

Миелодиспластический синдром

Полезная информация
для пациентов и их родственников

Межрегиональная Общественная Организация
помощи пациентам с гематологическими
заболеваниями "Мост Милосердия".



Грицаев Сергей Васильевич, врач-гематолог,
врач высшей категории, доктор медицинских наук,
ФГБУ "Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии ФМБА России"

Данная брошюра не претендует на полноту информации и
не преследует цель заменить консультацию или лечение у
медицинских специалистов.

Москва. Сентябрь 2017 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1	Что такое миелодиспластический синдром	5
2	Кроветворение	5
3	Признаки МДС	6
4	Диагностика МДС	7
4.1	Анализы, используемые для диагностики МДС	8
5	Классификация МДС	10
6	Клиническая картина МДС	12
7	Лечение МДС	12
7.1	Выбор вида лечения	13
7.2	Тактика «наблюдай и жди»	14
7.3	Терапия поддержки	14
7.4	Терапия низкой интенсивности	16
7.5	Терапия гипометилирующими препаратами	17
7.6	Терапия высокой интенсивности	18
8	Общение с врачом	20
9	Заключение	22
10	Таблица. Классификация МДС	23
11	Словарь	24

1

ЧТО ТАКОЕ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ?

Миелодиспластический синдром (или сокращенно МДС) – группа заболеваний клеток костного мозга, которые характеризуются нарушением нормального кроветворения и проявляются в снижении показателей крови, циркулирующей по сосудам, т.е. в так называемой периферической крови.

2

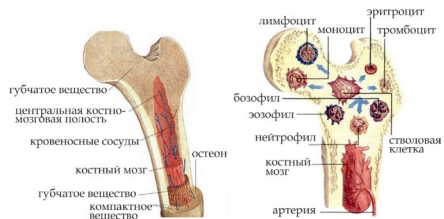
КРОВЕТВОРЕНИЕ

Прежде чем разбирать отдельные вопросы диагностики и лечения МДС, необходимо иметь общее представление о кроветворении. Кроветворение или гемопоэз – это процесс образования форменных элементов периферической крови, а именно эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Кроветворение происходит в костном мозге, который находится в плоских, губчатых и отдельных участках трубчатых костей.

Гемопоэз – многоэтапный и сложный механизм взаимодействия кроветворных клеток с окружающими их клетками костного

мозга. Итогом этого процесса является поддержание кроветворных клеток в жизнеспособном состоянии. Кроветворные клетки обладают способностью к размножению, дифференцировке (преобразованию в специализированные клетки) и созреванию в конечные клеточные формы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), которые выходят из костного мозга в периферическую кровь. В периферической крови клетки циркулируют в течение определенного времени, выполняя присущие им функции.

Таким образом, прежде чем зрелые клетки попадут в кровь, происходит несколько этапов. Следует отметить, что большинство кроветворных клеток иден-



Костный мозг. Клетки крови

тифицировать в световом микроскопе не представляется возможным. Отдельные кроветворные клетки можно распознать с помощью специальных иммунологических методов.

Кроветворение – это постоянный процесс, обеспечивающий регулярную замену отслуживших клеток новыми.

На ранних этапах развития кроветворной клетки происходит

разделение ее потомков на два принципиальные ветви. Одна ветвь, обозначаемая термином «миелопоэз», приводит в конечном итоге к образованию эритроцитов, лейкоцитов (кроме лимфоцитов) и тромбоцитов. Другая ветвь, называемая «лимфопоэз», заканчивается образованием и поступлением в кровь зрелых лимфоцитов. Тем самым «миело» в термине «миелодиспластический» означает, что при МДС поражаются преимущественно клетки, обладающих способностью дифференцироваться в эритроциты, лейкоциты (за исключением лимфоцитов) и тромбоциты.

Эритроциты или красные клетки крови – безъядерные клетки, содержащие гемоглобин. Эритроциты являются переносчиками кислорода.

Лейкоциты или белые клетки крови выполняют защитную функцию посредством удаления из организма вредных частиц. По форме и структуре среди лейкоцитов выделяют нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, моноциты, лимфоциты.

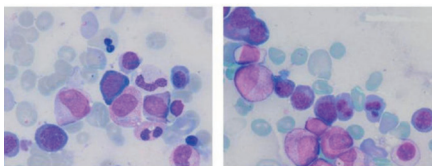
Тромбоциты или кровяные пластинки принимают непосредственное участие в остановке кровотечений.

