

Раздел II

**МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ
СИНДРОМЫ И
АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ**



**А. В. Кошно, Е. Н. Паровичникова,
Е. А. Михайлова, В. Г. Савченко**

**Алгоритмы обследования
и лечения больных
с различными формами
миелодиспластических
синдромов**

Руководитель протокола

В. Г. Савченко

Координаторы

А. В. Кохно
тел. +7 (495) 612-4592
alina@blood.ru

Е. Н. Паровичникова
тел. +7 (495) 612-4313
elenap@blood.ru

Е. А. Михайлова
тел. +7 (495) 613-2690
mea@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Дифференциальная диагностика цитопенических синдромов исключительно сложна, но вместе с тем очевидно, что без установления прецизионного диагноза и понимания хотя бы некоторых механизмов патогенеза невозможен и выбор адекватной терапии.

В 1982 г. на основании анализа морфологических особенностей кроветворения, наличия или отсутствия бластных клеток и течения болезни была выделена группа заболеваний — миелодиспластические синдромы (МДС), объединенных такими общими признаками, как цитопенический синдром, наличие дисмиелопоэза и высокая частота трансформации в острый лейкоз ($\approx 30\%$). Основным симптомом при этих заболеваниях является анемия, рефрактерная к стандартной терапии препаратами железа, фолиевой кислотой и витамином B_{12} . Позднее, в 2000 г., Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была пересмотрена ранее созданная классификация FAB миелодиспластических синдромов с учетом особенностей патогенеза, клинической картины и ответа на терапию и выделены восемь клинических форм.

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов у больных МДС чаще всего выявляют нормо- или гиперклеточный костный мозг и только в 10—15% случаев обнаруживается гипоплазия кроветворной ткани.

МДС — клональное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неэффективным гемопоэзом, в основе которого лежит ускорение запрограммированной клеточной гибели — апоптоза [1]. У больных МДС также отмечаются повышение пролиферативной активности клеток костного мозга, изменение микроокружения, усиление ангиогенеза и активация Т-лимфоцитов $CD8^+$. Как и при всех онкологических заболеваниях, в патогенезе миелодисплазии важную роль играет гиперметилирование ДНК в опухолевых клетках. Однако определить ведущий механизм в развитии МДС очень сложно, и поэтому терапевтические подходы в этой группе больных столь разнообразны.

При выборе терапии учитываются многие параметры: возраст пациента, вариант заболевания, наличие хромосомных аномалий, гистологические особенности кроветворения, длительность болезни, соматический статус и наличие HLA-совместимого донора.

Попытки унифицировать подходы к терапии МДС способствовали созданию в 1997 г. шкалы IPSS (International Prognostic Scoring System), предназначенной для оценки предполагаемой продолжительности жизни больных и вероятности трансформации в острый лейкоз (табл. 1) [2]. Были выделены три значимых параметра: цитопенический синдром, количество бластных клеток в костном мозге и особенности кариотипа.

На основании принадлежности к группам риска в клиниках Европы и США определяют терапевтическую тактику.

В 2005 г. была предложена еще одна шкала оценки продолжительности жизни больных МДС — WPSS (WHO classification-based Prognostic Scoring System), где учитывались вышеперечисленные факторы, но уже в

Таблица 1. 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 цитопении ^b	0/1	2/3			

^a Цитогенетика:

- хороший кариотип — норма, 5q-, -Y, 20q-;
- плохой кариотип — любые изменения 7-й хромосомы, комплексные (3 и более) aberrации;
- промежуточный кариотип — другие изменения.

^b Выраженность цитопении: количество нейтрофилов < $1,8 \times 10^3$ /л, число тромбоцитов < 100×10^3 /л, уровень гемоглобина < 100 г/л.

Группы риска и медиана предполагаемой продолжительности жизни:

- 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 — $\geq 2,5$ балла; 5 месяцев.

соответствии с принятой классификацией ВОЗ и выраженностью зависимости от гемотрансфузий. На основании этой шкалы выделено пять групп риска; продолжительность жизни у больных с высокой трансфузионной нагрузкой — меньше [3]. Прогностически неблагоприятным признаком является также повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [4]. Данные прогностические системы, к сожалению, не отражают значимость гистоморфологических особенностей кроветворной ткани, а также совокупность всех параметров заболевания.

Диагноз МДС — диагноз исключения, особенно в случаях без увеличения процента бластных клеток. Проведение дифференциальной диагностики МДС с другими заболеваниями, протекающими с миелодисплазией, требует более полного и тщательного обследования пациента. Тактику терапии можно определить после динамического наблюдения и повторных обследований.

Ввиду гетерогенности группы заболеваний МДС подходы к терапии многообразны. В настоящее время можно выделить несколько терапевтических направлений:

I. Адекватная сопроводительная терапия.

1. Заместительная терапия компонентами крови.
2. Хелаторная терапия.
3. Антимикробная терапия.

II. Специальная терапия.

A. Высокодозная химиотерапия.

1. Трансплантация аллогенного костного мозга (ТКМ) либо стволовых кроветворных клеток (ТСКК) крови от родственного или неродственного донора.

2. Интенсивная полихимиотерапия.
- Б. Эпигенетическая терапия.
- В. Неинтенсивная химиотерапия.
- Г. Антиапоптотическая терапия.
 1. Противовоспалительная терапия.
 2. Дифференцирующие агенты.
 3. Гемопоэтические ростовые факторы.
- Д. Иммуносупрессивная терапия.
- Е. Иммуномодулирующая и антиангиогенная терапия.

На протяжении болезни у одного пациента могут применяться иммуносупрессивная, эпигенетическая, цитостатическая и, конечно же, сопроводительная терапия. Адекватная сопроводительная терапия имеет большое значение. В 80—90% случаев у больных выявляется анемия, а у 75—90% из них развивается зависимость от трансфузий донорских эритроцитов. Трансфузионная терапия помимо высокой вероятности инфицирования трансмиссивными инфекциями (вирусные гепатиты, ЦМВ, ВЭБ) и аллосенсибилизации сопряжена с развитием вторичного гемохроматоза. Железо, поступающее в организм вследствие трансфузий, накапливается преимущественно в печени, селезенке, сердце, органах эндокринной системы и коже. Фиброз портальных трактов развивается в течение 2 лет от начала трансфузионной терапии [5], поражение сердца — аритмии и хроническая сердечная недостаточность — после 75 трансфузий донорских эритроцитов [6, 7], поражение одного из органов эндокринной системы — при уровне ферритина выше 3600 нг/л [8].

Поскольку число больных, которым проводится только заместительная терапия эритроцитами, велико, равно как и число больных, которым до момента достижения положительного ответа на терапию необходима коррекция анемии, стало очевидным, что необходимо проведение хелаторной терапии. Было показано, что у больных, которым проводится хелаторная терапия, медиана выживаемости увеличивается до 160 месяцев (по сравнению с 40 месяцами в ее отсутствие) [9]. Хелаторная терапия способствует также повышению показателей периферической крови и снижению зависимости от гемотрансфузий [10]. Поэтому в настоящее время сопроводительная терапия включает в себя не только трансфузии компонентов крови, но и обязательно хелаторную терапию.

Как было сказано выше, основная проблема больных МДС, которая требует повышенного внимания, — это анемия. Одним из методов ее коррекции является терапия препаратами эритропоэтина (ЭПО). Концентрации эндогенного эритропоэтина (эЭПО) в сыворотке у больных рефрактерными анемиями широко варьируют. Выявлена обратная корреляция между уровнем эндогенного ЭПО и тяжестью анемии [11]. Использование ЭПО у больных рефрактерными анемиями с заведомо высоким уровнем эЭПО предполагает, что очень высокие, искусственно созданные концентрации ЭПО смогут улучшить дифференцировку и созревание эритроидных предшественников.

Терапия ЭПО в общей группе больных МДС эффективна лишь в

15—30% случаев, однако ее эффективность возрастает до 40—70%, если ЭПО используется по показаниям [12—14]. Были определены следующие параметры, которые позволяют прогнозировать эффективность ЭПО: уровень эндогенного ЭПО ниже 500 ед/мл для больных рефрактерными анемиями с кольцевыми сидеробластами (РАКС) и ниже 200 ед/мл для всех остальных, трансфузии донорских эритроцитов менее 2 доз в месяц и процент бластных клеток в костном мозге менее 5%.

В литературе приведены факты, свидетельствующие о синергическом действии ЭПО и Г-КСФ. Сочетанная терапия ЭПО и Г-КСФ эффективна в 40% случаев, чаще — у пациентов с РАКС (52%) [15, 16]. У больных, у которых терапия ЭПО оказалась эффективной, вероятность трансформации в острый лейкоз была достоверно ниже, чем у пациентов без ответа на ЭПО, а общая продолжительность жизни — достоверно выше: 53 месяца против 23 ($P = 0,009$) [17].

В многочисленных исследованиях анализировались различные режимы введения препаратов ЭПО (эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбэпоэтин альфа), а также продолжительность терапии [18—20]. Итогами исследований стало обновление рекомендаций Американской ассоциации гематологов и онкологов от 2007 г. по использованию препаратов ЭПО у онкологических пациентов [21]. В ноябре 2007 г. состоялось совещание экспертного совета ведущих российских специалистов по использованию эритропоэстимулирующих препаратов в онкологии, резолюция которого опубликована в журнале «Клиническая онкогематология» [22]. Эти рекомендации и представлены ниже.

Использование препаратов ЭПО рекомендовано пациентам МДС, у которых:

- уровень гемоглобина < 100 г/л;
- уровень эндогенного ЭПО ниже 200 ед/мл (возможно при уровне ниже 500 ед/мл);
- низкая или промежуточная 1 группа риска по IPSS;
- частота трансфузий не превышает 2 раз в месяц.

Данные рекомендации даны с учетом наибольшей вероятности ответа на терапию ЭПО, однако применение этих препаратов в качестве сопроводительной терапии у больных МДС может быть расширено.

В связи с усиленным апоптозом костномозговых элементов, а также возможным вовлечением в патогенез МДС иммунокомпетентных клеток в терапии этих заболеваний нашел применение циклоспорин — препарат, обладающий иммуносупрессивным эффектом и ингибирующим влиянием на апоптоз [23], а также оказывающий стимулирующее действие на пролиферативную активность клеток костного мозга [24, 25]. Эффективность терапии циклоспорином у больных МДС составляет 53—83% [26, 27].

Исследование эффективности применения циклоспорина у больных МДС позволило выделить группу пациентов, у которых иммуносупрессия наиболее оправдана, независимо от предшествующей терапии. К ним относятся больные рефрактерными анемиями и цитопениями без увеличения процента бластных клеток в костном мозге и без изменений

кариотипа, с гипоплазией кроветворной ткани и поликлональными лимфоидными скоплениями в костном мозге.

Эффективность применения малых доз цитостатических препаратов у больных МДС составляет в среднем 30%. По данным ГНЦ, эффективность терапии малыми дозами цитарабина у больных рефрактерными анемиями с избытком бластных клеток (острый малопрцентный лейкоз) составляет 48%. Применение курсов полихимиотерапии (7 + 3 с идарубицином или митоксантроном, цитарабин + топотекан, FLAG) позволяет повысить частоту полных ремиссий до 50—70%, однако их продолжительность остается короткой. В связи с этим агрессивная химиотерапия рассматривается лишь как подготовительный этап для проведения аллогенной трансплантации костного мозга — у тех больных, кому она может быть выполнена [28—30].

Наиболее эффективным методом лечения МДС, позволяющим 30% больных пережить пятилетний рубеж без рецидива болезни, принято считать трансплантацию аллогенного костного мозга. Однако возраст больных и отсутствие HLA-совместимого донора ограничивают возможности применения данного вида лечения.

Таким образом, МДС — это гетерогенная группа клональных заболеваний системы кроветворения. В 30% случаев происходит трансформация заболевания в острый лейкоз. Неоднородность цитологических, гистологических и цитогенетических проявлений рефрактерных анемий диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики со многими гематологическими и негематологическими заболеваниями и, в отличие от острых лейкозов, — необходимость индивидуального подхода к выбору терапии. Определение факторов, предрасполагающих к достижению оптимальных результатов на фоне той или иной терапии, позволит унифицировать подходы к лечению больных МДС.

1. Протокол обследования больных МДС

Список необходимых исследований

1. Общий анализ периферической крови с подсчетом количества тромбоцитов и ретикулоцитов.
2. Пункция костного мозга:
 - морфологическое исследование костного мозга;
 - стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;
 - FISH (5q-, -7, +8 и т. д.);
 - цитохимическое исследование эритрокариоцитов костного мозга (выявление «кольцевых» сидеробластов, ШИК-реакция в эритрокариоцитах).
3. Билатеральная трепанобиопсия передних или задних остей подвздошных костей; при интерстициальной или нодулярной лимфоидной инфильтрации выполняется иммуногистохимическое исследование для исключения лимфопролиферативного заболевания, иммуно-

- гистохимическое исследование для определения количества клеток красного ряда (гликофорин-положительные клетки), иммуногистохимическое исследование на наличие вирусов гепатитов, вируса Эпштейна—Барр, цитомегаловируса, вируса простого герпеса.
4. Иммунофенотипирование клеток костного мозга методом проточной цитофлюориметрии.
 5. Феррокинетика: ферритин сыворотки, ферритин гемолизата, железо сыворотки, общая железосвязывающая способность, латентная железосвязывающая способность, насыщение трансферрина железом, трансферриновые рецепторы, гепсидин.
 6. Выявление патологии эритрона (гемоглинопатии, проба Хэма, сахарозная проба).
 7. Иммунофенотипирование клеток периферической крови методом проточной цитофлюориметрии на наличие GlyA/CD55⁻/CD59⁻, FLAER/CD24/CD14.
 8. Определение уровней витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке и в эритроцитах.
 9. Определение уровня эндогенного эритропоэтина.
 10. Биохимический анализ крови: общий белок, альбумины, глобулины, мочевины, креатинин, билирубин, β-липопротеиды, холестерин, калий, натрий, кальций, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, глюкоза.
 11. Коагулограмма и агрегация тромбоцитов.
 12. Прямая и непрямая пробы Кумбса.
 13. Антитромбоцитарные и антилейкоцитарные антитела.
 14. Иммунохимическое исследование крови и мочи.
 15. Маркеры вирусных гепатитов В и С (в том числе методом ПЦР), сифилиса, ВИЧ-инфекции.
 16. Определение содержания меди, церулоплазмينا и цинка в сыворотке.
 17. Определение маркеров системных заболеваний соединительной ткани (антинуклеарный фактор, антитела к нативной ДНК, ревматоидный фактор, антистрептолизин О).
 18. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь), лимфатических узлов, почек, щитовидной железы, у мужчин — предстательной железы, у женщин — органов малого таза.
 19. Эхокардиография.
 20. Рентгенография грудной клетки.
 21. Общий анализ мочи с определением гемосидерина.
 22. При моноцитозе $> 1,0 \times 10^9 / \text{л}$ — определение уровня лизоцима в крови и моче.
 23. Эзофагофиброгастроскопия и рентгеноскопическое исследование желудка.
 24. Исследование крови на наличие антител классов IgM и IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, исследование крови на присутствие цитомегаловируса в клетках крови и в культуре фибробластов. Возможна идентификация вируса Эпштейна—Барр и цитомегалови-

- руса в клетках костного мозга с помощью ПЦР и иммуногистохимического исследования трепанобиоптата.
25. Компьютерная томография (КТ) брюшной полости и грудной клетки.
 26. Колоноскопия.
 27. Определение мутаций в генах гемохроматоза.
 28. Определение маркеров тромбофилии.
 29. Определение мутаций в гене тирозинкиназы *Jak2* и генов *PDJFRa/b*.

2. Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с мегалобластными анемиями, апластической анемией, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, аутоиммунной гемолитической анемией с синдромом Фишера—Эванса, острым эритромиелозом, хроническим активным гепатитом, системной красной волчанкой, эритропоэтической формой сидеробластной анемии, лимфопролиферативными заболеваниями, аутоиммунными тиреоидитами, милиарным туберкулезом, малярией, лейшманиозом, дефицитом меди и избытком цинка, свинцовой интоксикацией. У пожилых больных необходимо исключить вторичный характер изменений, в первую очередь — на фоне опухолевого процесса, в частности рака предстательной железы, рака щитовидной железы и др. (объем обследования в таких случаях определяется состоянием пациента).

Мегалобластные анемии

Эти заболевания характеризуются изменениями морфологии клеток костного мозга и других быстро делящихся клеток вследствие нарушения синтеза ДНК. Более 90% мегалобластных анемий составляют V_{12} - и фолиеводефицитные.

Дефицит фолиевой кислоты развивается в течение нескольких месяцев и наиболее часто встречается у лиц, злоупотребляющих алкоголем, больных гемолитическими анемиями, беременных, у людей, принимающих противосудорожные препараты или триметоприм/сульфаметоксазол, а также у женщин на фоне приема пероральных контрацептивов.

