

Юнусова З.Д. **МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА С РАЛИЧНЫМИ АНЕМИЯМИ И ЛЕЧЕНИЕ**
НИИ Гематологии и переливания крови МЗ РУз

Миелодиспластический синдром (МДС) — группа гетерогенных клональных заболеваний, характеризующаяся наличием цитопении в периферической крови (ПК), дисплазии в костном мозге (КМ) и риском трансформации в острый лейкоз (ОЛ).

МДС сегодня является одной из самых сложных проблем гематологии и особенно у нас в республике. Лишь недавно лечение МДС вышло за рамки поддерживающей терапии, проводившейся с целью облегчения симптомов. МДС это патология старшей возрастной группы. 80 % случаев МДС приходится на лица старше 60 лет. МДС в детском возрасте встречается крайне редко. В европейских странах среди лиц 50-69 лет регистрируется 40 новых случаев МДС на 1 млн населения, а среди лиц 70 лет и старше 150 новых случаев на 1 млн населения. Заболеваемость МДС в РФ в среднем составляет 3-4 случая на 100 тыс. населения в год и увеличивается с возрастом.^{1,1} У нас в республике пока таких стат истических данных нет.

МДС подразделяется на первичный (идиопатический) тип — 80-90 % случаев и вторичный (вследствие предшествующей химиотерапии и др. факторов) — 10-20%.

Большинство (80 %) случаев МДС являются первичными — идиопатическими или *de novo* (лат. — вновь появившийся, новый). Вторичный МДС является значительно более неблагоприятным и резистентным к лечению типом МДС, обладающим заведомо более худшим прогнозом в сравнении с первичным МДС. 10-20% случаев МДС возникают вследствие предшествующей химиотерапии (ХТ) по поводу других новообразований. К препаратам, обладающим доказанной способностью повреждать геном с последующим развитием МДС, относятся алкилирующие агенты (циклофосфан), антрациклины (доксорубин), ингибиторы топоизомеразы — противоопухолевые агенты растительного происхождения (топостекан, иринотекан и др. иподофил-лотоксины (этопозид). К МДС также могут приводить радиотерапия и контакт с токсическими материалами.

Факторами риска в возникновении первичного МДС являются: радиация, курение, врожденные и наследственные заболевания, пожилой возраст, контакт с токсинами (бензин, органические растворители, пестициды). Факторами риска вторичного МДС предшествующая ХТ онкологического заболевания или трансплантация костного мозга (ТКМ). Прогноз заболевания в большинстве случаев неблагоприятный, 5-летняя выживаемость при МДС не превышает 60 %, при этом трансформация в острый лейкоз (ОЛ) приходится 30 % случаев.^{1,2,11,1}

Причины МДС до конца не известны. В основе

патогенеза МДС лежит воздействие повреждающих факторов на полипотентную стволовую клетку, приводящее к появлению в ней генетических аномалий, а также феномена гиперметилирование ДНК. Указанные нарушения приводят к нарушению продукции клеток миелоидного ростка и появлению миелобластов в КМ и периферической крови (ПК), вследствие чего появляются диспластические изменения в зрелых клетках и их функциональная недостаточность, приводящие к описанным клиническим проявлениям. Феномен гиперклеточности КМ на фоне периферической цитопении объясняется ускоренным апоптозом аномально пролиферирующих клеток КМ.