3

ПРИЗНАКИ МДС

При знакомстве с МДС первое, что обращает на себя внимание, это употребление термина «синдром», а не общепринятого термина «болезнь». Хорошо известны, например, «гипертоническая болезнь» или «язвенная болезнь». Почему же «миелодиспластический синдром»? Дело в том, что термин «синдром» признан как единственно возможный способ объединить все многообразие проявлений заболевания, включая количественные и качественные изменения в клетках костного мозга и крови.

Разбирая термин «миелодиспластический синдром» необходимо обратить еще внимание на то, что в нем заложен отличительный признак, без которого не может быть и речи о МДС.



Красный костный мозг при миелодиспластическом синдроме

Это – **миелодисплазия**, т.е. изменение внешнего вида клеток костного мозга, свидетельствующее об их болезненном состоянии.

Одновременно следует знать, что если без миелодисплазии не

может быть диагноза МДС, то миелодисплазия, в свою очередь, не является уникальной находкой, типичной только для МДС.

Дисплазия клеток костного мозга нередко обнаруживается при дефиците витаминов и микроэлементов, вирусных инфекциях, заболеваниях печени, приеме лекарственных препаратов, других болезнях крови и т.д.

Наряду с дисплазией клеток костного мозга есть еще один признак, без которого диагноз МДС не правомочен. Это снижение количества клеток в периферической крови, т.е. **цитопения**.

К цитопении относятся анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Для диагностики МДС приняты следующие критерии.

Анемия – снижение уровня гемоглобина ниже 100 г/л.

Лейкопения – снижение абсолютного числа нейтрофилов (одна из фракций лейкоцитов) ниже $1,8 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитопения – снижение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.

В редких случаях МДС может быть диагностирован и при более высоких значениях, но при этом хотя бы один показатель периферической крови должен соответствовать приведенным критериям.

У пациентов с МДС может иметь место снижение одного или 2-х показателей крови. Нередки случаи со снижением всех 3-х показателей, для обозначения которых используется термин «панцитопения». Наиболее частой

лабораторной находкой является анемия. Изолированная лейкопения или изолированная тромбоцитопения встречаются редко. Степень снижения показателей крови у отдельных пациентов варьирует и находится в широком диапазоне.

Таким образом, чтобы заподозрить МДС, необходимо наличие двух принципиальных признаков. Первый – дисплазия в клетках костного мозга. Второй – цитопения, т.е. снижение показателей периферической крови.

Однако учитывая неспецифический характер миелодисплазии и цитопении, необходимо еще раз подчеркнуть, что МДС в большинстве случаев – диагноз исключения, когда для его подтверждения необходимо комплексное обследование с применением разных методов исследования.

4

ДИАГНОСТИКА МДС

Факторами риска возникновения МДС являются ранее проведенные курсы химио- и/или лучевой терапии. При обнаружении такой связи говорят о «вторичном» МДС. Во всех остальных случаях, когда причина заболевания остается не выясненной, диагностируется первичный МДС, который в литературе принято обозначать как де

ново МДС.

Заболеваемость МДС увеличивается с возрастом. Чаще болеют мужчины. Болезнь диагностируется, преимущественно, у курильщиков и лиц, имевших контакт с токсическими веществами. Четкой зависимости от употребления алкоголя не установлено.

В то же время, необходимо подчеркнуть, что МДС может встречаться в любом возрасте, даже у детей, и его возникновение не всегда связано с воздействием неблагоприятных внешних факторов.

4.1

АНАЛИЗЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МДС

Для диагностики МДС первостепенное значение имеют методы, позволяющие оценить количественный и качественный состав клеток костного мозга, а также содержание клеток в периферической крови. К ним относятся следующие методы.

Анализ периферической крови. Позволяет оценить количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и уровень гемоглобина, а также процентное и абсолютное содержание отдельных фракций лейкоцитов (нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов). В настоящее время используются специальные

приборы для выполнения анализа крови. Это анализаторы крови, которые позволяют обследовать большое количество пациентов одновременно. В специализированных учреждениях и при необходимости дифференцированный подсчет отдельных фракций лейкоцитов и описание их внешних признаков проводит специалист, врач-морфолог. После приготовления мазка крови на стекле и его специальной окраски врач изучает клетки под световым микроскопом.

