

Халматова Н.М.,
Юлдашева Л.Ш.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ташкентская Медицинская Академия, Институт Гематологии НИИГ.

Миелодиспластические синдромы (МДС) - это гетерогенная группа заболеваний, возникающих на уровне стволовой гемопоэтической клетки и манифестирующих периферическими мицитопами вследствие неэффективности гемопоэза и усиленного апоптоза [14].

Морфологически МДС характеризуется признаками дисплазии одной или нескольких миелоидных клеточных линий в костном мозге [52]. Несмотря на то, что МДС нельзя безоговорочно отнести к злокачественным опухолям, непреложными признаками этой патологии являются клональная экспансия гемопоэтических клеток-предшественников и риск трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) приблизительно у 30-40 % больных [10]. В 2010 г. в США было диагностировано около 10 000 новых случаев МДС, а заболеваемость составила 3,4 случая на 100 000 населения [1, 13, 15, 54].

МДС является заболеванием преимущественно лиц пожилого возраста, медиана приходится на 65-70 лет, и лишь вторичные случаи характерны для более молодых больных. Заболеваемость среди лиц в возрасте 70-79 лет составляет 20,9 случая на 100 000 населения, > 80 лет - 36,4. Несколько чаще болеют мужчины, нежели женщины [52]. Заболеваемость в странах Европы практически соответствует таковой в США: Германия (4,1 на 100 000) [17], Швеция (3,6 на 100 000) [51] и Франция (3,2 на 100 000) [44]. Точные данные по эпидемиологии МДС в России отсутствуют.

В последнее время, появляются сообщения о случаях диагностики МДС в детском и подростковом возрастах [2, 11, 37, 38, 39].

По данным эпидемиологических исследований [33], ежегодная заболеваемость различными вариантами миелодиспластических синдромов составляет 0,38 на 100 тыс. детского населения. Больные с МДС составляют около 3-9% общего числа детей со всеми формами опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани [28]. Миелодиспластические синдромы предшествуют развитию острого миелобластного лейкоза примерно в 20% случаев [32].

Однако, приводимые в литературе данные о заболеваемости МДС не могут отражать истинную картину [8]. Это объясняется трудностями диагностики этого патологического процесса, обусловленными необходимостью использования сложных и дорогостоящих методов исследований, необходимостью длительного срока наблюдения за пациентами, с целью уточнения эволюции этого заболевания в гемобластоз.

Так, постановка диагноза МДС предъявляет особые требования к качеству лабораторных исследований и включает оценку полного анализа крови с дифференциальным подсчетом клеток в мазке, аспирационную биопсию и трепанобиопсию костного мозга; цитохимическое, иммунологическое и цитогенетическое исследование опухолевых клеток. Это объясняется тем, что все системы классификации МДС основывались на морфологии клеток и количестве бластных клеток в костном мозге.

В настоящее время наиболее часто на практике используется морфологическая Франко-американско-

британская классификация (FAB. 1982) [22] и классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008) [57]. Для выбора оптимальной терапии в соответствии с риском прогрессирования предложены специфические прогностические шкалы. В Международной прогностической балльной системе (International Prognostic Scoring System, IPSS) для определения групп риска во внимание принимается процент бластных клеток в костном мозге, наличие отдельных цитогенетических аномалий и в каком количестве ростков наблюдается цитопения в периферической крови [30]. Прогностическая балльная система ВОЗ (WHO Classification-based Prognostic Scoring System, WPSS) является более продвинутым инструментом и учитывает морфологический вариант МДС, особенности кариотипа и потребность в гемотранфузиях [43, 48].

В 2012 г. была опубликована новая классификация IPSS, учитывающая большее количество цитогенетических аберраций при МДС, изученных к настоящему времени [53].

Несмотря на это ни одна из современных прогностических систем - FAB классификация, классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей и IPSS - не позволяют с высокой степенью достоверности спрогнозировать сценарий развития МДС.

Этиология первичного МДС до сих пор остается неизвестной. Считают, что факторы, вызывающие МДС, в общем, идентичны таковым при острых лейкозах. Данные литературы о возможной наследственной предрасположенности к развитию МДС немногочисленны и разноречивы [7, 40].