МДС отличает отсутствие типичной клинической картины. Симптоматику МДС составляют последствия дисмиелопоэза, т.е. цитопении: анемия, нейтропения и тромбоцитопения (анемия НЬ меньше ПО г/л, нейтрофилы меньше 1,800 на 1 микролитр крови; гематокрит меньше 36 % эритроцитов в общем объеме крови в организме; тромбоциты меньше 100,000 на 1 микролитр крови). Наиболее часто МДС манифестирует цитопениями, главным образом анемией. При этом необходимо дифференцировать МДС от железо- или В12- дефицитной анемии, постгеморрагической анемии, анемии при хронических заболеваниях и онкологии или связанной с хронической почечной недостаточностью, а также апластической анемией (АА), пароксизмальной ночной гемоглобинурией. У 10% пациентов имеются признаки инфекции, а у несколько меньшей доли пациентов болезнь проявляется кровотечениями. В связи с этим диагностика МДС базируется исключительно на лабораторно-инструментальных методах, из которых ключевыми являются полный клинический анализ ПК, некоторые биохимические исследования и морфологический анализ аспиратов и биоптатов КМ. Дифференциальная диагностика МДС также затруднена в силу множества состояний, имеющих общие с МДС клинико-лабораторные проявления. Для анализа изменений в ПК проводится полный, с подсчетом ретикулоцитов (ускоренный эритропоэз с макроцитозом в ответ на гемолиз и острую кровопотерю приводит к увеличению ретикулоцитов), тромбоцитов, лейкоцитов и клинического анализа крови. Типичными находками являются изменения формы клеток, патологические включения и уменьшение числа клеток одного или нескольких ростков кроветворения. Другим ключевым с точки зрения диагностики МДС оценки прогноза и выработки тактики лечения больных исследованием является морфологическое, иммуногистохимическое и цитогенетическое исследования ткани КМ. Исследование

костномозгового пунктата в этом отношении является несравненно более информативным, чем определение морфологического состава ПК. Используются два способа получения материала: 1) аспирационная биопсия костного мозга и 2) трепанобиопсия из гребня подвздошной кости. При цитологическом исследовании КМ (миелограмма) можно оценить наличие дисплазии миелоидного ростка. При морфологическом исследовании отмечается дизэритропоз, дисгранулопоз, дисмегакариопоз. Гистологическое исследование КМ (трепанобиопсия) позволяет оценить архитектуру КМ, диффузный или очаговый характер изменений в нём, изучить соотношение кроветворной и жировой ткани, выявить атипичные клетки ит. п. Аспирация КМ при стеральной пункции так или иначе нарушает структуру КМ и не исключает приравнивание к пунктату ПК. В связи с этим выполнение трепанобиопсии обязательно для подтверждения диагноза МДС. Биохимические исследования обмена железа, содержания витамина В12 и фолиевой кислоты, иммунологические пробы призваны помочь провести дифференциальную диагностику с анемиями иного генеза, с учётом того, что у 80 % пациентов с МДС отмечается анемия. МДС следует дифференцировать с другими онкогематологическими заболеваниями, включая острые и хронические лейкозы, а также лимфопролиферативные заболевания. Часть изменений, свойственных МДС (в частности, моноцитоз, цитопенические нарушения), могут отмечаться при некоторых инфекционных процессах. При отравлении тяжёлыми металлами могут отмечаться изменения эритроцитарного ростка, сходные с таковыми при сидеробластных анемиях. У пациентов с наследственными цитопениями рекомендуется проведение дополнительного генетического исследования, которое поможет выявить анемию Фанкони и врождённый дискератоз. Цитогенетические нарушения при МДС представляют собой повторяющиеся хромосомные аномалии. При диагностике хромосомные аномалии обнаруживаются у 40- 70% пациентов с первичным МДС и у 95 % пациентов МДС которых связан с терапией (вторичный). К наиболее часто встречающимся при МДС цитогенетическим аномалиям относятся del(5q), -7 и +8.¹¹ Минимальные диагностические критерии МДС включают обязательные диагностические условия (по NCCN, 2009)⁶¹ — стабильная цитопения не менее 6 месяцев, (за исключением случаев, когда цитопения сопровождается специфическим кариотипом или дисплазией 2-х ростков кроветворения (в этих случаях длительность стабильной цитопении должна составлять не менее 2-х месяцев), исключением других заболеваний, которые могут стать причиной развития дисплазии или/и цитопении. В дополнение к этим двум диагностическим условиям для установления диагноза МДС необходимо соответствие хотя бы одному из трёх основных

критериев: дисплазия (> 10 % клеток одного или более из трёх основных ростков кроветворения в КМ), содержание бластов в КМ от 5-19%, специфический кариотип, например деления (5q), деления (20q), +8 или -7/делеция (7q).