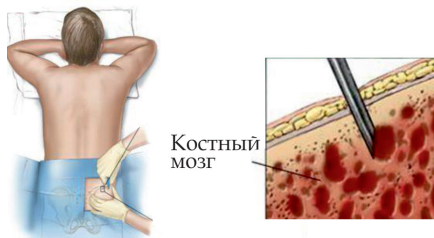
Пункция костного мозга.

Специальной иглой производится прокол грудины или подвздошной кости и в шприц насасывается небольшое количество костного мозга, находящегося в жидком состоянии. Несколько капель костного мозга используется для приготовления мазков на специальных стеклах. После высыхания и окраски мазков врач-морфолог под световым микроскопом проводит подсчет процентного содержания отдельных видов клеток костного мозга и описывает их внешний вид. При обнаружении клеток с признаками дисплазии подсчитывается их процентное содержание. Уровень клеток с признаками дисплазии 10% и более является необходимым условием для диагностики МДС. Результат изучения клеток костного мозга выдается в виде так называемой миеелограммы, в которой представлены результаты подсчета и анализа внешнего вида клеток костного мозга.

Трепанобиопсия.

Данная процедура так же, как и пункция, призвана оценить состояние клеток костного мозга. В отличие от пункции, когда получают жидкий костный мозг, при трепанобиопсии заготавливается кусочек костной ткани. Этот метод позволяет оценить количество, внешний вид и особенности распределения клеток костного мозга непосредственно в том месте, в котором они находятся в организме. Обычно трепанобиопсия выполняется из задней оси подвздошной кости. После местного обезболивания с помощью специальной иглы (троакара) получают кусочек костной ткани длиной 10-15 мм (трепанобиоптат). После специальной обработки из него готовят тончайшие срезы, которые помещают на стекла, окрашивают и изучают под световым микроскопом. В сложных случаях может потребоваться иммуногистохимическое исследование, которое позволяет установить природу отдельных клеток после обработки срезов костного мозга специальными веществами. В большинстве случаев при проведении трепанобиопсии из этого же места выполняют и пункцию костного мозга. Отличительной чертой МДС является обнаружение нормального или повышенного числа клеток в костном мозге, то есть выявляется несоответствие между нормальной или повышенной клеточностью костного мозга и низкими показателями крови. Данный

феномен, когда в костном мозге «много» клеток, а в крови их «мало», объясняется присущей для МДС преждевременной гибелью клеток в костном мозге перед их выходом в периферическую кровь.



Трепанобиопсия

Цитогенетическое исследование. Для этого метода используются клетки жидкого костного мозга, полученного при выполнении пункции. Специальная технология обработки клеток заставляет их делиться в течение нескольких дней. Затем из клеточной взвеси готовят мазки на стеклах, окрашивают и проводят количественный и качественный анализ хромосом. В случае недостаточной информативности цитогенетического исследования или невозможности заготовить необходимое количество клеток костного мозга, может быть использован метод флуоресцентной гибридизации in situ (fluorescence in situ hybridization, FISH). С помощью метода FISH осуществляется поиск конкретных хромосомных дефектов. Одновременно с вышеуказанными методами, в большинстве

случаев необходимо проведение дополнительных исследований, направленных в первую очередь на исключение онкологических заболеваний. Речь идет о консультации гинеколога и маммолога, исследованиях легких и желудочно-кишечного тракта с помощью рентгенологических и эндоскопических методов. В сложных диагностических случаях может потребоваться динамическое наблюдение с повторным изучением клеток костного мозга.

5

КЛАССИФИКАЦИЯ МДС

В рамках МДС выделяют несколько самостоятельных вариантов.

Диагностика вариантов осуществляется по критериям классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Для разграничения МДС от острого миелоидного лейкоза и выделения отдельных вариантов МДС, прежде всего, используется такой показатель как процентное содержание миелобластов в препаратах костного мозга.

Миелобласты – это первые кроветворные клетки, которые можно идентифицировать при световой микроскопии.

Миелобласты – клетки нормального кроветворения. Но при МДС и остром миелоидном лейкозе

миелобласты представлены болезненными клетками.

При остром миелоидном лейкозе содержание миелобластов в костном мозге составляет 20% и более, а при МДС – менее 20%.

Все случаи МДС по количеству миелобластов разделяются на 2 большие группы.

В первой группе процентное содержание миелобластов менее 5%.