Клиническая картина МДС не имеет каких-либо специфических симптомов. Проявления болезни целиком определяются количеством вовлеченных миелоидных линий и тяжестью цитопении. Чаще всего первым признаком МДС является анемия (80-85% случаев), реже тромбоцитопения (35-40 %) или нейтропения (40%) [56].

Поражение стволовой гемопоэтической клетки, лежащее в основе патогенеза МДС, является следствием каскада молекулярных событий, включающих непосредственное изменение генетического аппарата клетки и за-

пуск специфического эпигенетического механизма - гиперметилирования ДНК. В результате последнего процесса происходит выключение работы большого количества генов, отвечающих за подавление опухолевого роста и дифференцировку нормальных клеток [36]. Как правило, МДС характеризуются избыточной пролиферативной активностью миелоидных клеток и повышением клеточности костного мозга. Парадоксальная ситуация сосуществования гиперклеточного костного мозга и цитопении в периферической крови объясняется ускорением апоптоза [4]. Несомненная роль в патогенезе МДС принадлежит дисфункции иммунной системы [28]. В частности, в случаях МДС, характеризующихся гипоклеточной морфологией костного мозга, накоплен ряд экспериментальных и клинических данных, подтверждающих опосредованное через иммунную систему повреждение гемопоэтических клеток-предшественников и изменений в клетках микроокружения стромы костного мозга [25, 55].

Механизмы неэффективности гемопоэза - при первичных МДС окончательно не установлены [35], однако большое значение в патогенезе данного заболевания отводится повышению уровня спонтанного апоптоза клеток костного мозга [24], супрессорному воздействию ингибиторных цитокинов и нарушению ответа на воздействие ростовых факторов вследствие повреждения рецепторов ростовых факторов или пост-рецепторных путей передачи сигнала [47]. Кроме того, возможно, имеется блок клеточной дифференцировки всех трех ростков гемопоэза [35]. Клональный характер заболевания отражают изменения кариотипа, которые выявляются примерно в 50% случаев МДС [29]. Однако большинство исследований патогенеза проводится у взрослых больных, и особенности кроветворения при МДС у детей остаются малоизученными.

С развитием диагностических технологий в последние годы миелодиспластический синдром у детей стал изучаться более активно [33, 42]. Выяснилось, что МДС составляет гетерогенную группу заболеваний, которая не всегда соответствует диагностическим критериям FAB-классификации [49].

С совершенствованием понимания механизмов патогенеза МДС появились новые классификации, учитывающие данные морфологии, молекулярной биологии, цитогенетических исследований, поверхностных маркеров клеток патологического клона, клинической картины. В 2003 году появилась новая классификация МДС детского возраста [33], разработанная на основе классификации, предложенной Всемирной организацией здравоохранения для взрослых больных. Возможность ее применения требует дополнительного изучения.

Значительное внимание к проблемам миелопоэтической дисплазии обусловлено высокими показателями смертности при этом патологическом состоянии. Средняя продолжительность жизни больных с МДС составляет $23,9 \pm 2,7$ месяца. Течение МДС у детей носит агрессивный характер [45]. Наилучшая выживаемость отмечена у больных РА, при этом средняя выживаемость больных РАУБ и РАУБ-т без проведения трансплантации составляет менее одного года.

Причинами смерти больных с МДС являются: трансформация в острый лейкоз и его прогрессирование (37%), инфекционные осложнения (31%), геморрагический синдром (11%), усугубление

сопутствующей соматической патологии, обусловленное цитопениями (20%). В 70% случаев прогрессии МДС, сопровождающейся бластной трансформацией костного мозга, смерть пациентов наступает от геморрагических осложнений, обусловленных тромбоцитопенией и тромбоцитопатией. Эти же причины в 42% случаев приводят к утяжелению фоновых соматических заболеваний [8, 12, 19, 26]. При этом, около 40% больных с миелодиспластическим синдромом погибает до развития лейкоза от инфекционных и геморрагических осложнений; после трансформации МДС в острый лейкоз эта величина достигает 59%.

Диагностика и лечение МДС - актуальная и не вполне решенная проблема современной онкогематологии. Бурное развитие в последние годы фармакологической промышленности привело к созданию антибактериальных средств и лекарственных препаратов, стимулирующих лейкопоэз и фагоцитарную активность нейтрофилов (гранулоцитарные и гранулоцитарно-макрофагальные колоний стимулирующие факторы). Это позволило снизить тяжесть инфекционных осложнений МДС [3].