Кроме того, для диагностики МДС используются дополнительные критерии, в том числе результаты проточной флуориметрии, гистологического, иммуногистохимического исследования КМ, выявления молекулярных маркеров. Морфологическое исследование биоптатов, полученных путём билатеральной трепанобиопсии, является полезным, помимо верификации диагноза самого МДС, с точки зрения дифференциальной диагностики с лимфопролиферативными и другими миелолипролиферативными заболеваниями^{61 [71]}

Дифференциальная диагностика проводится с мегалобластными анемиями (заболевания, характеризующиеся изменениями морфологии клеток КМ вследствие нарушения синтеза ДНК. Более 90% — В-12 и фолиево-дефицитные анемии). После начала терапии витамином В-12 или фолиевой кислотой в анализе крови выявляется ретикулярный криз на 5-7 сутки и повышение показателей красной крови, что нехарактерно для больных РА. Изменения кариотипа клеток КМ не встречаются при мегалобластных анемиях. Апластическая анемия (АА) может быть врождённой, приобретённой и идиопатической. Врождённая АА — анемия Фанкони сочетается с другими генетическими аномалиями (кожная пигментация, гипоплазия почек, микроцефалия), приобретённая связана с действием химических и физических агентов, инфекциями, нарушениями обмена веществ. Для АА не характерны изменение кариотипа, гиперклеточный КМ. Анемии при хроническом активном гепатите характерно выявление маркеров вирусных инфекций, гепатоспленомегалия, клиническая картина хронического гепатита, изменения биохимических показателей крови (билирубина, функции печени).

Классификации франко-американско-британской (ФАБ) группой была начата в 1976 году и позже, в 1982 году, она приняла свой окончательный вид. В основе классификации лежит ключевой для МДС синдром — рефрактерная, то есть устойчивая к лечению препаратами витамина В12 и фолиевой кислоты анемия. Четыре типа РА являются последовательными стадиями, с нарастанием тяжести МДС, что имеет своё отражение в прогнозе выживаемости. В этой связи появление в КМ бластов резко меняет прогноз выживаемости в худшую сторону. ФАБ классификация позволяет отнести пациента к той или иной группе МДС в зависимости от морфологических показателей. Группа МДС включает пять заболеваний: рефрактерную анемию, рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами, рефрактерную анемию с избыточным количеством бластов, рефрактерную анемию с избы-

точным количеством бластов на стадии трансформации и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ). Согласно ФАБ номенклатуре пациентам, у которых содержание бластов в КМ превышает 30 %, устанавливается диагноз острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). В данной классификации хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) относится к группе МДС, несмотря на то, что это заболевание часто характеризуется признаками миелопролиферативного расстройства.

В 2002 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила новую классификацию МДС М9][Ю] и в 2008 году были сделаны предложения по её пересмотру.^{[111][12]} Подгруппы, выделяемые в классификации ВОЗ включают: рефрактерную анемию (РА) и рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами (РАКС), рефрактерную цитопению с множественной дисплазией, рефрактерную анемию с избыточным количеством бластов (РАИБ)-1 (содержание бластов в КМ составляет менее 10%), РАИБ-2 (содержание бластов в КМ превышает 10%), синдром деления 5q и МДС неклассифицированный (с наличием или отсутствием кольцевых сидеробластов). Пациенты, ранее классифицировавшиеся как страдающие ХММЛ, относятся к группе МДС/МПЗ. Синдром деления 5q, выделяемый в классификации ВОЗ в отдельную подгруппу, характеризуется изолированной делецией 5q^{[13][14]} и содержанием бластов в КМ меньше 5%, часто в сочетании с тромбоцитозом. ВОЗ предложила исключить РАИБ на стадии трансформации из группы МДС (диагноз ОМЛ устанавливается, если содержание бластов в КМ превышает 20 %, тогда как ранее для установления этого диагноза содержание бластов должно было превышать 30 %). Однако МДС отличаются от вновь диагностированного ОМЛ не только содержанием бластов, но и течением заболевания, обусловленным определёнными биологическими свойствами. Кроме того, эти группы заболеваний обычно отличаются и по частоте терапевтических ответов.

