признаков развития рецидива. Во время лечения азацитидином обратимая нейтропения и тромбоцитопения 3--4-й степени наблюдались в половине случаев, ограниченная хроническая РТПХ отмечена у 2 больных.

В других исследованиях по применению азацитидина после алло-ТГСК у больных из группы высокого риска развития рецидива использовали меньшую дозу (35 мг/м^2 в течение 5 дней). Было продемонстрирована 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 больных 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 (ИЛ-11) и ИЛ-2; модуляторов лекарственной резистентности.

Самым часто применяемым режимом индукционной терапии является сочетание цитарабина и антрациклинов (схема «7 + 3»). В исследованиях в основном тестировали стандартные дозы цитарабина (Ara-C) 100--200 мг/м² каждые 12--24 ч 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 больных, получавших интенсивную химиотерапию, в отдельных публикациях варьировала от 8 до 33%. Молодой возраст, хороший соматический статус и благоприятные цитогенетические аномалии согласно IPSS ассоциируются 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. Больным, достигшим ПР после индукционной химиотерапии, при наличии HLA-идентичного родственного донора выполняли алло-ТГСК после первого курса консолидации. Больных, 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 больных низкого риска этого не отмечено. Четырехлетняя БРВ и ОВ после рандомизации у больных 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 ХТ. Цитогенетические характеристики в данном протоколе были самым значимым прогностическим фактором, связанным с заболеванием.

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

В РФ наибольший опыт накоплен по проведению курсов «7 + 3» с идарубицином и FLAG-Ida. Например, программа, которую используют в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (ГНЦ, Москва), 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 3-летней поддерживающей терапией по схеме «5 + 5» (цитарабин + 6-меркаптопурин).

5.4. Низкодозная химиотерапия

В качестве данного терапевтического подхода у больных МДС нашли применение малые дозы цитарабина (МДЦ), сочетание гипометилирующих препаратов с малыми дозами цитарабина и малыми дозами идарубицина, 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 больных МДС с РАИБ-1 и РАИБ-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-й фазы, проведенным совместно Восточной кооперативной онкологической (ECOG) и Юго-Западной онкологической группами (SWOG) США, был пролечен 141 больной 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 2 раза в день в течение 21-го 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-й фазы EORTC был включен 201 больной МДС с количеством бластных клеток в костном мозге от 10 до 30%. Все больные получали терапию МДЦ (10 мг/м² подкожно 2 раза в день в течение 14 дней), а рандомизация заключалась в параллельном назначении плацебо, гранулоцитарно-макрофагального КСФ (ГМ-КСФ), либо ИЛ-3. Ответа на терапию был получен у 38,6% больных 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 были включены 102 больных (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 × 10⁹/л и наличие 2 и более 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 больных МДС и ОМЛ продемонстрировал вероятность достижения ПР у 16% больных МДС. Медиана продолжительности ответа составила 10,5 мес, медиана ОВ -- 15 мес. Селекция больных, которые получают положительный эффект от данной терапии, представляет определенные трудности. Однозначно, лишь можно утверждать, что терапию МДЦ не следует использовать у пациентов с неблагоприятными цитогенетическими aberrациями (*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 ПР у больных 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 терапию проводят 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 aberrациями.

Известно, что резистентность опухолевых клеток к цитостатическому воздействию в значительной мере определяется aberrантным метилированием участков ДНК, где локализуются ключевые гены, отвечающие за регулирование процессов пролиферации и дифференцировки. В связи с этим использование 5-азациитидин и 5-аза-2'-деоксицитидин в качестве гипометилирующего прайминга (предфазы) перед курсами химиотерапии позволяет повысить чувствительность опухолевых клеток к цитостатическому воздействию и, соответственно, увеличить количество гибнущих лейкемических клеток. Небольшое число публикаций по применению гипометилирующих препаратов перед курсами химиотерапии свидетельствует о воспроизводимости и достаточной эффективности указанного подхода. Например введение децитабина перед программой 7+3 у больных ОМЛ из группы высокого риска позволили достичь ПР у 75% больных, и медиана общей выживаемости больных в течение трех лет не была достигнута. А использование гипометилирующей предфазы перед низкодозным цитостатическим воздействием (цитарабин и идарубицин в малых дозах) позволило у 87% больных с ОМЛ, трансформировавшимся из МДС (крайне неблагоприятная группа) констатировать достижение полной ремиссии.