Полное излечение МДС для большинства пациентов пока невозможно. Единственной терапевтической процедурой, обладающей курательным потенциалом, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК), которая, однако, выполняется лишь у небольшой группы больных [56].

Это связано с преимущественно пожилым возрастом пациентов с МДС, наличием сопутствующей патологии, с токсичностью самой процедуры трансплантации и часто с недоступностью совместимого донора.

В то же время, при проведении АТГСК отмечается достаточно большое число осложнений в виде несостоятельности трансплантата с последующим развитием аплазии, развития заболеваний, связанных с трансфузиями препаратов крови, инфекционных осложнений, ятрогенной иммуносупрессии, развития болезни трансплантат против хозяина и отторжением трансплантата. Количество осложнений существенно меньше при проведении аутологичной трансплантации, однако до последнего времени вопрос о возможности ее применения при МДС окончательно не решен.

Исходя из этого, целью лечения большинства больных с МДС является восстановление гематологических показателей, уменьшение тяжести клинических проявлений, снижение потребности в переливаниях компонентов крови, уменьшение риска трансформации в ОМЛ, увеличение общей выживаемости и улучшение качества жизни пациентов.

Следует отметить, что эффективность медикаментозной терапии МДС остается низкой. Это обусловлено, прежде всего, отсутствием объективных критериев дифференцированного назначения лечения в зависимости от особенностей гемопоэза.

Выбор терапии для конкретного пациента определяется морфологическим вариантом заболевания, прогностической группой, возрастом и его общим состоянием [16]. Для пациентов с МДС низкого риска (по IPSS) одной из опций лечения рефрактерных анемий является назначение эритропоэзстимулирующих агентов, таких как эпозтин альфа и дарбэпоэтин альфа.

Частота ответа на эритропоэтины при МДС ниже, чем при других гемобластозах и в среднем составляет 16-

20%. Прогностическим фактором хорошего ответа является низкий уровень эндогенного эритропоэтина (<500 МЕ/мл) и отсутствие потребности в трансфузиях эритроцитарной массы [34]. Частота ответа на эритропоэтины увеличивается до 40% при их комбинировании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) [41]. Иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным глобулином (АТГ) в комбинации с циклоспорином А или в монорежиме может рассматриваться в качестве эффективной опции для пациентов моложе 60 лет, с высоким уровнем эндогенного эритропоэтина (>500 МЕ/мл), ги-поклеточной морфологией костного мозга, в случае экспрессии антигена HLA-DR15 или обнаружения клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) [50].

Для большинства пациентов единственным методом коррекции анемии остается трансфузионная терапия, которая, однако, может становиться причиной осложнений, вызванных избытком посттрансфузионного железа. Хелаторная терапия (деферипрон, дефероксамин, деферазирокс) является одним из важных компонентов поддерживающего лечения трансфузионно-зависимых больных с МДС [9].

Для пациентов с МДС высокого риска интенсивная терапия сплоследующей АТГСК является приоритетным методом лечения. Для пациентов, которые не рассматриваются в качестве кандидатов для трансплантации, стандартом терапии являются гипометилирующие агенты (азациитидин, децитабин) и сопроводительная терапия для коррекции соответствующих симптомов заболевания [12].

Для части молодых пациентов, которым АТГСК не проводится вследствие отсутствия совместимого донора или технической недоступности самой процедуры, может проводиться интенсивная полихимиотерапия.

Внедрение в клиническую практику средств, стимулирующих тромбоцитопоэз, и заместительная терапия тромбоцитарной массой не повлияли на прогноз МДС при развитии выраженной тромбоцитопении. В связи с этим актуальность изучения нарушений клеточного звена гемостаза при предлейкемических состояниях диктуется прежде всего необходимостью предотвращения геморрагических осложнений МДС, тем самым определяя качество и продолжительность жизни больных МДС.