Шкала IPSS (International Scoring Prognostic System— Международная шкала оценки прогноза) была разработана в 1997 году с целью дать специалистам, помимо классификации, практический инструмент по оценке прогноза и выбора тактики лечения для пациентов с впервые установленным диагнозом МДС (то есть не подходит для прогноза уже леченных пациентов с МДС). Вторичный МДС оценивается как изначально неблагоприятный, автоматически попадающий в категорию наиболее высокого риска согласно IPSS. Тремя факторами, которые учитывает IPSS для оценки прогноза, являются количество бластов, категория цитогенетического риска и количество поражённых цитопенией линий. Категория промежуточного -2 риска также складывается из выраженного цитопенического синдрома и высокого, в пределах 10-20% бластога To, что в категории низкого риска медиана общей выживаемости ниже срока перехода в

ОМЛ, объясняется меньшим сроком жизни больных с МДС, что отражает последствия осложнений цитопенического синдрома.¹¹³

Не все пациенты с МДС нуждаются в терапии. Пациенты без анемического, геморрагического синдрома, инфекционных осложнений могут наблюдаться и не получать лечения (тактика «watch and wait»). Выбор терапевтической тактики во многом определяется возрастом пациента, соматическим статусом, степенью риска по шкале IPSS, WPSS, наличием совместимого донора. Можно выделить следующие направления терапии МДС: 1. Сопроводительная терапия включает в себя переливание различных гемоконпонентов (эритроцитарной массы, тромбоконцентрата), терапию эритропоэтином¹⁶¹. У нас в республике разрешен к применению препарат Репретин - Эпоэтин альфа, форма выпуска 2000 МЕ, 4000 МЕ во флаконах. В онкогематологии применение препарата используется по следующим рекомендациям: пороговая величина для начала терапии - Htx 110 г/л. Стартовая доза 150 ЕД/кг или 10 000 ЕД в/в три раза в неделю, или 40000 ЕД 1 раз в неделю п/к. При подъеме гемоглобина за 4 недели более чем на 10 г/л - продолжать в той же дозе. При отсутствии такого подъема - 300 ЕД/кг или 20 000 ЕД в/в три раза в неделю, или 60000 ЕД 1 раз в неделю п/к. При подъеме гемоглобина более чем на 10 г/л за 2 недели - снижение дозы на 25%. Целевой уровень гемоглобина - > 120 г/л. Также при вторичных анемиях у пациентов после химио- и радиотерапии опухолей можно использовать препарат репретин . Начальная доза составляет 150 МЕ/кг. При отсутствии ответа возможно увеличение дозы до 300 МЕ/кг через 8 недель от начала лечения тромбопоэтином.¹⁶¹ Подкожное назначение эпоэтина-альфа раз в неделю обеспечивает идентичный гемопоэтический ответ с внутривенным назначением три раза в неделю.¹¹⁷¹ У больных часто получающих гемотрансфузии развивается перегрузка организма железом. Железо обладает токсическим действием на различные ткани и органы, в первую очередь сердце, печень, поэтому такие пациенты должны получать препараты, связывающие железо—хелаторы (десферал, эксиджад). 2. Иммуносупрессивная терапия наиболее эффективна у пациентов с гипоклеточным КМ, . нормальным кариотипом и наличием HLA-DR15.

Леналидомид, обладающий иммуномодулирующими антиангиогенным действием, показал свою эффективность у трети пациентов с рефрактерной анемией (согласно критериям ВОЗ) и низким риском (по IPSS), а также у больных с 5q- синдромом. Эффективность лечения в данном случае весьма высока; 95% больных достигают цитогенетической ремиссии. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от совместимых доноров является методом выбора у пациентов с МДС.¹⁰¹¹¹¹¹ Пациентам с МДС моложе 65 лет, с хорошим соматическим стазу-

сом, при наличии HLA-совместимого донора показано проведение аллогенной ТКМ, так как трансплантация является потенциально радикальным методом лечения. Для лечения пациентов с МДС и ОМЛ проводится монокимиотерапия малыми дозами цитарабина, которым не подходит терапия методом ТКМ или применение интенсивной ХТ. Мнения исследователей относительно целесообразности использования низкоинтенсивной терапии расходятся. Bowen D¹¹⁵⁾ считает, что нет оснований рекомендовать её рутинное использование при МДС: было выполнено 3 рандомизированных крупных исследования -141 пациента, которые показали, что применение низких доз цитарабина не увеличивает продолжительность жизни пациентов с МДС.¹¹²¹ Вместе с тем, в более позднем исследовании у пациентов с ОМЛ и МДС высокого риска¹¹⁴¹ было показано, что у больных продолжительность жизни, у которых применялся LDAC более, чем в 1 цикле, выше, чем при поддерживающей терапии. Таким образом, необходимость в низкоинтенсивной терапии с доказанной эффективностью и лучшей переносимостью, чем LDAC, которая будет способствовать увеличению выживаемости пациентов с МДС высокого риска, остаётся актуальной. Высокодозная ХТ используется у больных с РАИБ с гипер- и нормоклеточным костным, при трансформации в ОМЛ. Пятилетняя выживаемость составляет около 18%. 4. Гипометилирующие препараты. Новые многообещающие терапевтические подходы, широко обсуждающиеся в по