Таким образом, проведение предфазы гипометилирующим препаратом позволяет предположить увеличение химиочувствительности опухолевых клеток к последующему цитостатическому воздействию, увеличение частоты достижения полных ремиссий с отсутствием минимальной остаточной популяции и, соответственно, увеличение числа больных МДС с избытком бластов и острыми лейкозами из МДС с длительным безрецидивным течением заболевания.

Эффективность сочетанного применения гипометилирующих препаратов с малыми дозами цитарабина и идарубицина составляет 40%. В ФГБУ НМИЦ гематологии применяется следующая схема терапии: децитабин -20 мг/м²- в/в 1 часовая инфузия -1-3 дни или азациитидин-75 мг/м² - подкожно, 1 раз в день-1-3 дни, через 24 часа после окончания введения децитабина(азациитидина) -начало введения идарубицина и цитарабина, идарубицин- 3 мг/м²- в/в- 20 минутная инфузия - 4-10 дни, цитарабин -10 мг/м² мг x 2 раза в день –подкожно-4-17 дни. При развитии аплазии кроветворения или тяжелых инфекционных осложнений возможно проведение этого курса по укороченному варианту: идарубицин в течение 5 дней и цитарабин в течение 7 дней. Однако желательно первые курсы проводить в течение 17 дней.

Использование малых доз мелфалана было исследовано в двух проспективных когортных исследованиях, которые суммарно включали 42 больного 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 бластных клеток и нормальным кариотипом. Таким образом, доступные данные ограничены, что не позволяет рекомендовать данную терапию в качестве рутинного метода.

У больных МДС, протекающим с бластозом, возможно осуществление терапии 6-меркаптопурином. Препарат назначают в дозе 60 мг/м^2 *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 концентрации 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

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

В североамериканское исследование CALGB (Cancer and Leukemia Group B) 9221 был включен 191 больной (46% промежуточного-2 и высокого риска по IPSS) со всеми морфологическими вариантами МДС. Больных рандомизировали либо на терапию азацидином (75 мг/м^2 подкожно в течение 7 дней) каждые 28 дней не менее 4 циклов, либо на лучшую сопроводительную (симптоматическую) терапию в течение 4 мес. На терапию азацидином ответ был получен у 60% больных, 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 у 15% больных при лечении на азацидином против 38% на сопроводительном лечении ($p = 0,001$). Медиана времени до трансформации в ОМЛ оказалась больше у больных в группе

лечения азациитидином (21 мес против 13 мес; $p = 0,007$). Смертность, связанная с лечением, в группе лечения азациитидином не превысила 1%. Поскольку по условиям протокола по истечении первых 4 мес больные 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-й фазы AZA-001 было включено 358 больных МДС преимущественно промежуточного-2 и высокого риска по IPSS (89%). Дизайн протокола предусматривал рандомизацию больных на терапию азациитидином (75 мг/м^2 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/м^2 в течение 14 дней) каждые 28 дней и 25 (14%) -- интенсивная терапия по схеме «7 + 3». Медиана количества циклов для азациитидина составила 9, для МДЦ -- 4. ПР достигли 17% больных в группе азациитидина 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 при лечении азациитидином (17,8 мес против 11,5 мес; $p < 0,0001$). Итогом исследования явилось значимое улучшение ОВ в группе азациитидина: медиана ОВ 24,5 мес. против 15 мес ($p = 0,0001$); 2-летняя ОВ 50,8% против 26,2% ($p < 0,0001$). Азациитидин, 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% ($p = 0,04$). Азациитидин был эффективным у пациентов с неблагоприятными цитогенетическими абберациями, в частности с моносомией 7 хромосомы или $\text{del}(7q)$. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3--4-й степени были цитопении при всех вариантах лечения.

Еще в одном недавно представленном исследовании, касающемся терапии азациитидином 282 больных 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 (более 4 единиц эритроцитной массы в течение 8 нед) коррелировали с низкими показателями ОВ.