Геморрагический синдром, наблюдаемый у больных МДС, как правило, обусловлен тромбоцитопенией, однако он может иметь место и при нормальном количестве тромбоцитов в крови, что обусловлено их функциональной несостоятельностью. Нарушение агрегации тромбоцитов в целом наблюдается у 45% больных МДС с геморрагическими проявлениями и только у 11% больных без них [18, 19]. Ряд исследователей отмечает отсутствие четкой зависимости развития смертельных геморрагических осложнений от количества тромбоцитов в периферической крови [46]. Последнее, вероятно, обусловлено тем, что показатели гемостатической активности тромбоцитов изменяются ещё до клинической манифестации этих нарушений и до развития значимых тромбоцитопений в периферической крови. Вероятно, эти отклонения могут до определенной степени компенсироваться за счет регуляторных механизмов коагуляционного звена гемостаза, но потенциально предрасполагают к развитию клинически выраженных нарушений процессов гемостаза при

прогрессировании заболевания. Определение только количественных характеристик тромбоцитов в периферической крови в ряде случаев является причиной позднего назначения профилактической корригирующей терапии, не предупреждает развитие геморрагических осложнений, и усугубляет прогноз заболевания.

Кроме того, по данным зарубежных авторов [19, 31, 46] снижение числа тромбоцитов не всегда коррелирует с уменьшением количества мегакариоцитов в костном мозге. Это обстоятельство подтверждает один из основных признаков МДС - нарушение созревания и дифференцировки полипотентных и унипотентных гемопоэтических клеток. Ряд исследователей указывает на трофическую функцию тромбоцитов, определяющую тяжесть и особенности течения инфекционных осложнений МДС, что позволяет говорить о прогностической значимости тромбоцитопений не только в развитии геморрагических, но и инфекционных осложнений.

До настоящего времени не существует эффективной программной терапии мегакариоцитарно-тромбоцитарных нарушений у больных МДС [5, 6, 21]. Использование гранулоцитарно-макрофагальных колоний-стимулирующих факторов и других цитокинов дает незначительный, кратковременный лечебный эффект и недоступно большому числу больных в виду крайне высокой стоимости этих лекарств

ственных препаратов.

Низкая эффективность указанных цитокинов в коррекции клеточного звена гемостаза, обусловлена преимущественно их действием на пролиферативный потенциал у импотентных гемопоэтических клеток с незначительным влиянием на дифференцировку и функциональную активность клеток.

У части больных МДС имеет место выявление активных Т-клеток, увеличение *in vitro* колоний после удаления Т-клеток или инкубации клеток костного мозга с иммуносупрессивными препаратами [27]. улучшение показателей ПК *in vivo* при применении циклоспорина А (ЦСА) [13, 23] свидетельствуют о непосредственном участии иммунной системы в патогенезе МДС. Однако, небольшое число клинических наблюдений, отсутствие результатов рандомизированных исследований не позволяют окончательно определить место и тактику иммуносупрессивной терапии у больных МДС. В то же время расширение арсенала препаратов с отличным от ЦСА механизмом действия стимулирует дальнейшее изучение иммуносупрессивной терапии.

Кроме того, в настоящее время нет достоверных

данных о влиянии иммуносупрессивной терапии МДС у больных с гипоклеточным мозгом, которые занимают около 15% всех больных с МДС [20]. Также очень разноречивы данные о влиянии пола, возраста и наличия хромосомных аномалий у больных МДС на их выживаемость и трансформацию заболевания в острый лейкоз. Все это определяет актуальность настоящего исследования.

Таким образом, сложности диагностики, трудности в лечении, быстрое прогрессирование и высокая летальность, отсутствие ясного представления об этиологии и патогенезе миелодиспластического синдрома диктуют необходимость дальнейшего изучения данного заболевания.

По нашему мнению, изучение и анализ гематологических, цитогенетических и иммунофенотипических данных в совокупности с особенностями клинического течения позволит существенным образом расширить представление о миелодиспластическом синдроме, улучшить его диагностику и повысить качество лечения.