Дефицит витамина V_{12} развивается в течение нескольких лет. К нему приводят резекция желудка, кишечный дисбактериоз, воспаление или резекция толстой кишки, кишечные гельминты, гастрит типа А с антителами против фактора Касла.

Клинические проявления V_{12} -дефицитной анемии: анемический синдром, желтуха, неврологическая симптоматика, глоссит.

Лабораторные данные:

- гиперхромная анемия, которая часто сопровождается тромбо- и/или лейкопенией, анизопойкилоцитоз;
- в миелограмме — дисплазия кроветворения; для красного ряда характерен мегалобластоз, могут встречаться «кольцевые» формы сидероб-

ластов, для гранулоцитопоеза — гигантские метамиелоциты и палочкоядерные нейтрофилы;

- в биохимическом анализе крови — повышение уровней ЛДГ и билирубина сыворотки за счет непрямой фракции;
- спленомегалия;
- после начала терапии витамином В₁₂ или фолиевой кислотой в анализе крови выявляются ретикулоцитарный криз (на 5—7-е сутки) и повышение показателей красной крови, что нехарактерно для больных рефрактерными анемиями;
- антитела к фактору Касла;
- изменения кариотипа клеток костного мозга при мегалобластных анемиях не встречаются.

Апластическая анемия

Проводится дифференциальный диагноз между апластической анемией и рефрактерными анемиями, протекающими с аплазией кроветворной ткани.

Для обоих патологических состояний характерны панцитопения и связанные с ней инфекционные и геморрагические осложнения, однако при апластической анемии, по данным гистологического исследования, наблюдается более выраженная аплазия кроветворения. При апластической анемии могут встречаться признаки неэффективного эритропоеза, однако в других ростках элементы дисплазии отсутствуют.

Для апластической анемии нехарактерны:

- изменение кариотипа;
- ретикулиновый фиброз (по данным трепанобиопсии);
- гепатоспленомегалия (по данным УЗИ).

Диагностическим критерием может служить активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах периферической крови, так как у больных рефрактерными анемиями она ниже нормы, а у больных апластической анемией выше нормы.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы—Микели)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — приобретенная форма гемолитической анемии, обусловленная появлением клона чувствительных эритроцитов и протекающая с признаками внутрисосудистого гемолиза, при котором наблюдаются гемоглобинурия, гемосидеринурия, повышение уровня свободного гемоглобина плазмы.

При пароксизмальной ночной гемоглобинурии выявляются:

- нормохромная анемия в период кризов (в период ремиссии уровень гемоглобина может быть нормальным);
- при больших потерях железа в виде гемосидерина и выраженной гемоглобинурии анемия носит гипохромный характер;
- ретикулоцитоз;

- в миелограмме — признаки раздражения красного ростка;
- при гистологическом исследовании — переходящая гипоплазия костного мозга или гиперклеточный костный мозг с гиперплазией красного ростка;
- уровень сывороточного железа нормальный или, при постоянном внутрисосудистом гемолизе, сниженный.
Отличительные признаки:
- гипербилирубинемия за счет непрямой фракции;
- положительные проба Хэма и сахарозная проба, повышение уровня свободного гемоглобина плазмы;
- выявление клона эритроцитов CD55⁻/CD59⁻, нейтрофилов FLAER⁺/CD24⁺ и моноцитов CD14⁺;
- гемосидеринурия, гемоглобинурия в анализе мочи;
- повышение уровня комплемента;
- тромботические осложнения, связанные с внутрисосудистым гемолизом и стимуляцией факторов свертывания.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с синдромом Фишера—Эванса

Может быть проявлением другого заболевания (лимфопролиферативные заболевания, гемобластозы, системная красная волчанка, хронический активный гепатит, неспецифический язвенный колит, ревматоидный полиартрит) или развиться после перенесенной острой инфекции (грипп, ангина).

При данном заболевании отмечаются анемия, сопровождающаяся тромбоцитопенией и/или лейкопенией, и гиперплазия эритроидного ростка в миелограмме.

Признаки, свидетельствующие о повышенном гемолизе:

- гипербилирубинемия;
- гиперуробилиногенурия;
- ретикулоцитоз;
- антитела к эритроцитам (положительная прямая проба Кумбса) и тромбоцитам указывают на аутоиммунный характер изменений.

Спленомегалия не является дифференциальным критерием.

Ответ на глюкокортикоиды свидетельствует об иммунном генезе заболевания.

Острый эритромиелоз (острый эритробластный лейкоз)

Острый эритромиелоз составляет 4—5% от числа первичных острых нелимфобластных лейкозов и 10—20% от вторичных острых нелимфобластных лейкозов. Наиболее трудно дифференцировать данный вариант острого лейкоза от РАИБ.

Диагноз устанавливается на основании следующих критериев:

- если процент ядросодержащих клеток красного ряда не превышает 50, то процент бластных клеток рассчитывается от общего числа всех ядросодержащих элементов костного мозга;

- если процент ядросодержащих клеток красного ряда равен 50 и более и процент миелобластов равен 20 и более;
- если процент миелобластов менее 20, то их процентное содержание рассчитывается от числа всех ядросодержащих незэритроидных клеток и при их доле более 20% устанавливается острый эритромиелоз (тот же диагноз устанавливается, если в периферической крови более 20% бластов, а в костном мозге менее 20%).

Хронический активный гепатит

- Клиническая картина представляет собой сочетание астеновегетативного, диспептического, лихорадочного, желтушного, абдоминального болевого, суставного и геморрагического синдромов, кожного зуда и эндокринных нарушений.
- В гемограмме — анемия, тромбоцитопения, возможна гранулоцитопения.
- В миелограмме могут выявляться признаки дизэритропоэза без вовлечения других ростков, цитогенетических аномалий нет.
- При биохимических исследованиях — изменения метаболизма билирубина и синтетической функции печени, признаки мезенхимального воспаления, некроза гепатоцитов, холестаза.
- Наличие серологических или молекулярных маркеров вирусной инфекции.
- Гепатоспленомегалия, определяемая пальпаторно и/или при УЗИ, КТ брюшной полости.
- Может определяться лимфаденопатия.
- Для уточнения характера поражения возможно выполнение биопсии печени.

Лимфопролиферативные заболевания

Отличительными признаками лимфопролиферативных заболеваний (волосатоклеточный лейкоз, хронический лимфолейкоз из Т-лимфоцитов с крупными гранулами и т. д.) являются:

- лимфаденопатия;
- моноклональная пролиферация, выявленная при гистологическом и иммунологическом исследованиях биоптата лимфатического узла;
- моноклональная пролиферация, выявленная при иммуногистохимическом исследовании костного мозга и/или при иммунофенотипировании лимфоцитов костного мозга или периферических лимфоцитов;
- гепатоспленомегалия.

3. Классификация МДС

В связи с неоднородностью группы МДС диагноз устанавливается на основании данных гемограммы, миелограммы, гистологического и цитогенетического исследований костного мозга.

Критерии диагноза МДС по классификации ВОЗ 2000 г. представлены в табл. 2.

Таблица 2. Критерии диагноза МДС по классификации ВОЗ 2000 г.

Нозологическая форма	Изменения в гемограмме	Изменения в костном мозге
Рефрактерная анемия (РА)	Анемия. Бласты — нет или единичные. Моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$	Дизэритропоэз. Дисплазия менее чем в 10% клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. $< 5\%$ бластных клеток. $< 15\%$ кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с «кольцевыми» сидеробластами (РАКС)	Анемия. Бласты — нет	Дизэритропоэз. Дисплазия менее чем в 10% клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. $< 5\%$ бластных клеток. $> 15\%$ кольцевых сидеробластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД)	Цитопения. Бласты — нет или единичные. Палочки Ауэра — нет. Моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$	Дисплазия более чем в 10% клеток в двух и более ростках кроветворения. $< 5\%$ бластных клеток. Палочки Ауэра — нет. 15% кольцевых сидеробластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и «кольцевыми» сидеробластами (РЦМД-КС)	Цитопения. Бласты — нет или единичные. Палочки Ауэра — нет. Моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$	Дисплазия более чем в 10% клеток в двух и более ростках кроветворения. 5% бластных клеток. Палочки Ауэра — нет. $> 15\%$ кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с избытком бластов 1 (РАИБ-1)	Цитопения. Бласты — нет или единичные. Палочки Ауэра — нет. Моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$	Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения. Бластные клетки 5—9%. Палочки Ауэра — нет
Рефрактерная анемия с избытком бластов 2 (РАИБ-2)	Цитопения. Бласты 5—19%. Палочки Ауэра \pm . Моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$	Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения. Бластные клетки 10—19%. Палочки Ауэра \pm
Миелодиспластический синдром неклассифицируемый (МДС-Н)	Лейкопения или тромбоцитопения. Бласты — нет или единичные. Палочки Ауэра — нет	Дисплазия в одном ростке кроветворения (гранулоцитарном или мегакариоцитарном). Бластные клетки $< 5\%$. Палочки Ауэра — нет
5q- синдром	Анемия. Бласты $< 5\%$. Тромбоциты — норма или повышены	Дизэритропоэз. Бластные клетки $< 5\%$. Нормальное или увеличенное количество одноядерных мегакариоцитов. Палочки Ауэра — нет. Изолированная делеция 5q
Все вышеперечисленные изменения должны сохраняться в течение не менее 100 дней.		

В отечественной литературе варианты МДС с избытком бластов (РА-ИБ-1 и РАИБ-2) принято описывать как острый малопрцентный лейкоз.

В случае быстрого увеличения количества бластов диагностируется острый лейкоз и терапия проводится по программам лечения острых лейкозов.

Тот факт, что у больных острыми нелимфобластными лейкозами и рефрактерными анемиями с избытком бластов в трансформации (РА-ИБт по классификации FAB) одинаковы течение болезни, ответ на химиотерапию, частота ремиссий и продолжительность жизни, послужил основанием для пересмотра критериев диагноза острого лейкоза. Диагностически значимым принято считать количество бластных клеток в костном мозге, превышающее 20%, и РАИБт в классификации ВОЗ отнесена к острым лейкозам.

Хотелось бы остановиться на проблеме хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), который в классификации FAB рассматривался как нозологическая форма МДС. В отечественной литературе ХММЛ никогда не классифицировался как вариант МДС. В классификации ВОЗ ХММЛ выделен в отдельную нозологическую форму.

Выделяют два варианта ХММЛ:

1. При числе лейкоцитов менее $12 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютном моноцитозе в периферической крови $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и наличии признаков миелодисплазии диагностируют ХММЛ с признаками миелодисплазии (ХММЛ-МДС).
2. При числе лейкоцитов более $12 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютном моноцитозе в периферической крови $> 1 \times 10^9/\text{л}$ диагностируют ХММЛ, протекающий как миелопролиферативное заболевание (ХММЛ-МПЗ).

ХММЛ разделяют также в зависимости от процента бластных клеток:

- ХММЛ-I: в периферической крови моноцитоз $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и бласты $< 5\%$, в костном мозге бласты $< 10\%$;
- ХММЛ-II: в периферической крови моноцитоз $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и бласты 5—19%, в костном мозге бласты 10—19%.

У больных МДС может выявляться относительный моноцитоз более 10% при абсолютном моноцитозе менее $1 \times 10^9/\text{л}$, что позволяет устанавливать диагноз МДС с моноцитозом.

В 2008 г. ВОЗ была предложена новая классификация МДС (табл. 3).

Рефрактерные анемии гетерогенны не только по количеству бластных клеток, но и по особенностям гистологической картины костного мозга, на основании которых можно выделить рефрактерные анемии с гипоплазией кроветворения (в случае преобладания жировой ткани над децельной), а также с миелофиброзом.

4. Алгоритм терапии больных МДС

При установлении диагноза МДС для выбора терапевтической тактики необходимы повторное обследование и динамическое наблюдение.

У больных с содержанием бластных клеток в костном мозге более 15% при стабильных показателях гемограммы повторная стерильная пунк-

Таблица 3. Критерии диагноза МДС по классификации ВОЗ 2008 г.

Нозологическая форма	Изменения в гемограмме	Изменения в костном мозге
Рефрактерная цитопения с линейной дисплазией Рефрактерная анемия (РА) Рефрактерная нейтропения (РН) Рефрактерная тромбоцитопения (РТ)	Однолинейная цитопения: Анемия Нейтропения Тромбоцитопения Бласты — нет или < 1%. Моноциты < 1×10^9 /л	Дисплазия более чем в 10% клеток одного ростка кроветворения. < 5% бластных клеток. < 15% кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с «кольцевыми» сидеробластами (РАКС)	Анемия. Бласты — нет	Дизэритропоэз. Дисплазия менее чем в 10% клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. < 5% бластных клеток. > 15% кольцевых сидеробластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД)	Цитопения. Бласты — нет или < 1%. Палочки Ауэра — нет. Моноциты < 1×10^9 /л	Дисплазия в 10% клеток и более в двух и более ростках кроветворения. < 5% бластных клеток. Палочки Ауэра — нет. Любой процент «кольцевых» сидеробластов
Рефрактерная анемия с избытком бластов 1 (РАИБ-1) ^a	Цитопения. Бласты < 5%. Палочки Ауэра — нет. Моноциты < 1×10^9 /л	Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения. Бластные клетки 5—9%. Палочки Ауэра — нет
Рефрактерная анемия с избытком бластов 2 (РАИБ-2) ^b	Цитопения. Бласты 5—19%. Палочки Ауэра ±. Моноциты < 1×10^9 /л	Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения. Бластные клетки 10—19%. Палочки Ауэра ±
Миелодиспластический синдром неклассифицируемый (МДС-Н) ^b	Цитопения. Бласты ≤ 1%. Палочки Ауэра — нет	Дисплазия менее чем в 10% клеток одного или более ростков кроветворения. Бластные клетки < 5%. Палочки Ауэра — нет
5q- синдром	Анемия. Бласты — нет или < 1%. Тромбоциты — норма или повышены	Дизэритропоэз. Бластные клетки < 5%. Нормальное или увеличенное количество одноядерных мегакариоцитов. Палочки Ауэра — нет. Изолированная делеция 5q

^a Если в пунктате костного мозга бластов < 5%, в периферической крови бластов 2—4%, то этот вариант заболевания относится к РАИБ-1.

^b Если в пунктате костного мозга бластов < 10%, в периферической крови бластов < 5%, но в бластных клетках есть палочки Ауэра, то этот вариант заболевания относится к РАИБ-2.

^b Если в пунктате костного мозга бластов < 5%, в периферической крови бластов 1%, то этот вариант заболевания относится к МДС-Н.

ция выполняется через 1—2 недели; при повышении процента бластных клеток свыше 20 диагностируют острый лейкоз и терапию проводят по соответствующим программам.

Если в костном мозге при повторном обследовании сохраняется бластоз менее 20%, соматическое состояние больного стабильно, неблагоприятные изменения кариотипа отсутствуют и цитопенический синдром не требует проведения заместительной гемокомпонентной терапии, возможна еще одна пункция через 2 недели для оценки темпов развития болезни и решения вопроса о начале терапии; если же есть неблагоприятные изменения кариотипа и/или зависимость от гемотрансфузий, то с учетом максимального процента бластных клеток выбирается терапевтическая тактика.

У больных с количеством бластных клеток в костном мозге от 10 до 15% повторную пункцию костного мозга выполняют через 2 недели. Если процент бластных клеток остается неизменным, нет снижения показателей периферической крови и зависимости от трансфузий компонентов крови, то для больных старше 60 лет показано дальнейшее наблюдение, для больных моложе 60 лет — дополнительное обсуждение возможности начала специфической терапии. При прогрессировании цитопенического синдрома необходимо решить вопрос о начале лечения с учетом кариотипа.

У больных с количеством бластных клеток в костном мозге от 5 до 9% повторную пункцию костного мозга выполняют через 3—4 недели. Если при повторном исследовании миелограммы процент бластных клеток не превышает 10, нет ухудшения показателей периферической крови и зависимости от гемотрансфузий, то рекомендуется продолжить динамическое наблюдение. Если отмечаются повышение процента бластных клеток в костном мозге, усугубление цитопенического синдрома и зависимости от гемотрансфузий, то рекомендуется начать специфическую терапию с учетом особенностей варианта МДС.

Если процент бластных клеток в костном мозге менее 5, то повторное исследование выполняется через 3—6 месяцев или при прогрессировании цитопенического синдрома.

Для исследования особенностей костномозгового кроветворения у больных с предполагаемым диагнозом МДС необходимо выполнить билатеральную трепанобиопсию и стерильную пункцию. При последующих исследованиях костного мозга для пункции желательнее выбирать место, где при предыдущем исследовании был получен наибольший процент бластных клеток. Если при двух- или трехкратном исследовании процент бластных клеток варьирует, то диагноз устанавливается на основании самого большого значения.