В рамках этой группы выделяют пять самостоятельных вариантов.

Как уже указывалось выше, конечным результатом миелопоэза является образование форменных элементов крови: эритроцитов, лейкоцитов (кроме лимфоцитов) и тромбоцитов. Тем самым в рамках миелопоэза можно выделить несколько ростков кроветворения, каждый из которых обеспечивает организм определенным видом клеток. Это эритроидный росток, приводящий к образованию эритроцитов. Нейтрофильный росток, приводящий к образованию нейтрофилов (отдельная фракция лейкоцитов). Моноцитарный росток, приводящий к образованию моноцитов (отдельная фракция лейкоцитов). Мегакариоцитарный росток, приводящий к образованию тромбоцитов.

При выделении отдельных вариантов МДС с количеством миелобластов менее 5% в костном мозге ориентируются на следующие признаки. Число ростков миелопоэза с признаками дисплазии: один, два или три ростка. Наличие или отсутствие кольцевых сидеробластов. Потеря (делеция) участка

длинного плеча 5-й хромосомы. Росток миелопоэза считается диспластичным, если количество клеток с признаками дисплазии в нем 10% и более.

Кольцевые сидеробласты – клетки эритроидного ростка. Отличительным признаком кольцевых сидеробластов является избыточное количество железосодержащих гранул в цитоплазме, расположенных в виде кольца вокруг ядра. Для того, что бы находку кольцевых сидеробластов учитывать при формулировке диагноза, их количество должно быть 15% и более. При отсутствии надлежащего уровня кольцевых сидеробластов, основанием для указания их в диагнозе служит обнаружение мутации гена SF3B1.

В случае потери части длинного плеча 5-й хромосомы устанавливается диагноз «МДС с изолированной делецией длинного плеча 5-й хромосомы». В то же время следует отметить, что согласно классификации ВОЗ допускается обнаружение еще одной, т.е. дополнительной, хромосомной поломки, но только не повреждений 7-й хромосомы.

Отличительной особенностью вариантов МДС с количеством миелобластов менее 5%, является низкая вероятность прогрессии в острый миелоидный лейкоз. Однако это не исключает необходимости регулярного наблюдения и обследования у гематолога. Во вторую группу МДС включены варианты с количеством миелобластов в костном мозге от 5%

до 19%.

В этой группе выделяют 2 варианта. Разграничение вариантов осуществляется по процентному содержанию миелобластов. Если миелобластов 5-9%, то это МДС с избытком миелобластов-1. При количестве миелобластов 10-19% диагностируется МДС с избытком миелобластов-2.

Избыточное количество миелобластов в костном мозге ассоциировано с большим риском прогрессии в острый миелоидный лейкоз. Тем не менее, при проведении лечения вероятность прогрессии снижается.

В тех случаях, когда лабораторные находки не укладываются в рамки вышеуказанных вариантов, может быть диагностирован неклассифицируемый МДС. В качестве примера можно привести случаи, когда в костном мозге количество миелобластов менее 5% и количество клеток с признаками дисплазии менее 10%. Для того что бы в этом случае диагностировать МДС, необходимы 2 условия. Это исключить любую другую причину, которая могла бы привести к снижению показателей крови. И, кроме того, при цитогенетическом исследовании выявить повреждения хромосом, наиболее часто встречающиеся у пациентов с МДС.

У небольшого числа пациентов с МДС клеточность костного мозга может быть ниже возрастной нормы. Нередки также случаи МДС, когда в препаратах костного мозга обнаруживается фиброз, т.е. имеет

место разрастание соединительной ткани, которая замещает кровеносный костный мозг.

В классификации ВОЗ пониженная клеточность и фиброз костного мозга специально не оговариваются. Тем не менее, в клинической практике принято указывать в диагнозе пониженную клеточность костного мозга (так называемый гипопластический вариант МДС) и обнаружение фиброза (так называемый МДС с фиброзом). Это имеет значение при выборе лечения.

6

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МДС

Клинические проявления МДС носят неспецифический характер, т.е. не являются характерными только для этого заболевания. Это связано с тем, что жалобы пациентов с МДС обусловлены цитопенией и степенью снижения показателей крови и, следовательно, могут встречаться при любом болезненном состоянии, сопровождающимся анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией.