В исследование 3-й фазы D-0007 было включено 170 больных 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-часовой в/в инфузии 3 раза в сутки в течение 3 дней) каждые 6 нед, 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 мес против 6,8 мес; $p = 0,03$), однако, улучшения ОВ не произошло (медиана ОВ 14 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 больных 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 дней каждые 6 нед. В группе децитабина 13% больных 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 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 1 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 азациитидином и децитабином невозможно сделать окончательное суждение о преимуществе одного препарата по отношению к другому. Тем не менее, улучшение ОВ, продемонстрированное в исследованиях азациитидина позволяет рассматривать его в качестве предпочтительного. На основе вышеизложенных данных, больным МДС промежуточного-2 или высокого риска по IPSS, которые не являются кандидатами для интенсивной «ОМЛ-подобной» химиотерапии или алло-ТГСК рекомендуется применение азациитидина (*рекомендация уровня А*). Больным

МДС промежуточного-2 или высокого риска по IPSS из цитогенетической группы плохого прогноза, у которых нет потенциального донора стволовых клеток, и трансплантация технически невыполнима, также показана терапия азациитидином (*рекомендация уровня В*). И, наконец, азациитидин может использоваться в качестве альтернативного препарата для индукции ремиссии у больных, не входящих в цитогенетическую группу плохого прогноза, но также не имеющих потенциального донора стволовых клеток (*рекомендация уровня В*).

Анализ эффективности децитабина исследован в ГНЦ (Москва) 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/м² в/в в течение 5 дней. Терапия оказалась эффективной у 14 (47%) больных: ПР -- 6 (20%); ЧР -- 3 (10%); костно-мозговая ремиссия -- 5 (17%). Медиана продолжительности ответа составила 10 (2,4--32) 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 двух 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 3 раза в день в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1--3, каждые 6 нед.

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

Азациитидин назначают 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 °С не более 45 мин, при 2--8 °С не более 8 ч. При замораживании суспензии азациитидина в полипропиленовых шприцах до -20 °С препарат сохранял свои свойства при хранении до 14 дней. Перед введением больному раствор согревают до 20--25 °С.

При отсутствии прогрессии заболевания эффективность терапии необходимо оценивать после 6-го курса. При положительном ответе (ПР, ЧР или костно-мозговая 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. Гемопозитические 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 α и β , дарбэпоэтин α) позволяет повысить концентрацию гемоглобина, улучшить качество жизни больных, отказаться или частично снизить потребность в заместительной терапии эритроцитной массой. Частота ответа на монотерапию эритропоэтинами (ЭПО) при МДС без учета показателей эндогенного ЭПО невысока и не превышает 20%. Назначение препаратов, стимулирующих эритропоэз, необходимо осуществлять только после измерения концентрации эндогенного ЭПО (!). При его содержании в сыворотке крови более 500 МЕ терапия эритропоэтинами бесполезна. Также крайне низка вероятность получения ответа на эритропоэтины при обнаружении «узкого» (менее 10%) красного ростка при анализе миелограммы. С учетом приведенных критериев эффективность может составлять около 60%.

Наиболее изученным является применение при МДС эпоэтина α и β (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 были включены 20 больных РА и РАКС. Больные получали рчЭПО в дозе от 1600 и 3200 МЕ/кг 2 раза в неделю внутривенно. Ответ в группе терапии был документирован в 12,5% случаев и ни в одном на плацебо. Во второе исследование были включены 87 больных РА, РАКС и РАИБ (бластные клетки не более 10%) со снижением концентрации гемоглобина менее 90 г/л. Пациенты получали рчЭПО в дозе 150 МЕ/кг в день подкожно в течение 8 нед. Частота всех ответов составила 36,8%. Больные РА и РАКС, без потребности в гемотрансфузиях до начала лечения рчЭПО и с низким стартовым содержанием эндогенного ЭПО (менее 150--200 МЕ/мл) имели более высокие шансы достичь ответа. По данным Российского НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России частота ответов по критериям IWG2000 на монотерапию ЭПО 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-й 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 были включены 118 больных МДС низкого и промежуточного-1 риска, с морфологическими вариантами РА, РАКС, РАИБ (менее 10% бластных клеток 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 не выявлено. Эффективность и безопасность дарбэпоэтина α с или без Г-КСФ у больных преимущественно 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 α несколько выше, чем на рчЭПО. С другой стороны, большинство экспертов полагает, что эквивалентные дозы разных ЭПО обладают сходной клинической эффективностью.