Больной с предполагаемым диагнозом МДС должен быть обследован как минимум дважды, а для принятия оптимального решения по терапии — трижды.

В процессе динамического наблюдения необходимо оценить принципиальную возможность проведения ТКМ, поскольку она может быть выбрана в качестве терапии 1-й линии.

У пациентов моложе 60—63 лет в первую очередь необходимо провести HLA-типирование для решения вопроса о возможности проведения аллогенной ТСКК как от родственного, так и от неродственного донора.

Если пациенту невозможно выполнить аллогенную ТСКК, то терапевтическая тактика зависит от клеточности костного мозга и количества бластных клеток в миелограмме.

В зарубежных клиниках выбор терапии при МДС зависит от варианта заболевания в соответствии со шкалой IPSS. На наш взгляд, выбор терапии должен определяться не только выраженностью цитопенического синдрома, процентом бластных клеток в костном мозге и цитогенетическими изменениями, но и гистоморфологическими особенностями кровяной ткани (табл. 4).

Таблица 4. Тактика терапии больных МДС (ГНЦ)

Клеточность костного мозга			
Гипо-, гипо/гиперклеточный костный мозг		Нормо/гиперклеточный костный мозг	
Бластные клетки, %		Бластные клетки, %	
< 5%	От ≥ 5% до < 20%	< 5%	От ≥ 5% до < 20%
Циклоспорин	Циклоспорин (бласты < 10%)	Эритропоэтин (эЭПО < 500 ед/мл)	Децитабин. Азацитидин
АТГ	АТГ (бласты < 10%)	Спленэктомия	FLAG, 7+3 ^a (< 30 лет)
Спленэктомия	Децитабин. Азацитидин	Интерферон α	МДЦ — 28 дней (> 50 лет)
Эритропоэтин (эЭПО < 500 ед/мл)	МДЦ — 14 дней. Меркаптопурин. Мелфалан	Децитабин. Азацитидин	Меркаптопурин
Хелаторная терапия			

АТГ — анти timocитарный глобулин; МДЦ — малые дозы цитарабина.

^a Курсы полихимиотерапии FLAG, 7 + 3 с идарубицином.

При фиброзе допустимо назначение преднизолона, даназола.

Критерии ответа на терапию

При проведении какой-либо терапии у больных МДС ответ оценивается по следующим параметрам.

- **Полная ремиссия** — полная нормализация состава костного мозга и периферической крови.
- **Частичная ремиссия** — восстановление показателей периферической крови более чем на 50% от исходных значений, отсутствие зависимости от трансфузий компонентов крови и уменьшение количества бластных клеток в миелограмме более чем на 50% от исходного уровня.

- **Улучшение** — восстановление показателей периферической крови менее чем на 50% от исходных значений и/или уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови не менее чем на 50%.
- **Стабилизация** — показатели периферической крови прежние, нет увеличения зависимости от трансфузий компонентов крови.
- **Прогрессия** — снижение показателей периферической крови и увеличение зависимости от гемотрансфузий; увеличение процента бластных клеток по сравнению с исходными значениями, подтвержденное дважды.
- **Трансформация в острый лейкоз** — увеличение количества бластных клеток более 20% в периферической крови и/или костном мозге.

Хелаторная терапия

В настоящее время в России зарегистрированы два препарата для проведения хелаторной терапии:

- Деферазирокс (Эксиджад, производитель компания «Новартис») — для приема внутрь.
- Дефероксамин (Десферал, производитель компания «Новартис») — для парентерального введения.

Мониторинг феррокинетики (ферритин сыворотки, железо сыворотки, общая железосвязывающая способность, латентная железосвязывающая способность, насыщение трансферрина железом) у больных МДС, которым проводится трансфузионная терапия донорскими эритроцитами, необходимо осуществлять 1 раз в 3 месяца, у остальных пациентов — не реже 1 раза в 6 месяцев.

Хелаторную терапию необходимо проводить пациентам с:

- РА, РАКС, РЦМД, 5q- синдромом;
- РАИБ;
- всем пациентам, которым планируется трансплантация костного мозга (!);

если выявляются следующие изменения:

- стойкое повышение уровня ферритина свыше 1000—1500 мкг/л, которое при трехкратном динамическом определении нарастает и не связано с воспалительным процессом;
- повышение насыщения трансферрина железом;
- количество трансфузий эритроцитарной массы более 20 доз (при стойком повышении уровня ферритина — независимо от количества трансфузий);
- морфологические признаки вторичного гемохроматоза: увеличение количества сидерофагов в костном мозге, отложение гемосидерина в печени и селезенке;
- увеличение накопления железа в печени, которое выявляется при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

При выборе препарата для хелаторной терапии необходимо учитывать удобство его использования для пациента, эффективность терапии и сочетаемость с другими препаратами, которые принимает больной.

Дефероксамин

Препарат выпускается компанией «Новартис» под названием Десферал и предназначен для парентерального введения.

Начальная доза препарата — 500 мг в/в в виде длительной инфузии (6—12 часов) с последующим наращиванием до 20—50 мг/кг 5 раз в неделю.

Можно использовать не только внутривенный, но и подкожный способ введения препарата с помощью специального перфузора.

После окончания терапии дефероксамин, если остаются признаки перегрузки железом, возможен переход на деферазирокс.

Деферазирокс

Препарат выпускается компанией «Новартис» под названием Эксиджад и предназначен для приема внутрь.

Рекомендуемая начальная доза препарата — 20 мг/кг/сут. Если пациент получает более 4 трансфузий донорских эритроцитов в месяц или у него имеются выраженные клинические проявления вторичного гемохроматоза (поражение эндокринной системы, сердечная недостаточность), доза препарата составляет 30 мг/кг/сут.

Дозу препарата округляют до наиболее близкого целого размера таблетки (выпускаются таблетки по 125, 250 и 500 мг). Таблетки растворяют в воде либо в апельсиновом или яблочном соке и принимают утром, за 30 минут до еды, предпочтительно в одно и то же время.

Контроль за эффективностью хелаторной терапии необходимо проводить ежемесячно, ориентируясь на уровень ферритина. Доза препарата должна пересматриваться каждые 3—6 месяцев; максимальная доза в настоящее время принята 30 мг/кг/сут.

При терапии деферазироксом необходимо не реже 1 раза в месяц контролировать:

- биохимические показатели крови: креатинин, АСТ, АЛТ, билирубин;
- общий анализ мочи: появление протеинурии.

До начала терапии и по истечении 1 года необходима консультация окулиста и оториноларинголога для оценки состояния органов чувств.

Наиболее значимыми побочными эффектами, которые могут повлиять на дальнейшую терапию, являются:

- нефротоксичность;
- осложнения со стороны ЖКТ;
- аллергические проявления (кожная сыпь, в том числе крапивница);
- повышение активности аминотрансфераз.

Нефротоксичность встречается в 36% случаев, носит дозозависимый характер и проявляется обычно в первые месяцы терапии. При повышении уровня креатинина более чем на 33% от исходного (но в пределах возрастной нормы), которое сохраняется при двух исследованиях с интервалом 7 дней, дозу препарата снижают на 10 мг/кг в сутки. При повышении уровня креатинина выше нормы препарат отменяют. В дальнейшем терапия может быть возобновлена в зависимости от клинической картины.

Осложнения со стороны ЖКТ наблюдаются в 26% случаев; наиболее часто встречаются тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

При диарее с частотой менее 4 эпизодов в день необходимо адекватное возмещение потерь жидкости и электролитов, прием препарата переносится на вечернее время (перед сном) и в качестве растворителя используется только вода. В состав препарата входит лактоза, что может усугублять осложнения со стороны ЖКТ. Больным необходимо соблюдать диету. В отсутствие других причин для диареи возможно использование закрепляющих препаратов. Если в течение недели осложнение не купируется или прогрессирует, дозу препарата снижают на 10 мг/кг/сут.

При диарее с частотой 4–6 эпизодов в сутки дозу препарата снижают на 10 мг/кг/сут и проводят все вышеперечисленные мероприятия. Если в течение недели ситуация не меняется или ухудшается, препарат отменяют.

При диарее с частотой более 6 раз в сутки препарат отменяют. Проводят регидратацию парентеральными растворами.

Если препарат был отменен, а другие причины диареи не выявлены, после стабилизации состояния терапия может быть возобновлена в начальной дозе 10 мг/кг/сут. При хорошей переносимости суточную дозу препарата каждые 7 дней увеличивают на 5 мг/кг вплоть до терапевтической. Крайне редко диарея развивается повторно и становится причиной прекращения терапии деферазироксом.

Кожные реакции встречаются в 7% случаев. Этиология кожных проявлений неизвестна. При нетяжелых проявлениях дозу препарата не меняют, так как уртикарно-папулезные элементы регрессируют самостоятельно. При увеличении площади и интенсивности поражения кожи препарат можно отменить или снизить его дозу. При повторном назначении начальная доза составляет 10 мг/кг/сут с последующей эскалацией. Возможно одновременное назначение глюкокортикоидов в виде местной терапии (мази) на короткий период.

Терапия деферазироксом в подобранной дозе должна продолжаться относительно долго — до тех пор, пока будет проводиться заместительная трансфузионная терапия и пока перегрузка железом будет иметь клиническую значимость. При этом целевой уровень ферритина должен быть менее 1000 мкг/л.

Если после отмены препарата на фоне трансфузионной терапии вновь развивается перегрузка железом, возможно повторное назначение хелаторной терапии.

Препараты эритропоэтина

Для больных РА, РАКС, РЦМД в качестве терапии выбора можно рассматривать препараты эритропоэтина.

Параметры, при которых назначение этих препаратов наиболее оправдано:

- уровень гемоглобина < 100 г/л;
- уровень эндогенного ЭПО ниже 500 ед/мл;

- низкая или промежуточная 1 группа риска по IPSS;
- частота трансфузий не более 2 раз в месяц.

При назначении ЭПО необходимо учитывать риск развития тромбоэмболических осложнений, особенно при наличии в анамнезе тромбозов, длительного периода иммобилизации, у больных с ограниченной активностью и у пациентов с предполагаемым оперативным вмешательством. Необходимо обследовать больного на наличие мутаций генов тромбофилии и решить вопрос о проведении профилактической терапии (фолиевая кислота, Нейромультивит и т. д.).

Эпоэтины альфа и бета назначают в расчетной дозе 150 ед/кг 3 раза в неделю либо в фиксированной дозе 40 000 ед (эпоэтин альфа) или 30 000 ед (эпоэтин бета) 1 раз в неделю подкожно.

Дарбэпоэтин альфа назначается в расчетной дозе 2,25 мкг/кг 1 раз в неделю или 6,75 мкг/кг 1 раз в 3 недели либо в фиксированной дозе 500 мкг 1 раз в 3 недели подкожно.

Если прирост уровня гемоглобина превышает 10 г/л за 2 недели или 20 г/л за 4 недели, дозу препарата снижают на 25% для эпоэтинов альфа и бета и на 40% для дарбэпоэтина.

Отсутствие эффекта в течение 4—8 недель (эффектом считается повышение уровня гемоглобина ≥ 10 г/л и/или снижение зависимости от гемотрансфузий) требует повторного обследования. Если нет других причин для развития анемии (дефицит фолиевой кислоты или витамина В₁₂, гемолиз, дефицит железа — насыщение трансферрина железом менее 20%, кровопотеря), дозы препаратов увеличивают:

- в случае использования расчетной дозы эпоэтина альфа или бета 150 мг/кг в течение 8 недель дозу увеличивают до 300 мг/кг 3 раза в неделю;
- в случае использования фиксированной дозы эпоэтина альфа или бета 40 000 ед в неделю в течение 4 недель дозу увеличивают до 60 000 ед в неделю;
- в случае использования расчетной дозы дарбэпоэтина альфа 2,25 мкг/кг в неделю в течение 6 недель дозу увеличивают до 4,5 мкг/кг в неделю;
- в случае использования фиксированной дозы дарбэпоэтина альфа 500 мкг 1 раз в 3 недели дозу не увеличивают.

Продолжение терапии более 6—8 недель в отсутствие эффекта несмотря на повышение дозы считается нецелесообразным.

При уровне гемоглобина ≈ 110 г/л доза эпоэтина альфа или бета снижается на 25%, доза дарбэпоэтина — на 40%.

При достижении целевого уровня гемоглобина 120—130 г/л ЭПО отменяют.

При уровне гемоглобина выше 130 г/л ЭПО не вводят!

При снижении уровня гемоглобина ниже 110 г/л введение ЭПО возобновляют, при этом дозы эпоэтинов альфа и бета должны быть на 25% ниже предыдущих, доза дарбэпоэтина альфа — на 40% ниже.

Если во время терапии ЭПО повторно развивается анемия, необходимо исключить дефицит железа, кровопотерю, гемолиз, дефицит витами-

нов группы В. При развившемся дефиците железа возможно сочетанное применение ЭПО и препаратов железа.

У больных с РА и числом тромбоцитов более $300 \times 10^9/\text{л}$ можно использовать аспирин в профилактических дозах.

Применение ЭПО возможно также у больных с РАИБ при уровне эритропоэтина ЭПО ниже 200 ед/мл для уменьшения зависимости от гемотрансфузий на фоне проводимой цитостатической или эпигенетической терапии.

Препараты эритропоэтина вводят подкожно. Максимальный объем одной п/к инъекции не должен превышать 1 мл, при больших объемах используют несколько точек введения. Место введения ЭПО — плечо, бедро, передняя брюшная стенка; желательны менять места инъекций.

Во время терапии ЭПО возможны побочные эффекты:

- в начале лечения может возникнуть гриппоподобный синдром: головокружение, сонливость, повышение температуры, головная боль, суставные и мышечные боли, слабость;
- дозозависимое повышение АД или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии;
- гиперчувствительность и аллергические реакции: кожная сыпь, экзема, крапивница, зуд; в крайне редких случаях возможно развитие ангионевротического отека и анафилактической реакции;
- местные реакции: гиперемия, жжение, слабая или умеренная болезненность в месте введения препарата;
- редко — появление гипертонических кризов (злокачественной гипертензии), симптомов энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания) и генерализованных тонико-клонических судорог даже у больных, имевших нормальное АД до лечения препаратами ЭПО; тромбоцитоза; серьезных осложнений, связанных с нарушением дыхания или со снижением АД; иммунных реакций на введение препарата; сердечно-сосудистых осложнений, таких как ишемия миокарда, инфаркт миокарда, инсульт, преходящее ишемическое нарушение, тромбоз глубоких вен, артериальный тромбоз, легочная эмболия, аневризмы, тромбоз сетчатки.

При развитии тяжелых осложнений терапия ЭПО прекращается.

Терапия циклоспорином

Больным, у которых диагностирована РА, РАКС, РЦМД с гипо- или гипо/гиперклеточным костным мозгом или РАИБ-1 с гипоклеточным костным мозгом, начинают терапию циклоспорином (Сандимун, Сандимун Неорал производства компании «Новартис»). Иммуносупрессивная терапия является оптимальной у больных с гипоплазией кроветворения и трисомией по 8-й хромосоме.

Начальная доза циклоспорина — 5 мг/кг/сут. Суточная доза препарата делится на два приема — утром и вечером с интервалом 12 часов. Капсулы проглатывают целиком. Раствор для перорального применения

разводят в стеклянном стакане непосредственно перед употреблением одним из следующих напитков: холодное какао, молоко или фруктовый сок (апельсиновый, яблочный, мандариновый), по выбору пациента.

Во время терапии циклоспорином возможны побочные эффекты:

- со стороны ЖКТ — потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, панкреатит, нарушения функции печени, проявляющиеся повышением уровня билирубина в крови и активности печеночных ферментов;
- со стороны сердечно-сосудистой системы — артериальная гипертензия;
- со стороны нервной системы — парестезии, судороги, головная боль, тремор, редко галлюцинации;
- со стороны мочеполовой системы — нарушения функции почек, проявляющиеся повышением уровней креатинина и мочевины в сыворотке;
- со стороны эндокринной системы — дисменорея, аменорея, гипертрихоз, гинекомастия;
- ощущение жжения в кистях и стопах, обычно во время первой недели лечения, появление отеков и увеличение массы тела;
- в биохимическом анализе крови помимо вышеперечисленных изменений могут быть гипомагниемия, гиперкалиемия, повышение концентраций мочевой кислоты и липидов;
- аллергические реакции — сыпь.

Данные изменения носят дозозависимый характер и уменьшаются при снижении дозы препарата.

Терапию циклоспорином проводят при обязательном контроле сывороточной концентрации препарата. В соответствии с измеренными значениями проводят коррекцию суточной дозы; если концентрация выше 100—400 мкг/мл, суточную дозу уменьшают на 50—200 мг. В день измерения сывороточной концентрации циклоспоринона препарат принимают после забора крови на анализ.