Литература

- 1) . Абдулкадыров К.М., Грицаев С.В., Рукавицын О.А. и др. Применение иммуносупрессивной терапии для лечения больных первичным миелодиспластическим синдромом // Украинский журнал гематологии и трансфузиологии №3 (1) - 2001, стр. 37-43. 2). Брандализа С., Лопес Л. Клинические особенности миелодиспластического синдрома у детей в Бразилии // Гематология и трансфузиология, 1995, №2. стр. 18-19. 3). Верхоев Г.Е. Применение гемопоэтических ростовых факторов-модификаторов биологического ответа при миелодиспластических синдромах// Гематология и трансфузиология. 1997. Т.42. №3. С. 11-13. 4). Владимирская Е.Б., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Апоптоз и его роль в развитии опухолевого роста // Гематология и трансфузиология. 1997;42(5):4—9. 5). Вожова М.А. ред. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей М. «Медицина». 2001. С. 576. 6). Глузман Д.Ф., Абраменко И.В., Склярченко Я.М., Надгорная В.А. Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний. Киев. «Морион». 1998. С.336. 7). Гоасген Ж. Прогностические факторы при миелодиспластических синдромах: специфические аспекты у детей // Гематология и трансфузиология, 1995, №2, стр. 10. 8). Гринберг П. Роль гемопоэтических ростовых факторов в лечении миелодиспластических синдромов// Гематология и трансфузиология. 1995. Т.40. №2. С. 12-13. 9). Грицаев С.В., Зотова И.И., Кострома И.И. и др. Миелодиспластический синдром и хелаторная терапия. Фарматека 2011; 17(230):48—52. 10). Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Миелодиспластический синдром // Клини.Геронтол. 2009;15(3):33-46. 11) . Никитин Д., Торубарова Н., Маякова С. Результаты изучения миелодиспластического синдрома у детей Москвы и Санкт-Петербурга // Гематология и трансфузиология, 1995, №2, стр. 19-20. 12). Нанд С. Оценка лечебных подходов при миелодиспластических синдромах: опыт, полученный у взрослых больных// Гематология и трансфузиология. 1995. Т.40. №2. С. 15-16. 13). Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Михайлова Е.А. и др. Миелодиспластический синдром: некоторые вопросы патогенеза и лечения // Терапевтический архив, 1996, том 68, №7, стр. 34-37. 14). Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Румянцев А.Г. Миелодиспластические синдромы: терапевтические проблемы и решения // Онкогинекология, 2012. - №2.- с. 57-67. 15). Ширин А.Д., Волкова М.А., Френкель М.А. Миелодиспластические синдромы // Клиническая онкогематология. Москва 2001 г., стр. 214-236. 16). Al-Ameri A., Cherry M., Garcia-Manero G., Quintas-Cardama A. Standard therapy for patients with myelodysplastic syndromes // Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011;11(4):303-13. 17). Aul C., Gattermann N., Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes // Br J Haematol 1992;82(2):358—67. 18). Aul C., Germing U., Gattermann N. Leuc. Res., 1997. Vol. 21 (suppl. 1). P. S3. 19). Aul C., Bowen D.T., Yoshida Y. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes// ZHematologica. 1998. №23. P. 71-86. 20). Bauduer F., Ducout L., Capdupuy C. et al. Leuk. Res.-1997.-Vol. 21.(suppl. 1).-P. 5. 21). Bain B.J. Leukemia Diagnosis. Oxford. «Blackwell Science» 1999. P. 200. 22). Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes // Br J Haematol 1982;51 (2): 189-99. 23). Biesma D.H., van den Twell G., Verdonck L.F. Immunosuppressive therapy for hypoplastic myelodysplastic syndrome // Cancer 1997; 79; 1548-1551. 24). Biagosklonny M.V. The dilemma of apoptosis in myelodysplasia and leukemia: a new promise of therapeutic intervention? // Leukemia (2000) 14, 2017-2018. 25). Calado R.T. Immunologic aspects of hypoplastic myelodysplastic syndrome // Semin Oncol 2011;38(5):667-72. 26). Catalano L., Selleri C., Califano C. Prolonged response to cyclosporin A in hypoplastic refractory anemia and correlation with *in vitro* studies// Haematologica. 2000. №85. P. 133-141. 27). Clark D.M., Lampert L.A. Apoptosis is a common histopathological finding in myelodysplasia: the correlate of ineffective hematopoiesis // Leuk Lymphoma, 1990, № 2,P.415-418. 28). Epperson D.E., Nakamura R., Sauntharajah Y. et al. Oligoclonal T-cell expansion in myelodysplastic syndrome: evidence for an autoimmune process // Leuk Res 2001 ;25 (12): 1075-83. 29). Fenaux P., Preudhomme C. Molecular abnormalities and clonality in myelodysplastic syndromes // Pathol Biol (Paris), 45(7):556-60 1997 Sep. 30). Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al. International Scoring System for the evaluating prognosis in the myelodysplastic syndromes // Blood.- 1997.-Vol. 89.-P. 2079-2088. 31). Hofmann W.K., Kalina U., Wagner S. et al. Characterization of defective megakaryocyte development in patients with