Вероятность ответа на комбинированную терапию с помощью рчЭПО и Г-КСФ выше у больных с низким содержанием эндогенного ЭПО (менее 500 МЕ/мл) и ограниченной потребностью в гемотрансфузии (менее 2 единиц эритроцитной массы в месяц). При наличии двух 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 ЭПО.

Таблица 13 **Рекомендации по назначению эритропозз стимулирующих препаратов**

Препарат	Стартовая доза эритропозз стимулирующих препаратов	При отсутствии эффекта* через 6--8 нед удваивают дозу ЭПО и/или добавляют Г-КСФ 300 мкг в неделю
Эпоэтин α	150 ед./кг 3 раза в неделю; 40 000 ед. 1 раз в неделю	300 ед./кг 3 раза в неделю; 60 000 ед. 1 раз в неделю
Эпоэтин β	150 ед./кг 3 раза в неделю; 30 000 ед. 1 раз в неделю	300 ед./кг 3 раза в неделю; 60 000 ед. 1 раз в неделю
Дарбэпоэтин α	150 мкг (2,25 мкг/кг) 1 раз в неделю; 500 мкг (6,75 мкг/кг) 1 раз в 3 нед	300 мкг (4,5 мкг/кг) 1 раз в неделю; дозу не увеличивают

Примечание.

*Нет повышения концентрации Нб на 10 г/л и более и/или снижения зависимости от гемотрансфузий; при достижении целевой концентрации Нб 120--130 г/л эритропозэтины отменяют.

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

Монотерапию Г-КСФ у больных МДС **не проводят** (!).

Новым этапом в разработке методов лечения МДС стало тестирование препаратов, стимулирующих тромбопозз (ромиплостим, элтромбопаг). В частности, опубликованы результаты многоцентрового открытого исследования 1/2 фазы, в котором была оценена эффективность и безопасность ромиплостима у больных 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% больных. Динамическое исследование костного мозга у этих больных показало транзиторное увеличение количества бластных клеток у 9% больных, а у 5% произошла трансформация заболевания в ОМЛ во время исследования. Инициированное в последующем двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы для той же категории больных 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 больных МДС с тромбоцитопенией или вторичным ОМЛ. Следует подчеркнуть, что международное многоцентровое исследование по применению гипометилирующего препарата с элтромбопагом 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, больным МДС низкого и промежуточного-1 риска по IPSS, с умеренной и тяжелой анемией (гемоглобин менее 100 г/л), низким содержанием эндогенного ЭПО (менее 500 МЕ/мл) и/или с ограниченной потребностью в гемотрансфузиях (менее 2 единиц эритроцитарной массы в месяц) следует начинать терапию препаратами эпоэтина α или β в начальной дозе 30–60 тыс МЕ в неделю. В целом, доказательная база, касающаяся применения при МДС дарбэпоэтина α , уступает таковой для эпоэтина α или β в плане количества и объемов исследования. Тем не менее, предполагается, что использование эквивалентных доз этого препарата сопоставимо по клинической эффективности с таковой эпоэтина α или β (*рекомендация уровня D*).

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 больных, 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 двух параллельных исследований 2-й фазы MDS-002 и -003 была доказана высокая эффективность леналидомида у больных 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-й фазы MDS-003 было включено 148 трансфузионнозависимых больных (потребность 2 и более единиц эритроцитной массы за 8 нед) МДС низкого и промежуточного-1 риска с изолированной или комбинированной с другими абберациями del(5q). Больных рандомизировали в соотношении 1:2 получать один из двух вариантов назначения леналидомида: 10 мг/день с 1-го по 21-й 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) нед. В параллельном исследовании MDS-002 было набрано 214 больных МДС сходных по критериям включения, но без del(5q). Оказалось, что у 25 и 27% больных ($p > 0,05$), 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-й фазы MDS-004 по оценке эффективности леналидомида у 205 трансфузионнозависимых больных МДС низкого риска с del(5q). Больных рандомизировали на три группы: леналидомид 5 или 10 мг/сутки в дни 1--21-й 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-й 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 леналидомида по сравнению с плацебо не отмечено.