При появлении признаков токсичности (изменения биохимических показателей и/или появление тремора, гиперрефлексии, гиперплазии десен, желтухи, гепатомегалии) суточную дозу уменьшают вдвое или снижают на 50—150 мг, в зависимости от степени выраженности побочных эффектов, а также от концентрации циклоспоринона в сыворотке.

При сочетанном применении циклоспоринона и прогестагенов возможно развитие гепатотоксичности.

Прием циклоспоринона необходимо сочетать с приемом препаратов, содержащих магний (Магнерот, Магне В6) для профилактики развития гипомагниемии.

При гипертоническом кризе показано в/в введение $MgSO_4$ 25%, 10,0 мл в 100,0 мл физиологического раствора, и/или прием нифедипина, 10—20 мг внутрь, в зависимости от тяжести состояния.

При стойком повышении артериального давления показан подбор антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ) под контролем уровня калия в крови.

Прием циклоспорина временно прекращают при развитии:

- инфекционных осложнений в виде фебрильной лихорадки, без видимых очагов инфекции или при наличии очагов инфекции; вирусного поражения (простой герпес, опоясывающий лишай); острой респираторной инфекции (терапия циклоспорином возобновляется не ранее чем через 5—7 дней после нормализации температуры тела и купирования инфекционного процесса; если перерыв был менее 7 дней, продолжают терапию в той же дозе, если более 7 дней — в первоначальном режиме с последующим подбором дозы);
- тяжелых геморрагических осложнений — кровоизлияния в головной мозг, желудочно-кишечного кровотечения;
- острого гепатита В или С (после окончания острого периода возможна сочетанная терапия циклоспорином и ламивудином).

При развитии эпилептических приступов циклоспорин отменяют.

Контрольные исследования во время терапии:

- общий анализ крови — не реже 2 раз в неделю в течение первого месяца, со второго месяца — 1 раз в неделю, при необходимости чаще;
- биохимический анализ крови (общий билирубин и фракции, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевины, креатинин, мочевая кислота, холестерин, калий, натрий, магний) — 2 раза в неделю в течение первого месяца терапии, впоследствии — 1 раз в 7—10 дней, при приеме подобранной дозы — 1 раз в 14 дней;
- коагулограмма — 1 раз в 7 дней, впоследствии — 1 раз в 14—21 день;
- уровень циклоспорина в сыворотке — 2 раза в неделю в первый месяц терапии (норма 100—400 мкг/мл); после подбора дозы уровень циклоспорина контролируют 1 раз в 10—14 дней, а после 2 месяцев терапии — 1 раз в месяц;
- пункция костного мозга — через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии, с обязательными морфологическим и цитохимическим исследованиями; цитогенетическое исследование проводится в момент диагностики, по окончании терапии циклоспорином (через 12 месяцев), а также при отрицательной динамике;
- трепанобиопсия — через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии.

Результаты терапии оценивают через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала приема циклоспорина. Эффект в виде снижения зависимости от гемотрансфузий, стабилизации показателей периферической крови и уменьшения размеров селезенки, по данным ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ, отмечается через 0,5—4,0 месяца от начала приема препарата (медиана — 2 месяца). Полная ремиссия достигается через 1—12 месяцев от начала приема препарата (медиана — 6 месяцев).

При достижении **полной ремиссии** терапия циклоспорином должна продолжаться в течение 12—24 месяцев от момента констатации клинико-гематологической ремиссии, после чего терапию прекращают и в дальнейшем наблюдают за состоянием пациента.

При **рецидиве** заболевания выполняют исследование костномозгового кроветворения; при сохраняющейся гипоплазии кроветворной ткани рекомендуется провести повторный курс терапии циклоспорином в на-

чальной дозе 5 мг/кг/сут. Если нет эффекта, можно рекомендовать спленэктомию или курс терапии АТГ с последующим приемом циклоспорина. Вопрос о продолжительности лечения решается индивидуально (возможен длительный прием препарата в минимальной подобранной дозе). Если отмечается повышение клеточности костного мозга, терапия циклоспорином не возобновляется.

При достижении **частичной ремиссии** прием циклоспорина необходимо продолжить еще в течение 24 месяцев от момента подтверждения частичной клинико-гематологической ремиссии, в дальнейшем терапию прекращают. При ухудшении состояния (снижение показателей периферической крови, появление зависимости от трансфузий компонентами крови) терапию циклоспорином возобновляют в начальной дозе 5 мг/кг/сут и проводят в течение длительного времени. Вопрос об отмене решается индивидуально.

При **улучшении** терапию необходимо продолжить до 1 года. Если отмечается дальнейшая положительная динамика (ПР, ЧР), рекомендуется продолжить лечение до 2 лет; если нет положительной динамики, рекомендуется проведение курса АТГ или спленэктомии, в зависимости от клинической ситуации, и впоследствии — продолжение терапии циклоспорином.

При **отсутствии эффекта** через 3—4 месяца от начала приема циклоспорина или **ухудшении** на фоне терапии циклоспорином курс прекращается и, в зависимости от варианта заболевания, определяется тактика дальнейшей терапии.

Увеличение процента бластных клеток в периферической крови и костном мозге, появление новых хромосомных аномалий свидетельствуют о трансформации в РАИБ или острый лейкоз и требуют смены тактики терапии.

При углублении гипоплазии кроветворной ткани возможно проведение курса терапии антитимоцитарным глобулином (АТГ) в дозах, применяемых при апластической анемии (см. «Протокол программного лечения больных апластической анемией: комбинированная иммуносупрессивная терапия»), или выполнение спленэктомии с последующим приемом циклоспорина.

Малые дозы цитарабина

Терапия малыми дозами цитарабина используется в качестве терапии выбора у больных рефрактерными анемиями с избытком бластов с нормо- или гиперклеточным костным мозгом старше 55 лет. Цитарабин назначают в дозе 20 мг 2 раза в сутки подкожно в течение 28 дней. Курсы проводят с интервалами 30 дней в течение 3 лет.

Больным рефрактерными анемиями с избытком бластов с гипоклеточным костным мозгом цитарабин назначают в дозе 20 мг 2 раза в сутки подкожно в течение 14 дней. Курсы проводят с интервалами 30 дней в течение 3 лет.

Терапию малыми дозами цитозара необходимо проводить в условиях

гематологического стационара с адекватной сопроводительной терапией компонентами крови и антимикробными препаратами.

При прогрессировании заболевания и трансформации в острый лейкоз показано проведение цитостатической терапии по программе лечения вторичных острых лейкозов [31].

При развитии инфекционных осложнений на фоне миелотоксического агранулоцитоза проводят антимикробную терапию в соответствии с протоколом «Антимикробная терапия».

Полихимиотерапия

Больным РАИБ с нормо- или гиперклеточным костным мозгом, с неблагоприятными аномалиями кариотипа моложе 30 лет проводится химиотерапия по программам 7 + 3 с идарубицином или FLAG.

7 + 3 с идарубицином	
Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки (каждые 12 часов), в/в капельно в 400 мл физиологического раствора в течение 1 часа, в 1–7-й дни курса
Идарубицин	12 мг/м ² , в/в короткая инфузия в 50 мл физиологического раствора через 2 часа после введения цитарабина, в 1–3-й дни курса
FLAG	
Флударабин	25 мг/м ² , 30-минутная в/в инфузия, в 1–5-й дни курса
Цитарабин	2 г/м ² , 4-часовая в/в инфузия через 4 часа после введения флударабина, в 1–5-й дни курса
Г-КСФ	5 мкг/кг подкожно, начиная с 0 дня до выхода из цитопении ежедневно

Программная терапия выполняется в соответствии с «Протоколом лечения вторичных и трансформировавшихся из МДС ОМЛ» [31].

Меркаптопурин

У больных острыми малопрцентными лейкозами, которым невозможно провести химиотерапию по программам 7+3 и FLAG, курсы лечения децитабином, азациитидином или малыми дозами цитарабина либо они неэффективны, возможно проведение терапии меркаптопуринотом: 60 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема в течение 3 лет, ежедневно.

При снижении числа лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$ дозу препарата уменьшают на 25%, при снижении числа лейкоцитов ниже $2 \times 10^9/\text{л}$ — на 50%, при снижении числа лейкоцитов ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ — препарат отменяют до восстановления показателя; впоследствии прием меркаптопурина возобновляют.

Интерферон альфа

Пациентам с рефрактерными анемиями, у которых при гистоморфологическом исследовании костного мозга выявляется картина миело-

пролиферации, но это не хронический миелолейкоз или другое миело-пролиферативное заболевание, показана терапия интерфероном α .

Интерферон α вводится подкожно в дозе 1—3 млн ед 3 раза в неделю в течение 2—3 лет; затем вопрос о продолжении терапии решается индивидуально.

При углублении цитопенического синдрома дозу препарата снижают до 4—6 млн ед в неделю.

Спленэктомия с биопсией печени

У больных РА, РАКС, РЦМД с гипоплазией кроветворения в возрасте старше 50 лет спленэктомия может быть включена в ряд диагностических мероприятий для исключения вторичного характера гипоплазии костного мозга: хронического активного гепатита, лимфоцитомы селезенки и т. д. После исключения лимфопролиферативного заболевания и хронического активного гепатита у больного подтверждают диагноз МДС и начинают иммуносупрессивную терапию циклоспорином.

Спленэктомию включают в программу лечения больных МДС с гипоплазией кроветворения в любом возрасте, если терапия циклоспорином неэффективна и не выявляются признаки прогрессирования МДС (повышение процента бластных клеток, повышение клеточности костного мозга и появление новых цитогенетических аномалий).

У больных РА, РАКС, РЦМД при нормо- и гиперклеточном костном мозге и наличии высокой зависимости от трансфузий донорских эритроцитов и/или тромбоцитов спленэктомия может быть рекомендована для уменьшения зависимости от гемотрансфузий.

Спленэктомии желательнее выполнять лапароскопическим доступом.

Спленэктомия выполняется при отсутствии очагов инфекции, в так называемом «холодном» периоде. Оперативное вмешательство должно осуществляться на фоне адекватной заместительной терапии компонентами крови (СЗП, тромбоконцентрат, эритроцитная масса).

Литература

1. Yoshida Y. Hypothesis: apoptosis may be the mechanism responsible for the premature intramedullary cell death in the myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1993; 7:144—146.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:2079—2088.
3. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23:7594—7603.
4. Müller-Berndorff H, Haas PS, Kunzmann R et al. Comparison of five prognostic scoring systems, the French-American-British (FAB) and World Health Organization (WHO) classifications in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a single-center analysis. *Ann Hematol* 2006; 85:502—513.
5. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:47—61.

6. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart: Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971; 51:209–221.
7. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T et al. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003; 101:4632–4639.
8. Jensen CE, Tuck SM, Old J et al. Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload in patients with beta-thalassaemia. *Eur J Haematol* 1997; 59:76–81.
9. Leitch HA, Goodman TA, Wong KK et al. Improved survival in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) receiving iron chelation therapy. *Blood* 2006; 108: abstract 249.
10. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 1996; 94:288–299.
11. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. *GM/EPO MDS Study Group. Blood* 2000; 95:1175–1179.
12. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997; 99:344–351.
13. Miller KB, Kim HT, Greenberg P et al. Phase III prospective randomized trial of EPO with or without G-CSF versus supportive therapy alone in the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS): Results of the ECOG-CLSG Trial (E1996). *Blood*, 2004; 104: abstract 70.
14. Balleari E, Rossi E, Clavio M et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol* 2006; 85:174–180.
15. Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of myelodysplastic syndromes. Identification of a subgroup of responders. *The Spanish Erythropathology Group. Haematologica* 1999; 84:1058–1064.
16. Moyo V, Lefebvre P, Duh M et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndrome: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2008, 87:527–536.
17. Miller KB, Kim HT, Greenberg P et al. Phase III prospective randomized trial of EPO with or without G-CSF versus supportive therapy alone in the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS): Results of the ECOG-CLSG Trial (E1996). *Blood*, 2004; 104: abstract 70.
18. 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;120:1037–1046.
19. Spiriti MA, Latagliata R, Niscola P et al. Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2005; 84:167–176.
20. Mannone L, Gardin C, Quarre MC et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol* 2006; 133:513–519.

21. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood* 2008; 111:25–41.
22. Резолюция экспертного совещания по использованию эритропоэз-стимулирующих препаратов в онкологии от 3 ноября 2007 г. *Клиническая онкогематология* 2008, № 1:106–108.
23. Raza A, Gregory S, Mundle S et al. Increased apoptosis as the significant cause of ineffective hematopoietic in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1994; 84(Suppl 1): abstract 2528.
24. Perry S, Kim M, Spangrude G. Direct effects of cyclosporine A on proliferation of hematopoietic stem and progenitor cells. *Cell Transplant* 1999; 8:339–344.
25. Catalano L, Selleri C, Califano C et al. Prolonged response to cyclosporine A in hypoplastic refractory anemia and correlation with in vitro studies. *Haematologica* 2000; 85:113–138.
26. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН, Михайлова ЕА и др. Миелодиспластический синдром: проблемы патогенеза и терапии. *Терапевтический архив* 1996; № 7:31–37.
27. Jonášova A, Neuwirtová R, Cermák J et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998; 100:304–309.
28. Estey EH, Thall PF, Pierce S et al. Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1999; 93:2478–2484.
29. Ferrara F, Leoni F, Pinto A et al. Fludarabine, cytarabine, and granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of high risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1999; 86:2006–2013.
30. Beran M, Estey E, O'Brien S et al. Topotecan and cytarabine is an active combination regimen in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17:2819–2830.
31. Паровичникова ЕН, Исаев ВГ. Протокол лечения вторичных и трансформировавшихся из МДС ОМЛ // Программное лечение лейкозов / Под ред. Савченко ВГ. — М.: ГНЦ РАМН, 2008; стр. 79–94.



А. В. Кохно, Е. Н. Паровичникова

**Терапия миелодисплазии
гипометилирующими
препаратами**

**Децитабин
Азацитидин**

Руководитель протокола

Е. Н. Паровичникова
тел. +7 (495) 612-4313
elenap@blood.ru

Координатор

А. В. Кохно
тел. +7 (495) 612-4592
alina@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Цитостатическая терапия миелодиспластических синдромов (МДС) группы высокого риска — рефрактерной анемии с избытком бластов 1 и рефрактерной анемии с избытком бластов 2 (острых малопроцентных лейкозов) — позволяет получить полные ремиссии в 22—60% случаев [1]. Эти показатели ниже, чем у больных с первичными острыми нелимфобластными лейкозами. Полученные результаты объяснялись высокой ранней летальностью, развитием длительной цитопении после курса химиотерапии и высоким процентом первичнорезистентных форм заболевания. Клиническая эффективность полихимиотерапии обусловлена особенностями патогенеза МДС, а именно повышением экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (*MDR*) в опухолевых клетках, повышением экспрессии ранних миелоидных маркеров, клональными изменениями кариотипа и более высоким поражением стволовой клетки, чем при острых лейкозах. Интенсификация программ химиотерапии с использованием высоких доз цитарабина в сочетании с антрациклинами (митоксантрон, идарубицин), флударабином, ингибиторами топоизомеразы I (топотекан) и колониестимулирующими факторами позволила несколько повысить частоту полных ремиссий (до 60—70%), однако медиана выживаемости пациентов обычно составляет 12—13 мес. Поэтому интенсивная химиотерапия часто является лишь подготовительным этапом перед проведением трансплантации стволовых кроветворных клеток (ТСКК) [2].

Пожилой возраст пациентов, наличие сопутствующей патологии и высокая токсичность курсов полихимиотерапии способствовали разработке новых подходов к лечению этой группы больных, в частности использованию гипометилирующих агентов.

В процессе деления клетка наследует особенности регуляции генов, не связанные с изменением кода ДНК, и эти изменения принято называть эпигенетическими. Один из наиболее важных механизмов эпигенетических изменений — метилирование промоторов генов, ведущее к инактивации транскрипции и молчанию генов. Чередование процессов метилирования и деметилирования лежит в основе клеточного роста и дифференцировки. В нормальных условиях метилирование ДНК остается относительно стабильным.

Процесс метилирования ДНК заключается в присоединении метильной группы (CH_3) к цитозинсодержащему нуклеотиду в 5-й позиции, который входит в нуклеотидную пару с гуанином (динуклеотид CpG — цитидинфосфат-гуанозинфосфат). У человека 50—70% всех CpG-участков метилированы [3]. CpG-участки расположены в ДНК неравномерно и образуют CpG-островки, которые находятся в промоторных регионах генов и рядом с ними. Процесс метилирования осуществляется с помощью ферментов ДНК-метилтрансфераз (DNMT). В ходе репликации ДНК метилированный образец с родительской цепи ДНК копируется на вновь синтезируемую дочернюю при участии DNMT1, в то время как ме-

тирование ДНК de novo осуществляется DNMT3a и DNMT3b [4]. В опухолевых клетках общий низкий уровень метилирования сочетается с локальным гиперметилированием CpG-участков в промоторах генов-онкосупрессоров, которые в нормальных клетках обычно находятся в неметилированном виде. Гиперметилирование генов-онкосупрессоров обусловлено воздействием изоформ DNMT3b и DNMT1 фермента ДНК-метилтрансферазы, что приводит к подавлению экспрессии этих генов.