Неспецифичность жалоб нередко является причиной позднего обращения пациента к врачу, т.к. расцениваются как проявление перенапряжения на работе, хронического недосыпания или

возраста. В свою очередь, отсутствие настороженности врача нередко приводит к длительному и необоснованному назначению витаминов или препаратов железа.

Характер и интенсивность жалоб в немалой степени зависят от возраста, физической активности, наличия сопутствующих заболеваний.

При анемии пациенты жалуются на слабость, повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке, учащенное сердцебиение, усиление или появление приступов стенокардии. Кожные и слизистые оболочки нередко становятся бледными.

Лейкопения может сопровождаться частыми простудными и инфекционными заболеваниями.

При снижении уровня тромбоцитов отмечается появление «синяков» на коже и слизистых оболочках, возникающих спонтанно или при физическом воздействии. Возможны десневые, носовые и другие виды кровотечений.

7

ЛЕЧЕНИЕ МДС

После диагностики МДС необходимо решить следующие задачи. Во-первых, определить вариант прогноза. И, во-вторых, выбрать лечение.

Для определения прогноза, в

частности риска прогрессирования в острый миелоидный лейкоз, используются специальные международные шкалы (или таблицы), которые разработаны по результатам обследования и наблюдения за большим числом пациентов с МДС.

В этих шкалах представлены отдельные показатели крови и костного мозга, а также результаты цитогенетического исследования. Каждому отдельно взятому показателю присвоено балльное значение. По суммарному количеству баллов устанавливается прогностический вариант.

Помимо прогностического варианта при выборе лечения учитываются и индивидуальные особенности пациента. Это – возраст, сопутствующие заболевания (болезни сердца, легких, печени и почек) и общий статус, определяемый по переносимости физических нагрузок.

Совокупный анализ вышеперечисленных показателей позволяет определить возможные виды лечения. Окончательный выбор будет сделан в пользу терапии, вероятность ответа на которую наибольшая. Эффективность лечения также прогнозируется по результатам комплексного обследования.

Вот почему нередко ситуации, когда лечение пациентов с одинаковым вариантом МДС может кардинально различаться. Терапия подбирается индивидуально!

7.1

ВЫБОР ВИДА ЛЕЧЕНИЯ

Все виды лечения пациентов с МДС условно можно разделить на 4 группы. Это тактика «наблюдай и жди». Терапия поддержки. Терапия низкой интенсивности, терапия гипометилирующими препаратами. Терапия высокой интенсивности.

В случаях с минимальным риском прогрессии заболевания лечение направлено преимущественно на улучшение показателей крови. В первую очередь речь идет о коррекции анемии и реже тромбоцитопении. Целью лечения является улучшение качества жизни посредством снижения потребности или полного отказа от переливаний компонентов крови.

При высоком риске целью лечения является предупреждение прогрессии заболевания в острый миелоидный лейкоз. Т.е. терапия носит так называемый болезнь-модифицирующий характер. Для лечения пациентов с высоким риском используют лечебные опции терапии низкой и высокой интенсивности.

Прежде, чем начать лечение, пациент должен дать свое согласие. Перед этим он должен быть информирован врачом, чем мотивирован данный выбор, какова вероятность ответа и какие лечебные опции есть в резерве.

Одновременно необходимо решить и такой принципиальный вопрос, как целесообразность выполнения трансплантации (пересадки) костного мозга.

7.2

ТАКТИКА «НАБЛЮДАЙ И ЖДИ»

Лечебная опция **«наблюдай и жди»** не предполагает активного лечения. Данная тактика оправдана только в тех случаях, когда имеется незначительное снижение показателей крови, а количество миелобластов в костном мозге менее 5%. При этом пациенты не должны испытывать дискомфорта при выполнении привычной физической нагрузки и/или не нуждаться в коррекции анемии.

Одним словом, это ситуация, когда выявлена болезнь, но она ни чем себя не проявляет и не мешает вести сложившийся годами образ жизни.

Конечно, возникает желание полностью избавиться от заболевания. Однако агрессивное лечение, включая и трансплантацию костного мозга, в этом случае может принести больше вреда из-за неоправданного риска развития тяжелых осложнений, нежели пользы. Кроме того, необходимо помнить и о возможности длительного периода относительного

благополучия.

Наиболее оптимальным является диспансерное наблюдение с регулярным посещением врача и обследованием, включая пункцию костного мозга. Общеукрепляющие и витаминные препараты не противопоказаны.