Анализ прогностических факторов по объединенным данным MDS-003 и -004 позволил идентифицировать в качестве предикторов благоприятного ответа на терапию инициальное число тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ (HR 2,5; $p = 0,0008$) и дозу леналидомида 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 больных 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 леналидомида и постепенно получить селективное преимущество, давая начало рецидиву заболевания после кратковременной цитогенетической ремиссии.

Таким образом, на основании имеющихся данных, леналидомид рекомендуется трансфузионнозависимым больным 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 назначают в дозе 10 мг *p.o.* в 1--21-й 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 больных в проспективные регистры с целью максимально обобщить информацию, касающуюся безопасности этого метода лечения (*рекомендация уровня C*). Больные 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 АА, а также клинические наблюдения, касающиеся эффекта

иммуносупрессивного воздействия у отдельных больных, легли в основу тестирования АТГ в качестве метода терапии в двух исследования 2-й 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 итоге, возраст до 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 (ЦСА). В ретроспективном исследовании IMRAW было показано, что иммуносупрессивная терапия (как комбинация АТГ и ЦСА, так и монотерапия любым из этих препаратов) улучшает ОВ и ВБП 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 ЦСА с адекватной сопроводительной терапией у больных 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. Терапию лошадиным АТГ получили 45 больных в течение 5 дней и ЦСА внутрь в течение 180 дней, а другие 43 -- адекватную сопроводительную терапию. Частота гематологических ответов была значимо выше при ИСТ, 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 не обнаружено. Возможно это связано с программой исследования поскольку пациентам был разрешен переход в группу АТГ и ЦСА в случае прогрессии заболевания или в случае отсутствия ответа после 6 мес лечения.

В исследование ГНЦ (Москва) были включены 52 больных разными морфологическими вариантами МДС, которым проводили монотерапию ЦСА в дозе 5 мг/кг внутрь. Общая эффективность терапии составила 56 и 55% (1-я и 2-я линии терапии), а ПР достигли 19 и 20% больных соответственно. ОВ статистически значимо зависела от количества бластных клеток в костном мозге (менее 5% против 5% и более; $p = 0,0009$), клеточности костного мозга (гипоплазия, очаговая гипоплазия против гиперплазии; $p = 0,03$),

наличие очаговой поликлональной лимфоидной инфильтрации в костном мозге ($p = 0,01$) и цитогенетических аберраций ($p = 0,001$).

Таким образом, на основе имеющихся данных, комбинированную ИСТ с помощью АТГ и орального приема ЦСА в течение 6 мес следует рассматривать в качестве выбора для больных 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 ЦСА для той же категории больных, а также больным с благоприятными вариантами кариотипа и трисомией 8.

Проведение ИСТ больным МДС может начинаться с назначения ЦСА. При его неэффективности в течение 3--6 мес целесообразно проведение курса АТГ в дозе 20 мг/кг в сутки в дни 1--5 в виде длительной внутривенной инфузии с последующим возобновлением приема ЦСА. Возможным вариантом лечения является начало терапии с введения АТГ в тех же дозах с последующим назначением ЦСА. 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 лечение ЦСА, 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 ИСТ.

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 операцию проводили при гипоклеточной морфологии костного мозга (75%). У 16 (48%) больных до спленэктомии проводили комбинированную ИСТ. У 6 (18%) больных отмечено увеличение размера селезенки более 15×8 см. Как эффект от проведения спленэктомии у 16 (48%) больных 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 спленэктомия может быть включена в план диагностических мероприятий для исключения вторичного характера гипоплазии костного мозга: хронический активный гепатит, лимфопролиферативные заболевания с преимущественной спленомегалией. При исключении другой патологии больным с подтвержденным диагнозом МДС начинают ИСТ с помощью 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 C*). Спленэктомию желателно 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 эритроцитной 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. Концентрация 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-й фазы было показано, что трансфузионная тактика, направленная на поддержание содержания 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. Никакая конкретная концентрация гемоглобина не может быть рекомендована в качестве порогового и определяющего показания к трансфузионной поддержке. Решение следует принимать на основании имеющихся у больного симптомов и сопутствующих заболеваний. Формализуя вышесказанное можно, в общем, рекомендовать трансфузии эритроцитной массы всем больным с падением гемоглобина ниже 80 г/л и с клиническими симптомами умеренной анемии (*рекомендация уровня D*). Трансфузии донорских эритроцитов необходимо проводить с учетом фенотипа резус-фактора.