2. Corey SJ, Minden MD, Barber DL et al. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Cancer. Nature reviews.* 2007. V.7; 118—129

следнее время, по поводу которых проводятся многочисленные клинические исследования, возникли в результате глубокого изучения биологии МДС. Среди них следует отметить ингибиторы метилирования ДНК (5-азациитидин, децитабин) и иммуномодулятор — леналидомид. 5-азациитидин обладает двойным механизмом действия. Он встраивается не только в молекулу ДНК, но и в молекулу РНК. В процессе метилирования ДНК гипометилирующие агенты ковалентно связываются с ДНК-метилтрансферазой, что приводит к гемопэтических клеток-предшественников и нормальное кроветворение. Азацитидин, встраиваясь в РНК молекулу, тем самым понижает её количество в клетках, что приводит к цитостатическому эффекту вне зависимости от клеточной фазы. На основании результатов исследования 3 фазы AZA-001 (5-азациитидин) — международное название в мультицентровых, контролируемых в параллельных группах, в котором пациенты МДС высокого риска с ОМЛ (ВОЗ критерии) сравнивались со стандартным лечением (сопроводительная терапия, интенсивная ХТ, низкие дозы цитарабина). Было показано, что, азацитидин в 2,5 раза увеличивает общую выживаемость. Для лечения этих больных азацитидин был зарегистрирован, в том числе и в РФ, в Узбекистане этот препарат не зарегистрирован. Таким образом, назрела необходимость, для улучшения качества жизни больных с МДС улучшить диагностику и лечение данного заболевания.

Литература

1. Гематология /Под редак. О. А. Рукавицына. СПб.: 2007. С. 193—226.
2. Corey SJ, Minden MD, Barber DL et al. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Cancer. Nature reviews.* 2007. V.7; 118—129
3. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, Philip P. (1995) Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood.* 86(9): 3542-3552.
4. Greenberg P.L. Apoptosis and its role in the in the myelodysplastic syndromes; implications for disease natural history and treatment. *Leuk res,* 1998; 22:1123—1136
5. Onley HJ, Le Beau .MM. Cytogenetic Diagnosis of Myelodysplastic syndromes, in book H.J.Deeg,D.T. Bowen, S.D.Gore, T.Haferlach, m.M.Le Beau and C.Niemeyr. *Hematologic Malignancies: Myelodysplastic syndromes// Springer Berlin Heidelberg.* 2006, P.55-79
6. «NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Myelodysplastic syndromes. V. 1.2009».
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Gallon DA, et al. (1982) Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br.J Haematol.* 51(2): 189—199.
8. Brunning R, Bennett J, Flandrin G et al. Myelodysplastic Syndromes. In: Jaffe E, Harris N, Stein H et al, eds. *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC Press 2001;61-73.
9. Harris N, Jaffe E, Diebold J et al. WHO Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849.
10. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302.
11. Bruning RD, Orazi A., Germing U. Et al., 2008. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Chapter 5, pp 88-107.
12. Hollstrom Lindberg E., Cazzola M. The role of JAK2 mutations in RARS and other MDS. 2008. *Hematology,* 52-59.
13. Greenberg PL, Baer M, Bennett J et al. NCCN Practice Guidelines for Myelodysplastic Syndromes, Version 1, 2001, In "The Complete Library of NCCN Guidelines [CD-ROM], "Rockledge, PA.
14. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000;96:3671-3674. 15. Bowen D. Is traditional low dose chemotherapy (cytarabine/melphalan) still an option? *Leukemia Research,* Volume 31, Supplement 1, May 2007, Page S19.
16. National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines in oncology . *Cancer and treatment -related anemia: v.2.2006*
17. Cheung W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa once weekly and three times weekly. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57:411-418.