7.3

ТЕРАПИЯ ПОДДЕРЖКИ

Терапия поддержки подразумевает коррекцию показателей крови.

Терапия поддержки чаще всего проводится с целью коррекции анемии.

Данная терапия назначается преимущественно пациентам, у которых снижение уровня гемоглобина сопровождается появлением жалоб анемического характера, снижением работоспособности и ухудшением общего состояния. Количество миелобластов в костном мозге при этом менее 5%.

В ряде случаев терапия поддержки может быть и единственным способом лечения пациентов, у которых имеется избыточное количество миелобластов в костном

мозге. Речь идет об ослабленных пациентах старшей возрастной группы с множеством тяжелых сопутствующих заболеваний, когда проведение любого вида болезнь-модифицирующей терапии может привести к преждевременной гибели.

Для улучшения показателей красной крови существует **несколько способов терапии.**

Самый распространенный из них – **переливания** (трансфузии) донорских эритроцитов. Трансфузии обеспечивают быстрое повышение уровня гемоглобина и, соответственно, улучшение общего самочувствия.

Во всех случаях, когда возникает необходимость в переливаниях донорских эритроцитов, необходимо совместно с лечащим врачом определить их регулярность. Цель такого подхода – обеспечить поддержание концентрации гемоглобина на уровне, обеспечивающего физическое и психологическое благополучие. Т.е. необходимо избегать снижения концентрации гемоглобина до крайне низких цифр, что может негативно сказаться на функции миокарда. Необходимо также вести учет количества переливаний. Это важное условие для своевременного назначения препаратов, обладающих способностью выводить избыток железа из организма. Эти препараты называются хелаторы железа.

Необходимость назначения хелаторов железа объясняется тем, что в каждой порции донорских

эритроцитов содержится 200-250 мг железа. А так как в организме человека нет механизмов по выведению избыточного железа, то по мере увеличения числа переливаний увеличиваются и запасы железа. Следствием избытка железа может быть нарушение функций миокарда и печени.

Избыток железа в организме определяется преимущественно после переливаний 20 порций донорских эритроцитов. Косвенно о накоплении избытка железа можно судить по такому лабораторному показателю как концентрация ферритина в сыворотке крови. Но интерпретация данного показателя должна быть очень аккуратной, так повышение концентрации ферритина может сопровождать целый ряд других болезненных состояний. О накоплении железа в печени и миокарде можно судить также по результатам специального вида магнитно-резонансной томографии – МРТ T2*. Для выведения избыточного железа назначается деферазирокс. Ежедневная доза препарата рассчитывается на вес пациента. Выбор дозы зависит от цели терапии. Минимальная доза назначается для поддержания баланса между поступлением и выведением железа из организма. В случае избыточного накопления железа во внутренних органах, сопровождаемом нарушением функции печени и миокарда, доза увеличивается. В последующем доза препарата регулируется по уровню ферритина в сыворотке крови.

Немаловажным условием для модификации дозировки, особенно на раннем этапе лечения, является переносимость препарата, а также значение отдельных показателей биохимического анализа крови.

Другой метод коррекции анемии – **назначение эритропоэстимулирующих препаратов** (эритропоэтинов). Лечебный эффект эритропоэстимулирующих препаратов основан на их способности предупреждать преждевременную гибель клеток костного мозга, которые дают начало эритроцитам.

Существуют препараты короткого (эпоэтины альфа, бета, гамма, тета) и длительного (дарбэпоэтин) действия. Эффективность препаратов одинаковая. Выбор препарата зависит от его наличия и опыта работы врача. Эффективность эритропоэтинов выше у пациентов, нуждающихся в редких трансфузиях и с уровнем собственного (эндогенного) эритропоэтина ниже 500 Ед в 1 мл крови.

При отсутствии ответа в течение 4-8 недель терапии доза препарата может быть увеличена и назначаться еще в течение 4-8 дополнительных недель. Если ответа нет и на увеличенную дозу, то лечение признается неэффективным и отменяется. При повышении уровня гемоглобина и/или снижении потребности в переливаниях донорских эритроцитов лечение продолжают.