У больных, которым регулярно проводят 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 трансфузий. Вторичный гемосидероз внутренних органов и зависимость от трансфузионной поддержки отчетливо коррелируют с ограниченной выживаемостью. По данным европейских исследований, касающимся судьбы почти 3 тыс. больных МДС, медиана ОВ при отсутствии зависимости от трансфузий эритроцитной массы в дебюте заболевания составила 19 мес, при ее возникновении в процессе эволюции болезни -- 60 мес, в то время как при ее отсутствии -- 96 мес ($p < 0,0001$). Косвенным биохимическим маркером перегрузки железом условно принято считать повышение концентрации 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 больных МДС обнаруживали в тканях сердца, печени и органов эндокринной системы. По данным прижизненной оценки с помощью МРТ (режим T2*) в большом проценте случаев выявляют поражение печени, в то время как отложения железа в сердце визуализируется редко и только у больных с очень интенсивной трансфузионной нагрузкой. По данным американских авторов, вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных 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 раза ($p = 0,02$) и 1,5 раза ($p = 0,0001$) соответственно.

Для профилактики и лечения вторичного гемохроматоза у больных МДС, получающих гемотрансфузии, применяют 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 эритроцитной 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 2 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 больного 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 наблюдалось повышение концентрации 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 больных. Ответы со стороны эритроидного, мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков наблюдались у 21, 13 и 22% больных. В 2012 г. были опубликованы данные многоцентрового 3-летнего открытого проспективного исследования 2-й фазы по оценке безопасности и эффективности деферазирока у больных МДС низкого или промежуточного-1 риска. В исследование включали больных, с концентрацией ферритина ≥ 1000 мг/л, получивших 20 или более единиц эритроцитной массы и сохранявших потребность в переливании крови. Медиана концентрации 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 больные 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 больных разными морфологическими вариантами МДС было показано, что для больных МДС низкого и промежуточного-1 риска, которые были пролечены хелаторами железа медиана ОВ не была достигнута (+160 мес), в то время, как без хелаторов 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 больных РАИБ-1 и РАИБ-2 (исключение составляют кандидаты на проведение алло-ТГСК) и предполагаемой продолжительностью жизни менее 1 года, по всей видимости, не оправдано.

Таким образом, терапию хелаторами железа следует рассматривать в качестве необходимой опции трансфузионнозависимым больным МДС с морфологическими вариантами РА, РАКС, РЦМД и МДС с 5q-. Концентрация ферритина сыворотки при этом должна 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 содержание ферритина необходимо определить в дебюте заболевания и отслеживать в динамике. Исследование феррокинетики проводят не ранее, чем через 14 дней после последней трансфузии донорских эритроцитов, вне инфекционного эпизода. Больным 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 больного, как правило, ориентируются на удобство его применения и сочетаемость с другими видами лечения.

Рекомендуемая начальная доза деферазирокса составляет 20 мг/кг в сутки, а при выраженной перегрузке железом 30 мг/кг в 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 концентрацию ферритина в крови. Дозу препарата пересчитывают каждые 3--6 мес.

5.11. Трансфузия тромбоцитов

Содержание тромбоцитов, при котором у больных МДС возникают геморрагические осложнения четко не определены. Имеющиеся данные о показаниях к трансфузии тромбоцитов при МДС крайне ограничены.

Профилактическая трансфузия тромбоцитов рекомендуется больным с содержанием тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ или ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ 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*).