myelodysplastic syndromes // *ExpHematol* 1999; 27:395-400. 32). Hasle H. Myelodysplastic Syndromes in Childhood Classification, Epidemiology, and Treatment // *Leukemia and Lymphoma*, 1994, Vol. 13, pp. 11-26. 33). Hasle H., Niemeyer C.M., Chessells J.M. et al. A pediatric approach to the WTIO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases // *Leukemia* (2003) 17, 277-282. 34). Hellström-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G. et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life // *Br J Haematol* 2003; 120(6): 1037-46. 35). Hoftmann W.K., Kalina U., Wagner S. et al. Characterization of defective megakaryocyte development in patients with myelodysplastic syndromes // *Exp Hematol* 1999; 27:395-400. 36). Hopfer O., Komor M., Koehler I.S. et al. DNA methylation profiling of myelodysplastic syndrome hematopoietic progenitor cells during in vitro lineage-specific differentiation // *ExpHematol* 2007;35(5):712-23. 37). Jonveaux Ph. Mutation in the p53 gene in myelodysplastic syndromes. *Oncogene* 1991, №2, P. 2243-2248. 38). Labat-Moleur F., Guillermet Ch., Lorimier Ph. et al. TUNEL apoptotic cell detection in tissue sections: critical evaluation and improvement // *The Jour. Of Histochemistry and cytochemistry*, 1998, Vol. 46, №3, P. 327-334. 39). Lai J. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 17p deletion. An entity characterized by specific dysgranulopoiesis and a high incidence P53 mutations // *Leukemia*. 1995, №9, P. 370-375. 40). Lepelletier P., Grardel N., Emy O. et al. Fas/Apo-1 (CD95) expression in myelodysplastic syndromes // *Leuk. Lymphoma*, 1998, Vol. 30, №3-4, P. 307-312. 41). Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? *SeminOncol* 2002;29 (3 Suppl 8):45-54. 42). Luna-Fineman S., Shannon K.M., Lange B.J. Childhood monosomy 7: epidemiology, biology, and mechanistic implications // *Blood* 1995 Apr 15; 85(8): 1985-99. 43). Malcovati L., Germing U., Kuendgen A. et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes // *J ClinOncol* 2007;25(23):3503-10. 44). Maynadid M., Verret C., Moskvitchenko P. et al. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population // *Br J Cancer* 1996;74(2):288-90. 45). Niemeyer C., Hasle H. Management of myelodysplastic syndromes in children. 6th Meeting of the European Haematology Association Educational Book, 2001, 46). Nisse C., Lorthois C., Dorp V. et al. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case control study // *Leukemia* 1995. №9. P. 693 -702. 47). CCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Myelodysplastic Syndromes v 1.2012. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf. Accessed March 9, 2012. 48). Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes // *Blood* 2009;114(5):937-51. 49). Passmore S.J., Hann I.M., Stiller C.A. et al. Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system // *Blood* 1995 Apr 1;85(7): 1742-50. 50). Passweg J.R., Giagounidis A.A., Simcock M. et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care-SAKK 33/99. // *J ClinOncol* 2011 ;29(3):303-9. 51). Radlund A., Thiede T., Hansen S. et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population // *Eur J Haematol* 1995; 54 (3): 153-6. 52). Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs // *Blood* 2008; 112 (1):45-52. 53). Schanz J., Tilchler H., Solé F. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge // *J ClinOncol* 2012;30(8):820—9. 54). Sckeres M.A. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010 // *J NatlComprCancNetw* 2011;9 (1):57-63. 55). Sloan E.M. Hypocellular myelodysplasia // *HematolOncolClin North Am* 2009;23(2);347-60. 56). Steensma D.P., Tefferi A. Risk-based management of myelodysplastic syndrome // *Oncology (Williston Park)* 2007;21 (1):43—54. 57). Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health.