Избыточная активность иммунной системы в случаях

МДС с пониженной клеточностью костного мозга является основанием для **назначения препаратов, снижающих активность иммунной системы.**

Это так называемые иммуносупрессивные препараты: циклоспорин А, микофенолата мофетил, антигимоцитарный глобулин. Их назначению должно предшествовать исследование функционального состояния почек и печени, коррекция артериального давления. Суточная доза циклоспорина А варьирует в диапазоне от 3 до 6 мг на 1 кг веса и разбивается на 2 приема. В процессе приема циклоспорина А требуется регулярное определение его концентрации в сыворотке крови, а также контроль за функцией почек и печени. Избыточная или, напротив, низкая концентрация циклоспорина А в сыворотке крови является основанием для модификации дозы вплоть до полной отмены препарата. Ответ на данный вид лечения чаще отмечается у лиц молодого возраста. Оценку эффективности иммуносупрессивной терапии проводят не ранее чем через 6-9 месяцев от начала лечения.

7.4

ТЕРАПИЯ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Терапия низкой интенсивности обычно назначается пациентам с количеством миелобластов в костном мозге 5% и выше, которым по возрасту и/или по состоянию здоровья не может быть назначено интенсивное лечение.

У ослабленных возрастных пациентов с сопутствующими заболеваниями негативное действие длительной, глубокой цитопении и токсических осложнений с нарушением функции жизненно важных органов может перевешивать положительный эффект агрессивных курсов терапии.

Терапия низкой интенсивности подразумевает, прежде всего, сниженные дозы химиопрепаратов. Примером является схема «малые дозы цитарабина», в которой доза цитарабина в 5 раз меньше той, которая назначается в стандартных схемах. Но при этом цитарабин вводится в течение более длительного времени: 14-21 день. Подкожное введение дважды в сутки способствует созданию депо препарата, что обеспечивает пролонгированное действие лекарственного вещества. Не исключено, что при этом происходит дифференцировка (созревание) миелобластов до зрелых форм.

Осложнения после применения данных препаратов менее выраженные по сравнению со стандартными курсами химиотерапии. Тем не менее, в отдельных случаях, особенно после первых курсов, наблюдается значимое снижение показателей крови. Несмотря на это рекомендуется

максимально возможное соблюдение дозы и длительности интервалов на начальном этапе терапии. Окончательное решение о необходимости и характере модификации курса остается за лечащим врачом, который проводит регулярный анализ результатов исследования костного мозга и периферической крови.

Отдельным пациентам может быть предложен прием таблетированных препаратов, таких как 6-меркаптопурин или гидроксимочевина.

Следует отметить, что если количество миелобластов в костном мозге на фоне терапии низкой интенсивности не уменьшается, но и не нарастает и при этом сопровождается снижением потребности в переливаниях компонентов крови, то это рассматривается как благоприятный ответ на лечение. В этом случае говорят, что «болезнь взята под контроль».

При отсутствии ответа к проводимой терапии могут быть добавлены новые дополнительные препараты или производят полную смену лекарств.

7.5

ТЕРАПИЯ ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

В настоящее время приоритетом терапии низкой интенсивности

является **терапия гипометилирующими препаратами.**

К этой группе препаратов относятся 5-азациитидин и децитабин. Механизм действия этих препаратов основан на их способности восстанавливать функцию генов, которые подавляют дальнейшее развитие МДС и, тем самым, предупреждают прогрессию в острый миелоидный лейкоз. 5-азациитидин вводится подкожно по 75 мг на 1 квадратный метр поверхности тела однократно в сутки в течение 7 дней. Децитабин назначается по 20 мг на 1 квадратный метр поверхности тела и вводится внутривенно в течение 1 часа в течение 5 последовательных дней. Длительность курсов составляет 28 дней, начиная с первого дня введения препарата.

Основным принципом терапии низкой интенсивности является проведение нескольких последовательных курсов до окончательной оценки ее эффективности. При назначении гипометилирующих препаратов количество курсов должно быть не менее 6. В случае достижения ответа лечение должно быть продолжено.

5-азациитидин и децитабин активно используются и для лечения молодых больных МДС, особенно при планировании трансплантации костного мозга. Цель такого выбора – предупредить развитие тяжелых осложнений, возможных при проведении агрессивного лечения. Развитие

серьезных осложнений может послужить причиной отсроченного проведения трансплантации или даже отказа от ее выполнения.

Нередко 5-азациитидин и децитабин рекомендуют для лечения пациентов с количеством миелобластов в костном мозге менее 5%, если неэффективны другие виды терапии.