У больных МДС выявлено повышенное метилирование гена p15INK4B, кодирующего белок — ингибитор циклинзависимых киназ 4 и 6, который регулирует прохождение фазы G1 клеточного цикла [5, 6]. Метилирование этого гена наблюдается более чем в 50% случаев, преимущественно у больных с повышенным содержанием бластных клеток в костном мозге (РАИБ). Кроме гена p15 в метилированном состоянии находятся гены, кодирующие белки CDH1, HIC1 и ER.

Инактивация ДНК-метилтрансфераз может приводить к восстановлению баланса молчащих генов и дифференцировке клеток. В терапии МДС нашли применение два препарата, которые являются ингибиторами ДНК-метилтрансфераз: 5-азациитидин (азациитидин, Вайдаза) и 2-дезоксидезацитидин (децитабин, Дакоген).

Являясь аналогами цитидина, эти препараты встраиваются вместо цитозина: 5-азациитидин — в молекулу РНК и в меньшей степени в молекулу ДНК, а децитабин — в молекулу ДНК. В результате замены атома углерода на атом азота процесс присоединения метильной группы становится невозможным. ДНК-метилтрансфераза остается связанной с молекулами ДНК, что приводит к истощению ее внутриклеточных запасов. Последующие циклы репликации ДНК приводят к уменьшению выраженности метилирования. Восстановление функции молчащих генов способствует восстановлению клеточной дифференцировки [8].

В США оба препарата одобрены FDA к использованию у больных МДС: азациитидин — с 2004 г., децитабин — с 2006 г. В Российской Федерации в настоящее время они тоже зарегистрированы: децитабин — с 2007 г., азациитидин — с 2010 г.

В рандомизированном исследовании Североамериканской группы (The Cancer and Leukemia Group B — CALGB) эффективность применения азациитидина у больных МДС составила 60%, частота полных ремиссий (ПР) — 7%, частичных ремиссий (ЧР) — 16%, гематологического улучшения — 37%. Данные показатели были достоверно выше, чем при проведении сопроводительной терапии, когда улучшение наблюдалось только у 5% больных ($P < 0,001$) [11]. Медиана количества курсов азациитидина, после которого отмечалось развитие положительного эффекта, составляла 3; медиана времени до развития трансформации в острый лейкоз (ОЛ) или гибели — 21 мес, в то время как у больных на фоне сопроводительной терапии эти события происходили раньше, через 11 мес ($P = 0,007$). Медиана общей выживаемости также была достоверно выше у больных, которым проводилась терапия азациитидином — 18 против 11 мес ($P = 0,03$) [12].

В 2009 г. были опубликованы результаты Европейского многоцентрового рандомизированного исследования эффективности азациитидина (III фаза) по сравнению с сопроводительной терапией, малыми дозами цитарабина (14-дневный курс) и курсом ПХТ (7 + 3) у 358 пациентов с МДС из группы высокого риска. Азациитидин применяли в дозе 75 мг/м² подкожно в течение 7 дней, 28-дневными циклами. Его эффективность составила 71%, при этом полные ремиссии достигнуты в 17% случаев, частичные — в 12%. Медиана общей выживаемости достигла 24,5 мес, при этом на другой терапии она составляла только 15 мес ($P < 0,00001$). Двухлетняя выживаемость при использовании азациитидина оказалась 50,8% против 26,2% при применении альтернативной терапии ($P < 0,0001$). Время до трансформации в ОМЛ также достоверно различалось: 17,8 против 11,5 мес ($P < 0,0001$). У больных с неблагоприятными аномалиями кариотипа, в частности $-7/7q-$, медиана общей выживаемости была 13,1 мес по сравнению с 4,6 мес в других группах ($P = 0,0017$). Проведение терапии гипометилирующими агентами отличается от ПХТ скоростью и объемом полученного гематологического ответа. Медиана времени достижения первого гематологического ответа составляет 2 курса, а наибольшее число положительных результатов отмечено после 6 курсов [13].

Терапия азациитидином сопровождается развитием гематологической токсичности: нейтропения наблюдается в 91% случаев, тромбоцитопения — в 85%, анемия — в 98%. Осложнения со стороны ЖКТ встречаются у 20—50% пациентов, наиболее часто отмечаются тошнота, рвота, понос, запор. Реакции в месте введения (гиперемия) развиваются у каждого третьего больного, но без каких-либо вмешательств самостоятельно регрессируют. Поэтому необходимо строго следовать инструкции по введению препарата и ежедневно менять места введения. Наибольшая частота осложнений как гематологической, так и негематологической природы отмечена после первых 2 курсов, тогда же увеличивается и частота инфекционных осложнений, которая впоследствии уменьшается.

У больных хроническим миеломоноцитарным лейкозом эффективность азациитидина составляет 39%, частота ПР — 11%, медиана общей выживаемости — 12 мес [14].

Терапия вторичных МДС и ОМЛ после предшествующей химио- или радиотерапии до сих пор остается малоэффективной, а если эффект достигнут, то его продолжительность невелика. Применение азациитидина у этой группы больных (76 пациентов) позволило получить общий ответ у 43,4%, ПР — у 11,8%. Выполнение трансплантации аллогенных стволовых кроветворных клеток (СКК) после достижения ответа достоверно увеличивает медиану общей выживаемости до 22,2 мес (по сравнению с 13,6 мес только на терапии азациитидином) [15].

Применение децитабина в больших дозах вызывает структурную нестабильность и повреждение ДНК, нарушение синтеза новой ДНК с последующей гибелью клетки, что связано с его цитостатическим эффектом. Максимальные разовые дозы, эффективность которых изучалась ранее, составляли 300—500 мг/м² [16]. При проведении терапии децита-

бином в дозе 75 мг/м^2 в виде трехкратной часовой инфузии отмечалась миелосупрессия с отсроченным снижением числа лейкоцитов в периферической крови до минимума (на 22—33-й день) [17]. При оценке эффективности препарата у больных МДС, ОЛ и хроническим миелоноцитарным лейкозом (ХММЛ) отмечена легочная токсичность, в частности респираторный дистресс-синдром взрослых, который мог быть результатом быстрого цитолиза в легочных лейкоэмических инфильтратах. У нескольких пациентов в процессе терапии децитабином выявлена клинически значимая реактивация вируса простого герпеса типа 2 [16].

По данным Wijermans и соавт. [18], при использовании длительной, 72-часовой инфузии малых доз децитабина (суммарная доза $125\text{—}225 \text{ мг/м}^2$) с интервалом 6 недель у пожилых больных с высоким риском МДС эффект был получен у 15 пациентов (54%), из которых у 8 (28%) достигнута ПР. Медиана продолжительности эффекта составила 7,8 мес, медиана общей выживаемости — 33 недели (от 6 до 83 недель). У всех больных отмечалась тяжелая цитопения, четверо умерли от инфекционных осложнений в период миелосупрессии. Медиана количества курсов составила 4.

В Северной Америке в рамках III фазы клинических испытаний было проведено крупномасштабное рандомизированное многоцентровое исследование эффективности терапии малыми дозами децитабина у 89 человек и сопроводительной терапии — у 81. Децитабин в дозе 15 мг/м^2 вводился в виде 3-часовой инфузии каждые 8 часов в течение 3 дней. Общий ответ на терапию децитабином составил 30%: частота ПР — 9%, ЧР — 8%, гематологического улучшения — 13%; медиана продолжительности эффекта была 10,3 мес (по сравнению с гематологическим улучшением у 7% больных в группе сопроводительной терапии). Достоверное увеличение продолжительности жизни и увеличение времени до трансформации в острый лейкоз были получены у больных из группы высокого и промежуточного (2) риска по IPSS — 12 мес против 6,8 мес ($P = 0,03$). После курса терапии децитабином в 87% случаев развилась нейтропения 3—4-й степени и в 85% — тромбоцитопения. По мере увеличения количества проведенных курсов у больных уменьшалась зависимость от трансфузий эритроцитарной массы. Медиана длительности ответа составила 10,3 мес, медиана времени до развития эффекта — 3,3 мес, а медиана количества курсов — 6 (2—8) [19]. Повторное назначение децитабина при развитии рецидивов МДС эффективно, но в меньшей степени, в связи с чем обсуждалась более длительная терапия при первичном назначении препарата [20].

Изучение эффективности децитабина в курсовой дозе 100 мг проводилось в M. D. Anderson Cancer Center. Были оценены три режима введения препарата: 10 мг/м^2 в/в (1 час) в течение 10 дней, 20 мг/м^2 в/в (1 час) в течение 5 дней и 20 мг/м^2 подкожно в течение 5 дней [21]. Курсы проводились с интервалами 4 недели (особенно первые три), если не было выраженной миелосупрессии и тяжелых инфекционных осложнений. При миелосупрессии 3—4-й степени доза препарата уменьшалась на 25—30%. В исследование были включены 95 пациентов, из них МДС промежуточ-

ного и высокого риска был у 78, ХММЛ — у 18. В большинстве случаев (у 64 человек) использовалась доза 20 мг/м^2 в/в (1 час) в течение 5 дней. Общий ответ получен у 69 пациентов (73%). ПР достигнута у 32 (34%), причем в 39% случаев — при 5-дневном в/в введении, в 21% — при 5-дневном подкожном введении и в 24% — при 10-дневном в/в введении.

Из всей группы больных ЧР достигнута у 1 (1%), костномозговая ПР — у 10 (11%), костномозговая ПР плюс другое гематологическое улучшение — у 13 (14%), гематологическое улучшение — у 13 (14%). В 16 случаях (17%) отмечена прогрессия заболевания в острый лейкоз, 31 пациент умер (15 — от прогрессии в ОЛ, 12 — от осложнений МДС, 4 — в период миелосупрессии). Медиана общей выживаемости составила 19 мес. Из 18 пациентов с ХММЛ полная ремиссия достигнута у 9 (50%), общий ответ — у 12 больных (67%); 18-месячная выживаемость составила 57%. Среди побочных эффектов во время проведения курса отмечались повышение активности печеночных аминотрансфераз (в 4% случаев). Из 95 пациентов 32 (34%) проходили курс лечения амбулаторно. Интервал между курсами при 5-дневном введении препарата составил в среднем 35 дней. Количество гранулоцитов повышалось более $1 \times 10^9/\text{л}$ в среднем через 24 дня, а количество тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ — через 20 дней. Полный цитогенетический ответ был достигнут у 17 пациентов из 53 (33%), частичный — у 12, что в сумме составляет 57%.

При многофакторном анализе эффективности терапии децитабином были выделены следующие параметры, которые способствуют достижению полных ремиссий: ХММЛ (по сравнению с МДС), непродолжительный период болезни без предшествующей терапии МДС. На общую выживаемость оказывают неблагоприятное влияние: аномалия 5-й и/или 7-й хромосомы, предшествующая терапия (за исключением ростовых факторов) и пожилой возраст пациентов [22].

При проведении терапии децитабином наиболее частыми были следующие побочные эффекты: нейтропения (90%), тромбоцитопения (89%), анемия (82%), лихорадка (53%); с меньшей частотой отмечались тошнота, кашель, сыпь на коже, запор, диарея, головная боль, бессонница, периферические отеки, рвота, гипергликемия, гипоальбуминемия, гипوماгнемия, гипокалиемия, артралгии [19].

В литературе проводят сравнительный анализ эффективности азациитидина и децитабина, их побочных эффектов и общей выживаемости, однако результаты рандомизированного сравнительного исследования этих двух препаратов до настоящего времени еще не опубликованы.

Применение гипометилирующих препаратов (азациитидин и децитабин) не ограничено только МДС. Изучается их эффективность у пожилых больных с острыми лейкозами, а также сочетанное применение с ингибиторами гистондеацетилазы (вальпроевой кислотой, фенилбутиратом, энтиностатом, вориностатом) и иммуномодулирующими препаратами (леналидомидом). Использование гипометилирующих препаратов в качестве индукционной терапии у больных из группы высокого риска МДС способствует достижению общего ответа, по данным разных авторов, в 40—70% случаев, сопровождается минимальными инфекционны-

ми осложнениями и допускается у больных любого возраста. У пациентов моложе 60—65 лет после достижения положительного ответа возможно проведение трансплантации аллогенных СКК как от родственного, так и от неродственного донора. При развитии рецидивов после трансплантации СКК терапия азациитидином и децитабином способствует достижению ремиссии и увеличению продолжительности жизни [23].

В Российской Федерации децитабин был зарегистрирован в 2007 г., и ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ совместно с другими клиниками накоплен опыт применения этого препарата у 31 пациента с МДС, ХММЛ и поздними рецидивами ОМЛ. Азациитидин зарегистрирован позднее, в 2010 г., в связи с чем мы имеем только начальный опыт.

Анализ совместного опыта применения децитабина у 30 больных дал следующие результаты. Возраст больных составил 24—77 лет (медиана 49 лет), было 12 женщин и 18 мужчин, из них с МДС — 20 человек, ОМЛ с признаками миелодисплазии — 8 и ХММЛ — 2. Терапия децитабином проводилась в дозе 20 мг/м² в/в капельно в течение 5 дней. В двух случаях МДС и ХММЛ были диагностированы после успешного лечения апластической анемии, и в одном случае диагностирован вторичный МДС после терапии лимфогранулематоза.

Миелофиброз в трепанобиоптате был выявлен в 17% случаев, аномалии кариотипа — в 67%.

Терапия децитабином оказалась эффективной у 14 пациентов (47%), из них ПР достигнута у 6 (20%), ЧР — у 3 (10%), костномозговая ремиссия — у 5 (17%). Один пациент (3%) скончался от инвазивного аспергиллеза в период миелотоксического агранулоцитоза после 1-го курса терапии, у 9 (30%) были отмечены прогрессия заболевания в острый лейкоз или дальнейшее прогрессирование МДС, у 6 пациентов (20%) терапия была неэффективна после 4-го курса или отмечалось развитие аплазии кроветворения.

Медиана времени наблюдения от начала терапии децитабином составила 12 мес (1—34). Медиана количества проведенных курсов была 4 (1—24), медиана времени развития положительного ответа — 2 курса (1—3 курса). Медиана общей выживаемости составила 15,5 мес (0,7—37,1), медиана трансформации заболевания в острый лейкоз — 10 мес (1,1—13,4), медиана сохранения эффекта — 10 мес (2,4—32,0). Развитие тяжелых инфекционных осложнений отмечалось во время проведения первых курсов терапии децитабином в период миелотоксического агранулоцитоза, при последующем лечении их частота снижалась. Из тяжелых инфекционных осложнений, которые сопровождали период цитопении, можно отметить инвазивный аспергиллез, пневмонии, в том числе вирусной этиологии, сепсис.

Опыт применения азациитидина в ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ в настоящее время имеется у 6 пациентов с МДС из группы высокого риска в возрасте 33—73 лет (медиана 63 года), из них 5 мужчин и 1 женщина. Медиана времени от начала терапии составляет 5 мес (1—7), за это время проведено от 1 до 6 курсов (медиана 4). У двух пациентов ввиду начала терапии рано оценивать ее результаты. В одном случае мы были вынуждены прервать лечение

из-за тяжелых инфекционных осложнений, которые сопровождали все 3 курса, в частности из-за повторного развития сепсиса. В двух случаях достигнута полная ремиссия и в одном — костномозговая ремиссия.

Учитывая собственный опыт и анализ мировой литературы, мы предлагаем протокол применения гипометилирующих препаратов у больных МДС из группы высокого риска и ХММЛ.

Протокол терапии гипометилирующими препаратами

I. Общие положения

1. Критерии включения

- Возраст старше 18 лет.
- Диагноз:
 - МДС — группа промежуточного 2 и высокого риска (по системе IPSS), а именно:
 - рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД), в первую очередь больные с неблагоприятными хромосомными изменениями ($-7/7q-$, две и более хромосомные аберрации);
 - рефрактерная анемия с избытком бластов 1 (РАИБ-1) с промежуточным и неблагоприятным кариотипом;
 - рефрактерная анемия с избытком бластов 2 (РАИБ-2), независимо от кариотипа.
 - ОМЛ, трансформировавшийся из МДС, с бластозом менее 30%.
 - Рецидив ОМЛ, протекающий как МДС, в том числе после ТСКК.
 - ХММЛ с бластозом менее 20%.
 - Вторичные МДС.

При установлении диагноза МДС, особенно вариантов РАИБ-1 и РАИБ-2, необходимо трехкратное исследование миелограммы с интервалами 2 недели. Этот период времени позволяет оценить динамику развития заболевания, выполнить типирование больного и имеющихся сиблингов и начать лечение в соответствии с вариантом заболевания.