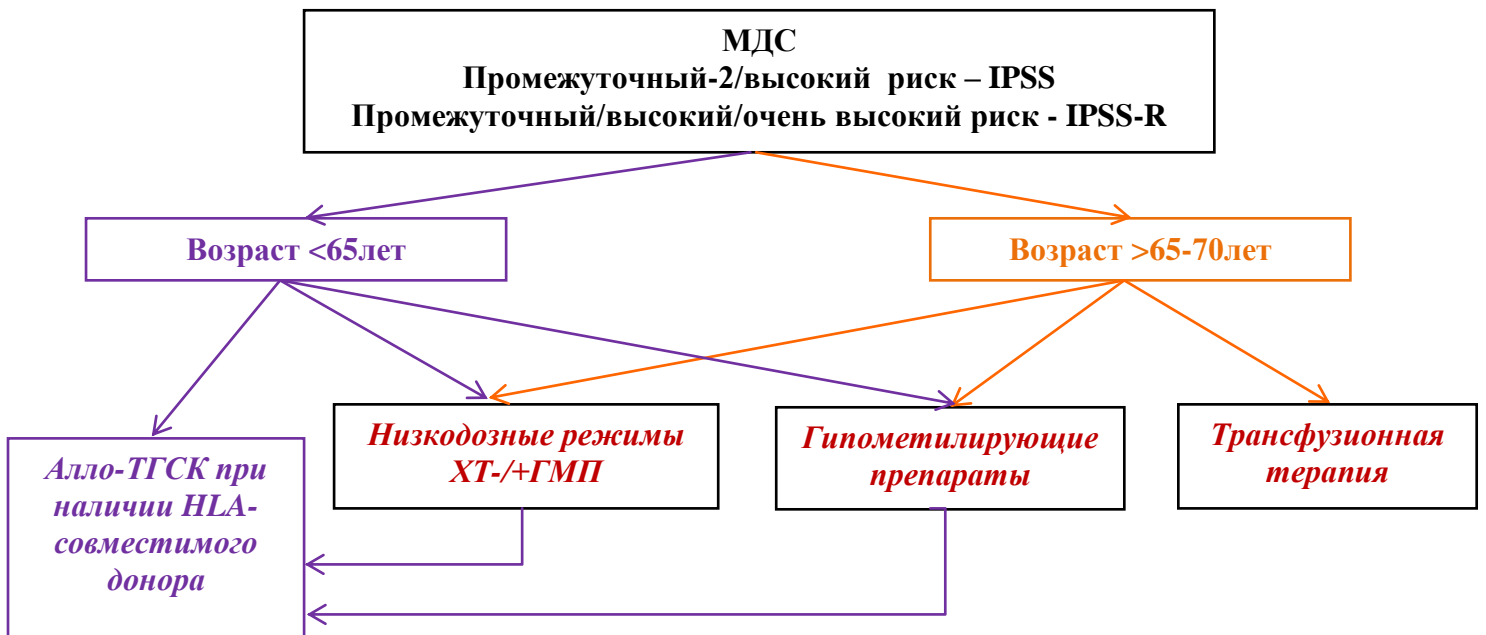
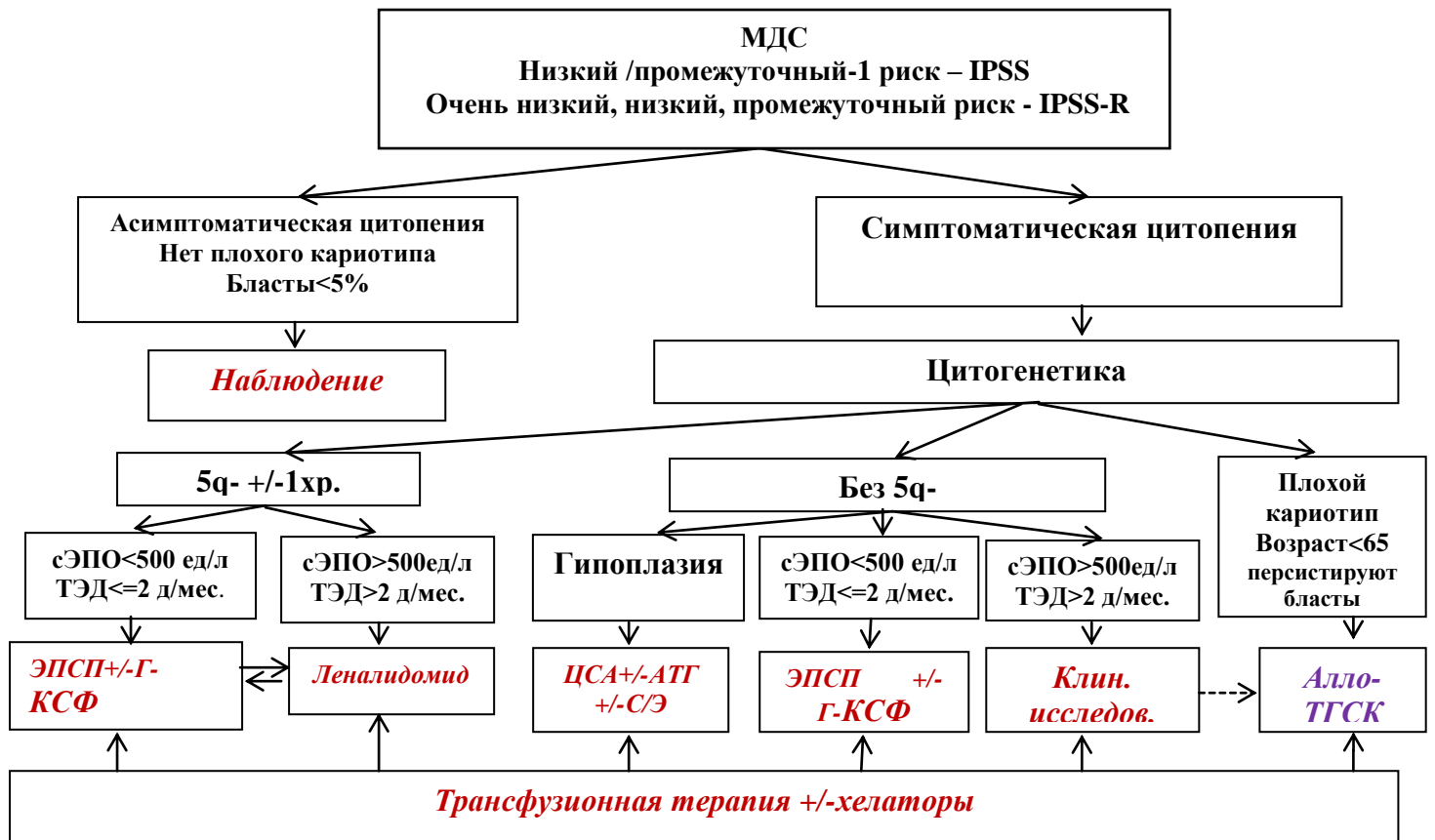
Заключение