2. Критерии исключения

- Предшествующая терапия высокими дозами цитарабина.
- Острая почечная недостаточность, повышение уровня сывороточного креатинина более 0,15—0,20 ммоль/л.
- Повышение уровня билирубина более 30 мкмоль/л, повышение активности аминотрансфераз более чем в 2—3 раза, обусловленные острым или хроническим вирусным гепатитом.
- Развернутый геморрагический синдром, кровоизлияние в головной мозг.
- Тяжелые инфекционные осложнения: сепсис, септический шок, двусторонняя пневмония с признаками дыхательной недостаточности.

- Застойная сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 60%, тяжелые нарушения ритма.
- Острые психотические состояния.
- Беременность.
- Аллергические реакции (в анамнезе) на децитабин, азацитидин, маннитол.

Больные, у которых купированы тяжелые инфекционные осложнения и геморрагический синдром, могут быть включены в протокол.

3. Критерии ответа на проводимую терапию

Полная ремиссия — полная нормализация состава костного мозга и периферической крови.

Частичная ремиссия — восстановление показателей периферической крови более чем на 50% от исходных, отсутствие зависимости от трансфузий компонентов крови и уменьшение количества бластных клеток в миелограмме более чем на 50% от предыдущего уровня.

Костномозговая ремиссия — снижение процента бластных клеток менее 5% без восстановления показателей периферической крови.

Гематологическое улучшение — восстановление показателей периферической крови менее чем на 50% от исходных и/или уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови не менее чем на 50%.

Стабилизация — показатели периферической крови прежние, нет увеличения зависимости от трансфузий компонентов крови.

Прогрессия — снижение показателей периферической крови и увеличение зависимости от гемотрансфузий; увеличение процента бластных клеток по сравнению с исходными значениями, подтвержденное дважды.

Трансформация в острый лейкоз — увеличение процента бластных клеток более 20% в периферической крови и/или костном мозге.

II. Терапия децитабином

Препарат выпускается под названием Дакоген (DAC) компанией «Джонсон & Джонсон».

1. Схема терапии децитабином (рис. 1)

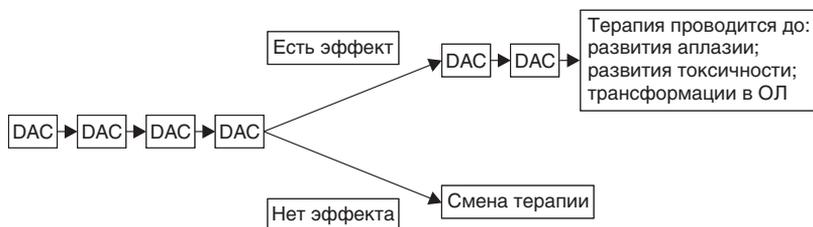


Рисунок 1. Схема терапии децитабином.

2. Тактика проведения курсов терапии децитабином

Децитабин	20 мг/м ² в 250,0 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 1 часа 1 раз в сутки, дни 1—5
-----------	--

Первые курсы терапии децитабином лучше проводить в стационарных условиях. Впоследствии возможно проведение лечения в амбулаторных условиях, но пациент должен находиться в непосредственной близости от гематологического стационара и при развитии фебрильной лихорадки или геморрагического синдрома необходима госпитализация для проведения сопроводительной терапии.

Перед введением децитабина, ввиду высокой частоты развития тошноты, необходимо профилактическое введение противорвотных средств (ондансетрон, трописетрон и т. д.).

Курс терапии обычно переносится хорошо, однако может быть повышение температуры до субфебрильных значений. С профилактической целью можно использовать введение антигистаминных препаратов.

В период проведения терапии децитабином необходимо контролировать биохимические показатели крови (общий белок, альбумин, билирубин, креатинин, мочевины, калий, магний, глюкоза, ЛДГ, аминотрансферазы) не реже 1 раза в неделю, проводить общий анализ крови от 2 до 5 раз в неделю, в зависимости от клинической ситуации.

При снижении числа лейкоцитов ниже 1×10^9 /л деконтаминация кишечника не проводится за исключением случаев доказанной инфекции или эпизодов инфекционных осложнений на предыдущих курсах терапии.

Противоинфекционная терапия в период миелотоксического агранулоцитоза проводится в соответствии с протоколом антимикробной и противовирусной терапии.

Заместительная терапия компонентами крови проводится:

- при снижении гемоглобина $< 70-80$ г/л — отмытыми эритроцитами или эритроцитарной массой через антилейкоцитарные фильтры, с учетом фенотипа резус-фактора;
- при снижении числа тромбоцитов $< 20-30 \times 10^9$ /л — трансфузии тромбоконцентрата в лечебных дозах.

Контрольная стерильная пункция выполняется на 28-й день после окончания курса. При наличии цитогенетических аномалий цитогенетическое исследование выполняется после 3—4-го курса. Желательно также выполнение трепанобиопсии после 4-го и 8-го курсов терапии и при развитии длительных цитопений.

В отсутствие прогрессии заболевания или трансформации в острый лейкоз следующий курс начинается на 21—28-й день, если нет инфекционных осложнений и тяжелой миелосупрессии (лейкоцитов менее 1×10^9 /л). В отсутствие восстановления числа лейкоцитов интервал между курсами может быть увеличен до 42 дней, но желательно в течение первых 3 курсов соблюдать интервал 28 дней. Перед каждым курсом ле-

чения децитабином необходим пересчет дозы препарата в соответствии с площадью поверхности тела.

При развитии выраженной миелосупрессии и гипоплазии кроветворной ткани следует решить вопрос о необходимости терапии децитабином; в случае ее продолжения возможна коррекция дозы препарата (уменьшение дозы на 25—30% — до 10—15 мг/м²).

Для достижения эффекта (полная или частичная ремиссия, улучшение) необходимо проведение не менее 4 курсов.

После 4-го курса необходимо выполнить полное исследование состояния костномозгового кроветворения:

- цитологическое исследование костного мозга с цитохимическим исследованием клеток красного ряда;
- цитогенетическое исследование костного мозга; при наличии в начале терапии подтвержденного клона помимо обычного исследования необходимо проведение FISH для количественного определения аномального кариотипа;
- трепанобиопсия.

В отсутствие эффекта после 4-го курса децитабина — смена тактики терапии.

3. Тактика постиндукционной терапии

При доказанной эффективности терапии децитабином после 4-го курса — продолжение проведения курсов в прежнем режиме, с интервалами 28—42 дня. Перед каждым курсом рекомендуется выполнять стерильную пункцию.

По мере увеличения количества проведенных курсов увеличивается вероятность развития выраженной миелосупрессии, поэтому необходимо выполнять трепанобиопсию после каждого 4-го курса терапии.

При усугублении цитопенического синдрома, обусловленного выраженной гипоплазией кроветворения, — окончание лечения децитабином.

Если в процессе дальнейшей терапии диагностируют прогрессию заболевания или трансформацию в острый лейкоз, децитабин необходимо отменить, а последующее лечение желательно проводить в соответствии с протоколом лечения вторичных ОМЛ [25].

4. Общая длительность терапии

При эффективности децитабина необходимо проведение длительного лечения, до прогрессии заболевания или трансформации в ОМЛ.

При наличии HLA-идентичного донора (родственного или неродственного) после достижения положительного ответа желательно выполнение трансплантации СКК.

5. Рецидив после отмены децитабина

При развитии рецидива болезни после отмены децитабина возможно повторное его использование в том же режиме или использование азаци-тидина.

III. Терапия азацитидином

Препарат выпускается под названием Вайдаза (AZA) компанией «Селджен».

1. Схема терапии азацитидином (рис. 2)

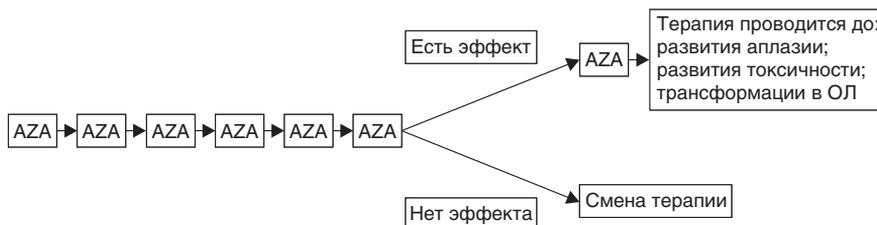


Рисунок 2. Схема терапии азацитидином.

2. Тактика проведения курсов терапии азацитидином

Азацитидин	75 мг/м ² подкожно 1 раз в сутки в течение 7 дней, интервал 21 день; 28-дневный цикл
------------	---

Препарат вводится подкожно, и в месте его введения нередко развиваются осложнения. Поэтому обращаем внимание на необходимость четко следовать инструкции по разведению препарата!

Стерильный лиофилизированный порошок азацитидина в асептических условиях разводится стерильной водой для инъекций из расчета 4 мл на 100 мг препарата. После медленного введения растворителя во флакон его переворачивают 2—3 раза до получения однородной суспензии. Концентрация азацитидина в приготовленном растворе составляет 25 мг/мл.

Желательно готовить раствор непосредственно перед употреблением. При комнатной температуре раствор стабилен в течение 1 часа, при температуре +2—8°C (в холодильнике) — до 8 часов.

Вводимый раствор азацитидина должен быть комнатной температуры. Непосредственно перед введением содержимое шприца следует повторно перемешать, перевернув его 2—3 раза и осторожно покатав в ладонях в течение 30 секунд, чтобы суспензия была гомогенной. Иглу перед введением препарата необходимо поменять на стерильную, выпустив воздух, но не сливая готовый раствор (на игле не должно быть капель раствора, что позволит снизить вероятность развития местной реакции).

Азацитидин вводят подкожно в плечо, бедро или переднюю брюшную стенку. В одну анатомическую область можно вводить 100 мг азацитидина (4 мл). Если суточная доза превышает 100 мг, ее нужно разделить

на две равные части и вводить двумя шприцами в две различные анатомические области (например, правое и левое плечо, правое и левое бедро и т. д.). На следующий день для введения препарата желательно использовать новые анатомические области или вводить в предыдущие, но с отступом по крайней мере на 2,5 см от ранее использовавшейся точки, никогда не делая инъекции в области, где имеется болезненность, гематома, покраснение или уплотнение. После инъекции желательно массировать места введения в течение 20 мин.

Первые курсы терапии азацитидином лучше проводить в стационарных условиях. Впоследствии возможно проведение лечения в амбулаторных условиях, но пациент должен находиться в непосредственной близости от гематологического стационара и при развитии осложнений (фебрильной лихорадки или геморрагического синдрома) должен быть госпитализирован для проведения сопроводительной терапии.

Перед введением азацитидина, ввиду высокой частоты развития тошноты, необходимо профилактическое введение противорвотных средств (ондансетрон, трописетрон и т. д.).

Курс терапии обычно переносится хорошо, однако может быть повышение температуры до субфебрильных значений. С профилактической целью можно использовать введение антигистаминных препаратов.

В период проведения терапии азацитидином необходимо контролировать биохимические показатели крови (общий белок, альбумин, билирубин, креатинин, мочевины, калий, магний, глюкоза, ЛДГ, аминотрансферазы) не реже 1 раза в неделю, проводить общий анализ крови от 2 до 5 раз в неделю, в зависимости от клинической ситуации.

Противоинфекционная терапия в период миелотоксического агранулоцитоза проводится в соответствии с протоколом антимикробной и противовирусной терапии.

Заместительная терапия компонентами крови проводится:

- при снижении гемоглобина $< 70-80$ г/л — эритроцитарной массой (желательно через антилейкоцитарные фильтры), с учетом фенотипа резус-фактора;
- при снижении числа тромбоцитов $< 20-30 \times 10^9$ /л и/или наличии геморрагического синдрома — трансфузии тромбоконцентрата в лечебных дозах.

Контрольная стерильная пункция выполняется на 20—21-й день после окончания курса. При наличии цитогенетических аномалий цитогенетическое исследование выполняется после 6-го и 12-го курсов. Желательно также выполнение трепанобиопсии после 6-го и 12-го курсов терапии и при развитии длительных цитопений.

В отсутствие трансформации в острый лейкоз следующий курс начинается на 28-й день цикла (перерыв 21 день), если нет инфекционных осложнений и выраженной миелосупрессии.

В ходе терапии необходимо отслеживать показатели периферической крови для коррекции дозы препарата и интервалов между курсами.

Коррекция дозы азацитидина

Если до начала лечения азацитидином в гемограмме количество лейкоцитов $> 3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и уровень тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$

Гематологическая токсичность констатируется, если в ходе конкретного цикла минимальный уровень тромбоцитов составляет ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и/или минимальное абсолютное количество нейтрофилов составляет ниже $1 \times 10^9/\text{л}$.

Разрешение токсичности определяется как увеличение (сверх минимального) количества клеток со стороны тех ростков, в которых отмечалась гематологическая токсичность, по крайней мере на половину разницы между исходным и минимальным значениями, то есть уровень форменных элементов крови при разрешении токсичности должен быть:

\geq Минимальный + $(0,5 \times [\text{Исходный} - \text{Минимальный}])$.

При развитии гематологической токсичности на фоне терапии азацитидином следующий цикл следует отложить до восстановления уровня тромбоцитов и абсолютного количества нейтрофилов. Коррекция дозы не потребуется, если восстановление произойдет в течение 14 дней. Если же восстановления в течение 14 дней не произойдет, дозу следует снизить в соответствии с табл. 1. После коррекции дозы продолжительность цикла должна по-прежнему составлять 28 дней.

Таблица 1. Пересчет дозы азацитидина в зависимости от гематологической токсичности

Уровни форменных элементов крови перед началом очередного курса терапии		Процент дозы на следующем цикле в отсутствие восстановления ¹ через 14 дней
Абсолютное количество нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$)	Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	
$< 1,0$	$< 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

¹ Уровень форменных элементов крови при разрешении токсичности (восстановление) должен быть: \geq Минимальный + $(0,5 \times [\text{Исходный} - \text{Минимальный}])$.

Если до начала лечения азацитидином в гемограмме отмечалось снижение уровней форменных элементов крови: лейкоциты $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, или абсолютное количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, или тромбоциты $< 75,0 \times 10^9/\text{л}$

Если после применения азацитидина степень снижения числа лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов или числа тромбоцитов со-

ставляет менее 50% от предшествующих лечению значений либо превышает 50%, но сопровождается положительной динамикой со стороны какого-либо из ростков, задерживать следующий цикл и как-либо корректировать дозу не следует.

Если же степень снижения числа лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов или числа тромбоцитов составляет более 50% от предшествующих лечению значений, следующий цикл терапии азацитидином следует отложить до восстановления уровня тромбоцитов или абсолютного количества нейтрофилов. Коррекция доз не нужна, если восстановление произойдет в течение 14 дней. Если же разрешения токсичности в течение 14 дней не произойдет, необходимо определить клеточность костного мозга. При значении этого показателя > 50% коррекция дозы не требуется. Если же клеточность костного мозга составляет ≤ 50%, необходимо отложить терапию и снизить дозу согласно табл. 2.

Таблица 2. Коррекция дозы азацитидина в зависимости от клеточности костного мозга

Клеточность костного мозга	Процент дозы на следующем цикле в отсутствие восстановления ¹ через 14 дней	
	Восстановление ¹ в течение < 21 дня	Восстановление ¹ в течение > 21 дня
15—50%	100%	50%
< 15%	100%	33%

¹ Уровень форменных элементов крови при разрешении токсичности (восстановление) должен быть: ≥ Минимальный + (0,5 × [Исходный – Минимальный]).

После коррекции дозы продолжительность цикла должна по-прежнему составлять 28 дней.

Для пациентов с продвинутыми формами МДС (цитопенический синдром, бластные клетки > 15%, но < 20%, комплексный кариотип) коррекция дозы азацитидина в течение первых 3 курсов не рекомендуется, даже в случае глубокой цитопении, исключение составляют тяжелые инфекционные осложнения (сепсис).

Первые признаки улучшения могут быть отмечены после 2 курсов азацитидина, для достижения эффекта (полная или частичная ремиссия, гематологическое улучшение) необходимо провести не менее 6 курсов.

После 6-го курса необходимо выполнить исследование состояния костномозгового кроветворения:

- цитологическое исследование костного мозга с цитохимическим исследованием клеток красного ряда;
- цитогенетическое исследование костного мозга; при наличии в начале терапии подтвержденного клона помимо обычного исследования желательна проведение FISH для количественного определения аномального кариотипа;
- трепанобиопсия.

В отсутствие какого-либо эффекта после 6-го курса азациитидина (снижение процента бластных клеток, повышение показателей гемограммы, снижение зависимости от гемотрансфузий) возможна смена тактики терапии.

3. Отмена терапии азациитидином

Терапию азациитидином необходимо закончить при следующих событиях, независимо от времени их развития.

- Негематологическая токсичность 3-й и 4-й степени продолжительностью свыше 14 дней либо развитие угрожающих жизни проявлений токсичности.
- Негематологическая токсичность 3-й и 4-й степени, рецидивирующая несмотря на два предшествующих снижения дозы.
- Гематологическая токсичность 4-й степени продолжительностью свыше 7 дней несмотря на два предшествующих снижения дозы.
- Трансформация заболевания в острый миелоидный лейкоз с уровнем бластов > 30%.

4. Тактика постиндукционной терапии

При доказанной эффективности терапии азациитидином после 6-го курса — продолжение проведения курсов в прежнем режиме с интервалами 21—35 дней, в зависимости от степени цитопении. Перед каждым курсом желательно выполнять стерильную пункцию.

По мере увеличения количества проведенных курсов увеличивается вероятность развития выраженной миелосупрессии, поэтому необходимо выполнять трепанобиопсию после каждого 4—6-го курса терапии.

При усугублении цитопенического синдрома, обусловленного выраженной гипоплазией кроветворения, — окончание лечения азациитидином.

Если в процессе дальнейшей терапии диагностируют прогрессию заболевания или трансформацию в острый лейкоз, азациитидин необходимо отменить, а последующее лечение желательно проводить в соответствии с протоколом лечения вторичных ОМЛ [25].

5. Общая длительность терапии

При эффективности азациитидина необходимо проведение длительного лечения, до прогрессии или трансформации заболевания в ОМЛ.

При наличии HLA-идентичного донора (родственного или неродственного) после достижения положительного ответа желательно выполнение трансплантации СКК [24].

6. Рецидив после отмены азациитидина

При развитии рецидива болезни после отмены азациитидина возможно повторное его использование в том же режиме или смена на децитабин.

Литература

1. Cazzola M, Anderson JE, Ganser A, Hellstrom-Lindberg E. A patient-oriented approach to treatment of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998; 83:910–935.
2. Ferrara F, Leoni F, Pinto A et al. Fludarabine, cytarabine, and granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of high risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1999; 86:2006–2013.
3. Ehrlich M, Gama-Sosa MA, Huang LH et al. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues of cells. *Nucleic Acids Res* 1982; 10:2709–2721.
4. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell* 1999; 99:247–257.
5. Leone G, Teofili L, Voso MT, Lubbert M. DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Haematologica* 2002; 87:1324–1341.
6. Quesnel B, Guillemin G, Vereecque R et al. Methylation of the p15(INK4b) gene in myelodysplastic syndromes is frequent and acquired during disease progression. *Blood* 1998; 91:2985–2990.
7. Aggerholm A, Guldborg P, Hokland M, Hokland P. Extensive intra- and interindividual heterogeneity of p15INK4B methylation in acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 1999; 59:436–441.
8. Jones PA, Taylor SM. Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation. *Cell* 1980; 20:85–93.
9. Constantinides PG, Taylor SM, Jones PA. Phenotypic conversion of cultured mouse embryo cells by aza pyrimidine nucleosides. *Dev Biol* 1978; 66:57–71.
10. Creusot F, Acs G, Christman JK. Inhibition of DNA methyltransferase and induction of Friend erythroleukemia cell differentiation by 5-azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine. *J Biol Chem* 1982; 257:2041–2048.
11. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002; 20:2429–2440.
12. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006; 24:3895–3903.
13. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10:223–232.
14. Braun T, Droin N, Renzis B et al. A phase II study of decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood* 2010; 116: abstract 1873.
15. Komrokji R, Al Ali N, Alrawi E et al. Azacitidine for treatment of therapy related myelodysplastic syndrome. *Blood* 2011, 118: abstract 1712.
16. Momparler RL, de Vos D. 5-Aza-2'-Deoxycytidine: Preclinical and Clinical Studies. — Haarlem, The Netherlands: PCH Publications, 1990.
17. Van Groeningen CJ, Leyva A, O'Brien AM et al. Phase I and pharmacokinetic study of 5-aza-2'-deoxycytidine (NSC 127716) in cancer patients. *Cancer Res* 1986; 46:4831–4836.

18. Wijermans PW, Krulder JW, Huijgens PC, Neve P. Continuous infusion of low-dose 5-Aza-2'-deoxycytidine in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1997; 11:1–5.
19. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106:1794–1803.
20. Lubbert M, Wijermans P, Kunzmann R et al. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br J Haematol* 2001; 114:349–357.
21. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007; 109:52–57.
22. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer* 2007; 109:265–273.
23. Gore SD. New ways to use DNA methyltransferase inhibitors for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:550–555.
24. Feanux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10:223–232.
25. Паровичникова ЕН, Исаев ВГ. Протокол лечения вторичных и трансформировавшихся из МДС ОМЛ // Программное лечение лейкозов / Под ред. Савченко ВГ. — М.: ГИЦ РАМН, 2008; стр. 79–94.



Е. А. Михайлова, В. Г. Савченко

**Протокол программного
лечения больных
апластической анемией:
комбинированная
иммуносупрессивная
терапия**

Руководитель протокола

В. Г. Савченко

Координатор

Е. А. Михайлова
тел. +7 (495) 613-2690
mea@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Апластическая анемия — заболевание системы крови, характеризующееся глубокой панцитопенией, которая развивается в результате угнетения костномозгового кроветворения.

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при апластической анемии считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественники гемопоэза [1—3].

Благодаря многочисленным исследованиям, опубликованным за последние годы, доказано, что костномозговая недостаточность при апластической анемии обусловлена подавлением пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Установлена повышенная продукция цитокинов, обладающих ингибирующим действием на гемопоэтические клетки (интерферон γ , фактор некроза опухолей α) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2). Активация лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественников, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга.

Современная тактика лечения взрослых больных апластической анемией — это трансплантация аллогенного костного мозга и/или комбинированная иммуносупрессивная терапия, включающая два основных препарата, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием: антитимоцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин [4—11]. Программы лечения больных апластической анемией могут включать и другие терапевтические воздействия, в частности спленэктомия, использование современных иммуносупрессивных или иммунокорректирующих агентов.

Трансплантация костного мозга (ТКМ) в рамках алгоритма лечения больных апластической анемией занимает определенное место: наличие гистосовместимого донора костного мозга, молодой возраст, короткий гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания — условия, при которых ТКМ может рассматриваться как терапия выбора. Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием донора костного мозга у большинства пациентов. Совершенствование иммуносупрессивной терапии, использование различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов позволили значительно повысить эффективность лечения апластической анемии [12—16]. Но длительная выживаемость больных тяжелой апластической анемией остается невысокой: только 70—80% пациентов переживают 5 лет. Эффективность лечения в первую очередь зависит от тяжести заболевания и возможности реализации на ранних этапах течения болезни программы комбинированной иммуносупрессивной терапии или ТКМ. Однако далеко

не всегда иммуносупрессивная терапия начинается в первые месяцы после установления диагноза. К сожалению, у большинства больных апластической анемией на первых этапах лечения используются глюкокортикоиды. Известно, что длительное применение глюкокортикоидов может сопровождаться развитием тяжелых осложнений (кушингоидный синдром, артериальная гипертензия, стероидный диабет, остеопороз, асептический некроз костей, язвенное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта и др.) в отсутствие стойкого терапевтического эффекта. Длительная глубокая гранулоцитопения в сочетании с глюкокортикоидами, в частности с преднизолоном, как правило, приводит к развитию тяжелых инфекционных осложнений, требующих интенсивной антибактериальной терапии, создающих неблагоприятные условия для начала иммуносупрессивной терапии и ухудшающих ее эффективность. Следует отметить, что нередко в современных программах лечения взрослых больных апластической анемией необоснованно применяются колониестимулирующие факторы [9, 11]. Кроме того, недооценивается роль спленэктомии, эффективность которой при нетяжелой форме заболевания четко доказана [17].

Анализ эффективности программной терапии взрослых больных апластической анемией, находившихся на лечении в ГНЦ в 2000—2010 гг., позволяет рекомендовать разработанный алгоритм лечения как основной протокол иммуносупрессивной терапии взрослых больных апластической анемией.

Показания к проведению программной иммуносупрессивной терапии при апластической анемии

Программная комбинированная иммуносупрессивная терапия проводится больным от 15 до 60 лет и старше с диагнозом апластическая анемия, установленным на основании данных анализа периферической крови, миелограммы (стерильная пункция) и гистологических препаратов костного мозга (билатеральная трепанобиопсия подвздошной кости), в отсутствие противопоказаний.

Основные критерии диагноза апластической анемии

- Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин < 110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $< 2,0 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты $< 100,0 \times 10^9$ /л).
- Снижение клеточности костного мозга и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга.
- Аплазия костного мозга в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового костного мозга).

Выделяют следующие **критерии тяжести апластической анемии (АА):**

- **нетяжелая АА:** гранулоцитопения $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- **тяжелая АА:** гранулоцитопения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $< 20,0 \times 10^9/\text{л}$;
- **сверхтяжелая (очень тяжелая) АА:** гранулоцитопения $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$.

При определении тяжести апластической анемии учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения.

Рефрактерная АА диагностируется в случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии через 6—9 месяцев от начала лечения или после II этапа лечения (после второго курса АТГ).

Противопоказания к проведению программной иммуносупрессивной терапии

Противопоказаниями к проведению комбинированной иммуносупрессивной терапии служат тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной недостаточностью.

Геморрагический синдром и инфекционные осложнения следует рассматривать как временные противопоказания, которые должны быть купированы до начала иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином или циклоспорином и до проведения спленэктомии.

В случае тяжелых инфекционных осложнений (сепсис, пневмония) иммуносупрессивной терапии должна предшествовать интенсивная противoinфекционная терапия, проводимая с учетом возбудителя (бактерии, грибы, вирусы). Антитимоцитарный глобулин или циклоспорин назначаются через 5—7 дней после нормализации температуры и исчезновения клинической симптоматики.

При наличии геморрагического синдрома циклоспорин может быть назначен параллельно с заместительной терапией донорскими тромбоцитами.

Комбинированная иммуносупрессивная терапия

Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией проводится по программам, включающим несколько этапов (рис. 1).

I этап. Антитимоцитарный глобулин (АТГ) назначается на первом этапе лечения.

В случаях непереносимости препарата, его отсутствия, а также при нетяжелой АА лечение может быть начато со спленэктомии.

Через 2—3 недели от начала курса АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) или после спленэктомии начинается терапия циклоспорином.

Стартовая суточная доза циклоспорина — 10 мг/кг. Коррекция суточной дозы проводится с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспорина в сыворотке крови.

II этап. Через 3—6 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при отсутствии положительной клинико-гематологической динамики в программу лечения включается второй курс терапии АТГ или спленэктомия. Если на первом этапе была осуществлена спленэктомия, то проводится первый курс терапии АТГ. Терапия циклоспорином должна быть продолжена.

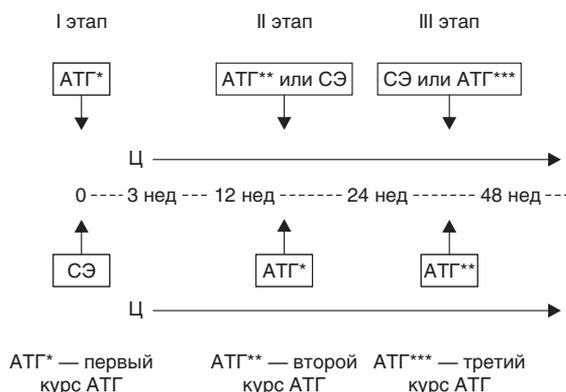


Рисунок 1. Алгоритм иммуносупрессивной терапии взрослых больных апластической анемией (ГНЦ, 2000 г.). СЭ — спленэктомия; Ц — циклоспорин.

III этап. Через 6—12 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при рефрактерном течении АА и сохраняющейся зависимости больного от трансфузий донорских эритроцитов и тромбоцитов проводится второй или третий курс АТГ или оперативное вмешательство (спленэктомия), если оно не было выполнено на предшествующих этапах лечения.

Курс терапии циклоспорином у больных рефрактерной апластической анемией продолжается 18—24 месяца и более (не менее 12 месяцев после достижения ремиссии).

Курс терапии АТГ соответствует протоколам № 1 и № 2. В течение первых 21—28 дней курса больной находится в асептических условиях одноместной палаты.

Перед началом курса устанавливается подключичный катетер. Пункция подключичной вены осуществляется под контролем количества тромбоцитов периферической крови и после трансфузии тромбоконцентрата (не менее 6 доз).

Протокол применения антиtimoцитарного глобулина при апластической анемии № 1

За 2 дня до начала терапии АТГ назначают:

Триметоприм/сульфаметоксазол	Бисептол, 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 3 раза в неделю (при этом режиме дозирования расчет суточной дозы препарата проводят по триметоприму — 2,5—5 мг/кг/сут — и разделяют ее на 2 приема в день) в течение 3 недель
Преднизолон	30 мг в сутки внутрь
Кальций-Д3 Никомед	1—2 таблетки в день в течение 4 недель

Ежедневно в течение 5 дней:

АТГ ¹	Атгам, 20 мг/кг ² , или Тимоглобулин, 3,75 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов ³
Глюкокортикоиды	Преднизолон, 60 мг, или Метипред, 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)
Антигистаминные препараты	2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)

Трансфузионная терапия:

Донорские тромбоциты	Тромбоконцентрат, при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9$ /л и при геморрагическом синдроме ежедневно
Донорские эритроциты	Эритроцитная масса, при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день

С 14-го дня курса⁴ (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы преднизолона, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21—24-й день.

¹ Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

² Возможно использование 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней.

³ Суточная доза препарата вводится в 1200—1600 мл физиологического раствора.

⁴ Первый день курса — день первого введения АТГ.

Протокол применения антиtimoцитарного глобулина при апластической анемии № 2

Протокол № 2 проводится при тяжелой АА больным с эпизодами лихорадки (более 38°C) без выявленного очага инфекции или после купирования клинически и микробиологически доказанных инфекционных осложнений (не ранее чем через 5—7 дней после нормализации температуры). В протокол № 2 включаются противогрибковые препараты: у больных с наличием грибковых инфекций в анамнезе для их вторичной

профилактики и у больных без подтвержденных микозов, но имевших тяжелые инфекционные осложнения до начала иммуносупрессивной терапии.

За 2 дня до начала терапии АТГ назначают:

Флуконазол	Дифлюкан , 400 мг внутрь или внутривенно один раз в сутки в течение 3 недель
Триметоприм/сульфаметоксазол	Бисептол , 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 3 раза в неделю (при этом режиме дозирования расчет суточной дозы препарата проводят по триметоприму — 2,5—5 мг/кг/сут — и разделяют ее на 2 приема в день) в течение 3 недель
Ацикловир	По 200 мг 3 раза в сутки внутривенно (больным, имеющим в анамнезе герпетическую инфекцию — herpes simplex, herpes zoster)
Преднизолон	30 мг в сутки внутрь
Кальций-Д3 Никомед	1—2 таблетки в день в течение 4 недель

Ежедневно в течение 5 дней:

АТГ¹	Атгам , 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов ²
Глюкокортикоиды	Преднизолон , 60—90 мг, или Метипред , 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)
Антигистаминные препараты	2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)

Трансфузионная терапия:

Донорские тромбоциты	Тромбоконцентрат , при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и при геморрагическом синдроме ежедневно
Донорские эритроциты	Эритроцитная масса , при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день

Антибиотики широкого спектра действия	Цефалоспорины 3-го или 4-го поколения в сочетании с аминогликозидами либо монотерапия карбапенемами: внутривенно капельно в течение 2—3 недель ³
--	---

С 14-го дня курса⁴ (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы **преднизолона**, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21—24-й день.

¹ Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

² Суточная доза препарата вводится в 1200—1600 мл физиологического раствора.

³ После отмены антибиотиков доза противогрибковых препаратов уменьшается в 2 раза.

⁴ Первый день курса — день первого введения АТГ.

Протокол применения циклоспорина при апластической анемии

Циклоспорин назначается через 2—3 недели после начала курса АТГ или после спленэктомии. Начальная доза препарата — 10 мг/кг в сутки. У больных старше 60 лет стартовая доза может быть снижена до 5 мг/кг в сутки. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от индивидуальной переносимости препарата: снижение суточной дозы циклоспорина проводится при повышении его уровня в сыворотке выше нормы (200—400 нг/мл), повышении содержания в сыворотке креатинина, билирубина, активности печеночных ферментов, а также при появлении клинических симптомов токсичности препарата. Средняя суточная доза циклоспорина на протяжении курса лечения колеблется в пределах 4—5 мг/кг. Продолжительность курса составляет от 18 (нетяжелая АА) до 24 (тяжелая АА) месяцев.

Терапия циклоспорином проводится в сочетании с препаратами магния (Магне В6, Магнерот) и под контролем содержания магния в сыворотке.