Экспертный совет единодушно считает, что гетерогенность МДС, как разнородной группы клональных заболеваний системы крови, указывает на необходимость использования риск-адаптированных стратегий терапии (терапевтические алгоритмы, основанные на IPSS приведены в **рис. 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 больных с плохим прогнозом, являющихся кандидатами на интенсивную терапию “up-front”. У больных 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, рекомендовать их рутинное использование в настоящее время не представляется возможным. Настоятельно рекомендуется включение больных в клинические испытания с целью получить максимально возможную информацию о безопасности и эффективности новых методов лечения. Включение больных в национальные и международные регистры также рекомендуется для того, 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.



сЭПО-сывороточный, ТЭД -трансфузии эритроцитов донора, ЭПСП-эритропоз стимулирующие препараты, Г-КСФ-гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ЦСА-циклоспорин А, АТГ-антиtimoцитарный глобулин, СЭ-спленэктомия, ГМП-гипометилирующие препараты, Алло-ТГСК-аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Список рекомендуемой литературы

1. Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Михайлова Е.А., Савченко В.Г. Алгоритмы обследования и протоколы лечения больных с различными формами миелодиспластических синдромов
В кн.: Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. М.: Практика; 2018.

References

1. Kokhno A.V., Parovichnikova E.N., Mikhaylova E.A., Savchenko V.G. Myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. In: Savchenko V.G., ed. Programs of treatment of diseases of the blood system. Collection of diagnostic algorithms and protocols of treatment of diseases of the blood system. Moscow: Praktika; 2012: 83--150.
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--25.
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--13.
4. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol*. 2015; 90(9): 831--41.
5. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): 937--51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
6. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., Fenaux P., Morel P., Sanz G., et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89(6): 2079--88.
7. 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--64.
8. 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.
9. 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--7.

10. 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. <http://NCCN.org>