Гемотрансфузионная терапия при апластической анемии

Лечение антитимоцитарным глобулином и циклоспорином, проведение спленэктомии невозможны без современной заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. В первую очередь это касается использования эритроцитарной массы и тромбоконцентрата, алгоритм применения которых определяется тяжестью течения болезни, то есть выраженностью анемического и геморрагического синдромов, и этапом терапии.

Для купирования анемического синдрома при АА должна использоваться эритроцитарная масса, очищенная от лейкоцитов и тромбоцитов, с учетом фенотипа эритроцитов донора и реципиента. Для однократного переливания донорских тромбоцитов используют не менее 6—10 доз тромбоконцентрата, полученного от одного донора; трансфузии проводят с частотой от 1 раза в неделю до 1 раза в день. Использование тромбоконцентратов, приготовленных при четырехкратном тромбоцитаферезе, позволяет значительно уменьшить число доноров и снизить риск алло-сенсбилизации пациентов. При тяжелом геморрагическом синдроме, характеризующемся маточными, желудочно-кишечными кровотечениями, сопровождающемся развитием ДВС-синдрома, необходимо использовать свежезамороженную плазму.

Тактика использования компонентов крови зависит от этапа иммуносупрессивной терапии.

В период подготовки к курсу лечения АТГ или к спленэктомии необходимо купировать геморрагический синдром, если он имеет место, и повысить количество тромбоцитов выше $30,0 \times 10^9/\text{л}$, а уровень гемоглобина — выше 80,0 г/л. Частота переливаний определяется индивидуально.

Гемотрансфузионное обеспечение курса терапии АТГ (5 дней) и раннего послекурсового периода (2—3 недели) требует наиболее интенсив-

ной гемотрансфузионной поддержки: эритроцитная масса и тромбоконцентрат применяются с такой частотой и в таком объеме, которые необходимы для поддержания уровня гемоглобина выше 80 г/л и количества тромбоцитов выше $40,0\text{--}60,0 \times 10^9/\text{л}$.

Тактика гемотрансфузионной терапии в период индукции ремиссии на фоне приема циклоспорина вырабатывается индивидуально и зависит от критических для данного больного уровней гемоглобина и тромбоцитов.

Тактика заместительной трансфузионной терапии компонентами крови (донорские эритроциты и тромбоциты) при **рефрактерной апластической анемии** определяется степенью трансфузионной зависимости больного. Трансфузии эритроцитной массы больным рефрактерной апластической анемией должны осуществляться при динамическом контроле за показателями обмена железа. Перегрузка железом в результате множественных гемотрансфузий служит показанием к проведению хелаторной терапии.

При повышении ферритина сыворотки > 1000 нг/мл в программу лечения больных рефрактерной апластической анемией рекомендуется включить **Эксиджад (деферазирокс)**. Эксиджад назначают внутрь в таблетках в средней суточной дозе 20 мг/кг; в зависимости от уровня ферритина сыворотки, переносимости терапии препаратом и сопутствующей патологии возможно уменьшение или увеличение дозы на 5—10 мг/кг/сут.

Основные осложнения иммуносупрессивной терапии

Основные осложнения терапии анти timoцитарным глобулином

Аллергические и анафилактические реакции во время введения АТГ. Озноб, лихорадка, эритематозная или уртикарная сыпь встречаются у 30—60% больных. В этих случаях увеличивают дозы вводимых глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов в 1,5—2 раза и по возможности продолжают введение АТГ.

Значительно реже (у 2—3% больных) развиваются бронхоспазм, отек Квинке, артериальная гипотензия. В этих случаях прекращают введение АТГ и проводят соответствующее лечение.

Сывороточная болезнь обычно развивается на 7—14-й день (5—20-й день) от начала терапии более чем у 50% больных. Лихорадка, папулезные высыпания на коже, кожный зуд, полиартралгии, миалгии, головная боль, тошнота — наиболее часто встречающиеся симптомы сывороточной болезни; реже наблюдаются транзиторное повышение активности аминотрансфераз, повышение артериального давления, желудочно-кишечные расстройства; в 1—2% случаев могут иметь место эпилептические судороги. Назначение антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов (преднизолон, 30—60 мг в сутки) в течение 1—2 недель, как правило, купирует сывороточную болезнь. В тяжелых случаях проводят сеансы плазмафереза.

Для предупреждения развития тяжелых аллергических осложнений рекомендуется непосредственно перед введением АТГ обязательно проводить внутрикожные тесты на чувствительность больного к препарату.

Усиление геморрагического синдрома на фоне введения или после введения АТГ требует интенсивной заместительной терапии трансфузиями тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы.

Основные осложнения терапии циклоспорином

Наиболее часто встречающимся осложнением можно считать нарушение функции почек, связанное с нефротоксичностью препарата; при этом наблюдаются повышение содержания креатинина в сыворотке, периферические отеки и олигурия. Нередко повышается артериальное давление, появляются тремор пальцев рук, парестезии, головные боли, в редких случаях — энцефалопатия. У трети больных отмечается гиперплазия десен. Тошнота, рвота, боли в животе, диарея встречаются в 10—13% случаев. Гипербилирубинемия можно обнаружить у 30% больных, но повышение активности печеночных аминотрансфераз наблюдается значительно реже. Могут иметь место электролитные нарушения: гиперкалиемия, гипомагниемия. В некоторых случаях наблюдаются гинекомастия; гипертрихоз, а также аллергические реакции (аллергическая сыпь). Следует отметить, что чаще всего перечисленные осложнения появляются на фоне приема максимальной дозы циклоспорина (10 мг/кг в сутки) в первые 2—3 недели терапии.

Токсические осложнения терапии циклоспорином, как правило, корректируются уменьшением суточной дозы (на 25—50%) или временной отменой препарата. В ряде случаев необходима сопутствующая симптоматическая терапия.

Инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии

Инфекционные осложнения при проведении иммуносупрессивной терапии возникают у большинства больных апластической анемией. На первых этапах терапии преобладают инфекции, вызванные бактериями, в дальнейшем, по мере удлинения периода гранулоцитопении и усиления иммуносупрессии, доминируют оппортунистические инфекции, обусловленные грибами, прежде **Aspergillus spp.**, пневмоцистами, герпесвирусами. К особенностям инфекционных осложнений, регистрируемых при апластической анемии, относят высокую частоту выявления возбудителя (микробиологически подтвержденные инфекции составляют до 75%) и преобладание смешанной микрофлоры в этиологии инфекционного процесса. Инфекции, вызванные разными микроорганизмами, могут как регистрироваться на «старте» возникновения инфекционных осложнений, так и возникать последовательно в процессе терапии этих осложнений. Первым симптомом инфекции является лихорадка. Лихорадка при гранулоцитопении (нейтропении) расценивается как инфекционная, если температура тела поднимается вы-

ше 38°C, сохраняется в течение 2 часов и не связана с введением пирогенных препаратов. Наличие лихорадки и/или очага инфекции у больных апластической анемией является основанием для назначения антимикробных средств. На первом этапе эмпирической антибактериальной терапии применяют антибиотики, обладающие широким спектром действия, который обязательно включает грамотрицательные бактерии, в том числе синегнойную палочку. Антибиотики назначают в максимальных или субмаксимальных дозах до получения результатов бактериологического исследования. Используют сочетание цефалоспоринов 3-го или 4-го поколения (цефоперазон/сульбактам, цефепим или цефтазидим) с амикацином. Эмпирическая терапия одним антибиотиком, за исключением карбапенемов, не проводится. Дальнейшая модификация терапии осуществляется в соответствии с результатами микробиологических исследований.

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов (амфотерицина В, вориконазола или каспофунгина) проводится на 3—7-й день фебрильной лихорадки, сохраняющейся при терапии антибиотиками широкого спектра действия. Более раннее применение противогрибковых препаратов (на 3—4-й день) показано в случаях, когда наряду с фебрильной лихорадкой имеется один из следующих признаков: инфильтрат в легких, колонизация слизистых дрожжевыми грибами **Candida spp.**, инвазивный микоз в анамнезе. При микробиологически подтвержденной инфекции, вызванной грамположительными бактериями (выделение бактерий из крови или бронхоальвеолярной жидкости), к антибиотикам первого этапа добавляют ванкомицин. При инфекциях, вызванных ванкомициноустойчивыми энтерококками, назначают линезолид (Зивокс).

Самыми частыми инфекционными осложнениями, развивающимися на фоне приема циклоспорина, являются пневмоцистная пневмония и герпетические инфекции. Поражение легких, вызванное данными микроорганизмами, диагностируется при проведении бронхоальвеолярного лаважа с использованием комплекса исследований, включающего иммуноферментный метод и ПЦР.

Оценка результатов лечения

Оценка результатов лечения проводится по следующим критериям.

- **Ремиссия (полная или частичная)** — полная или частичная нормализация показателей гемограммы (гемоглобин $> 100,0$ г/л, гранулоциты $> 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $> 100,0 \times 10^9$ /л) и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.
- **Клинико-гематологическое улучшение** — улучшение показателей гемограммы (гемоглобин $> 80,0$ г/л, гранулоциты $> 1,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты $> 20,0 \times 10^9$ /л), исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови. Результаты лечения оценивают через 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца и далее ежегодно.

Протокол обследования больных апластической анемией до начала и в процессе иммуносупрессивной терапии

До начала лечения

- Общий анализ периферической крови.
- Цитологическое и цитогенетическое исследования костного мозга (стерильная пункция), гистологическое исследование костного мозга (билатеральная трепанобиопсия).
- Биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций, железо сыворотки, ферритин сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщенные трансферрина железом, трансферрин); коагулограмма; иммунофенотипирование эритроцитов и гранулоцитов с целью выявления ПНГ-клона.
- Электрокардиография.
- Рентгенография грудной клетки; КТ грудной клетки.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печень, селезенка).
- Общий анализ мочи.
- Микробиологические исследования (посев со слизистой оболочки рта, посев крови; посев мочи).
- Определение маркеров гепатитов В и С, герпесвирусов (иммуноферментный метод и ПЦР).
- Консультации невропатолога, окулиста, отоларинголога, гинеколога.

Во время курса лечения АТГ (5 дней)

- Общий анализ периферической крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты): ежедневно или через день.
- Биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций): 2—3 раза.
- Коагулограмма: 1—2 раза.
- Общий анализ мочи: ежедневно.

После курса лечения АТГ и на фоне терапии циклоспорином (в течение первых 2—3 месяцев)

- Общий анализ периферической крови: 1 раз в неделю.
- Биохимическое исследование крови: 1 раз в неделю.
- Коагулограмма: 1 раз в неделю.
- Общий анализ мочи: 1 раз в неделю.

- Рентгенологические исследования, включая КТ грудной клетки, а также бактериологические исследования: при стойком (в течение суток) повышении температуры выше 37,5—38,0°C.
- Определение содержания циклоспорина в сыворотке: 1 раз в неделю в течение первого месяца лечения, в дальнейшем 1 раз в 2—4 недели.
- Определение маркеров гепатитов В и С (иммуоферментный метод и ПЦР): 1 раз в месяц, затем 1 раз в 3—6 месяцев.

В дальнейшем контрольные обследования больного (общий анализ периферической крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи) проводится 1 раз в неделю или каждые 2—4 недели. Стернальную пункцию и трепанобиопсию выполняют каждые 6—12 месяцев; иммунофенотипирование эритроцитов и гранулоцитов с целью выявления ПНГ-клона — каждые 6—12 месяцев.

Заключение

Основные принципы программного лечения взрослых больных АА могут быть сформулированы следующим образом.

Программа лечения больных АА — это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно в течение года и более, включающий антитимоцитарный глобулин, циклоспорин, при необходимости — повторные курсы антитимоцитарного глобулина, спленэктомия, и позволяющий добиться длительной выживаемости у 70—80% больных тяжелой АА и у 90% больных нетяжелой АА.

Использование антитимоцитарного глобулина на первом этапе лечения следует рассматривать как терапию выбора для всех больных АА (тяжелой и нетяжелой), не имеющих гистосовместимого донора костного мозга, поскольку такая тактика лечения позволяет в течение года у большинства больных добиться полной или частичной ремиссии.

Длительный прием циклоспорина (18—24 месяца и более) в оптимальной для данного больного дозе, которая подбирается индивидуально с учетом переносимости препарата пациентом, является обязательным условием любой программы лечения АА. Продолжительность курса терапии циклоспорином для больных нетяжелой АА должна составлять не менее 18 месяцев, для больных тяжелой АА — не менее 24 месяцев.

Интенсификация иммуносупрессивной терапии на втором этапе лечения (повторные курсы АТГ, спленэктомия) улучшает результаты лечения у большинства больных АА.

Спленэктомия в программе комбинированной терапии взрослых больных АА может рассматриваться как альтернативный антитимоцитарному глобулину метод лечения нетяжелой АА. При тяжелой АА спленэктомия может быть включена в программу лечения на первом этапе в случае непереносимости антитимоцитарного глобулина или временного отсутствия препарата и на втором этапе лечения больных рефрактерной АА, то есть не ответивших на первый этап (АТГ) иммуносупрессивной терапии в течение 3—6 месяцев.

Эффективность иммуносупрессивной терапии зависит и от качества поддерживающей терапии: адекватной и интенсивной заместительной терапии (трансфузий эритроцитарной, тромбоцитарной масс, свежезамороженной плазмы), своевременной назначенной и достаточно длительной антимикробной терапии, использования плазмафереза или плазмообмена для купирования геморрагического синдрома при рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, а также в тяжелых случаях сыновоточной болезни. Программа лечения больных АА, включающая анти-тимочитарный глобулин и циклоспорин, позволяет ограничить применение у них глюкокортикоидов, назначение которых допускается только в протоколах курсовой терапии АТГ.

Длительная выжидательная тактика ведения больных АА ухудшает эффективность последующей терапии. Вопрос о выборе программы лечения в каждом конкретном случае должен быть решен сразу же после установления диагноза АА, подтвержденного результатами гистологического исследования костного мозга (трепанобиопсия).

Интенсивная комбинированная иммуносупрессивная терапия, начинающаяся на первых этапах болезни, позволяет в течение 6—12 месяцев добиться у большинства больных АА независимости от гемотрансфузионной терапии и развития в дальнейшем стабильной ремиссии.

Таким образом, комбинированная иммуносупрессивная терапия, осуществляемая по разработанной программе поэтапно в зависимости от тяжести заболевания и получаемого ответа на лечение, обладает высокой эффективностью и способствует длительной выживаемости большинства больных апластической анемией.

Литература

1. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1365–1372.
2. Maciejewski JP, O'Keefe C, Gondek L, Tiu R. Immune-mediated bone marrow failure syndromes of progenitor and stem cells: molecular analysis of cytotoxic T cell clons. *Folia histochemica et cytobiologica* 2007; 45:5–14.
3. Young NS, Scheinberg P, Calado T. Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15:162–168.
4. Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment. Eds. Schrezenmeier H, Bacigalupo A. — Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
5. Marsh JC. Results of immunosuppression in aplastic anaemia. *Acta Haematol* 2000; 103:26–32.
6. Bacigalupo A. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95:1931–1934.
7. Frickhofen N. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 2000; 37:56–68.
8. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A:

- 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101:1236–1242.
9. Young NS. Immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia and immune-mediated bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 2002; 75: 129–140.
 10. Михайлова ЕА, Устинова ЕН, Клясова ГА. Программное лечение больных апластической анемией // Программное лечение лейкозов / Под ред. Савченко ВГ. — М.: ГНЦ РАМН, 2008; стр. 328–342.
 11. Marsh J, Ball SE, Cavenagh J et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 147:43–70.
 12. Михайлова ЕА, Савченко ВГ, Устинова ЕН и др. Лечение апластической анемии антилимфоцитарным глобулином. *Терапевтический архив* 1997; № 7: 33–39.
 13. Масчан АА, Богачева НЮ, Шнейдер ММ и др. Эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии в лечении приобретенной апластической анемии у детей. *Гематология и трансфузиология* 1998; № 5:37–40.
 14. Михайлова ЕА, Савченко ВГ, Устинова ЕН и др. Результаты программной терапии взрослых больных апластической анемией. *Проблемы гематологии* 2003; № 3:14–22.
 15. Maciejewski JP, Risitano AM. Aplastic anemia: management of adult patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:110–117.
 16. Locasciulli A, Oneto R, Vacigalupo A et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2007; 92:11–18.
 17. Михайлова ЕА, Савченко ВГ, Устинова ЕН и др. Спленэктомия — этап программной терапии больных апластической анемией. *Терапевтический архив* 2006; № 8:52–57.
 18. Виноградова МА, Клясова ГА, Михайлова ЕА и др. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии. *Гематология и трансфузиология* 2007; № 4:16–21.
 19. Клясова ГА, Паровичникова ЕН, Галстян ГМ и др. Алгоритмы лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения. *Гематология и трансфузиология* 2007; № 4:3–7.