7.6

ТЕРАПИЯ ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Терапия высокой интенсивности подразумевает 2 вида лечения. **Первый вид** – курсы химиотерапии, идентичные тем, которые назначаются пациентам с острым миелоидным лейкозом. **Второй вид** – трансплантация костного мозга.

Учитывая длительный период восстановления кроветворения после интенсивной химиотерапии, она назначается преимущественно молодым пациентам. Но может быть предложена и пациентам старшего возраста при удовлетворительном общем самочувствии и при условии, что польза от лечения будет превышать риск развития неблагоприятных осложнений.

Наиболее часто применяется схема «7+3» или ее модификации. Схема подразумевает

назначение цитарабина в комбинации с антрациклинами: даунорубицином, идарубицином или митоксантроном.

Достижение ответа, т.е. уменьшение зависимости от переливаний компонентов крови, восстановление показателей крови и снижение миелобластов в костном мозге до уровня менее 5%, не является основанием для прекращения лечения. Лечение должно быть продолжено. Цель последующих курсов «закрепить» и сохранить достигнутый эффект. Данная тактика применяется, прежде всего, тем пациентам, которым по разным причинам не может быть выполнена трансплантация костного мозга. Вид и длительность поддерживающей терапии, направленной на сохранение достигнутого ответа, зависит от варианта заболевания, а также от традиций, сложившихся в гематологическом центре, где пациент проходит лечение.

Трансплантация костного мозга относится к радикальным методам лечения. Эффективность трансплантации обусловлена двойным действием. Во-первых, лечебным действием химиопрепаратов, назначаемых перед переливанием донорских клеток. Во-вторых, воздействием иммунных клеток (лимфоциты) донора, присутствующих в большом количестве в трансплантате, на миелобласты пациента (реципиента). Это так называемая иммунная реакция «трансплантат против заболевания».

Первоочередные кандидаты на трансплантацию – пациенты с избыточным количеством миелобластов в костном мозге. Вопрос об уровне миелобластов непосредственно перед трансплантацией и приоритетном методе снижения их объема, часто решается совместно с врачами центра, где планируется проведение трансплантации.

Основное условие для выполнения трансплантации – наличие донора, клетки которого идентичны клеткам пациента (реципиента) по основным иммунологическим показателям.

Оптимальным донором рассматривается полностью совместимый однородный брат или сестра (сиблинг). При отсутствии родственного донора может быть использован костный мозг от полностью или частично совместимого неродственного донора, поиски которого осуществляются в регистрах доноров костного мозга.

Усовершенствование методов профилактики и лечения осложнений, развивающихся после трансплантации, существенно увеличили число потенциальных доноров, которыми в отдельных случаях могут быть родители или дети пациента (так называемая гаплоидентичная трансплантация). Для детей источником кроветворных клеток может быть пуповинная кровь.

Совершенствование технологии трансплантации костного мозга в совокупности со

снижением интенсивности схем химиотерапии, предшествующих переливанию донорских клеток, позволили существенно увеличить верхнюю возрастную границу для потенциальных кандидатов на трансплантацию.

Тем самым при решении вопроса о целесообразности проведения трансплантации костного мозга возраст пациента МДС рассматривается как относительный критерий. Принципиальными являются общий статус пациента, активность заболевания и наличие донора.

Трансплантация, для которой кроветворные клетки заготавливаются посредством многократных пункций подвздошных костей и грудины, называют трансплантацией костного мозга. Для обозначения тех случаев, когда кроветворные клетки сначала стимулируют к выходу из костного мозга в периферическую кровь донора, а затем собирают с помощью специальных аппаратов, используют термин «трансплантация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови». Принципиальных различий между этими видами трансплантаций нет.

8

ОБЩЕНИЕ С ВРАЧОМ

Диагностика МДС требует коррекции образа жизни.

Это касается, прежде всего, физической активности, объема и интенсивности которой должны быть согласованы с лечащим врачом.

Для того чтобы получить ответ на этот и другие вопросы, необходимо заранее подготовиться к встрече. Вопросы должны быть четко сформулированы и записаны в блокнот. Под каждым вопросом должно быть оставлено свободное место, куда можно было бы записать ответы и советы врача.

Ниже приведены некоторые примерные вопросы, на которые необходимо получить ответ.

1. Какой вариант миелодиспластического синдрома у меня диагностирован?
2. Какой прогноз моего заболевания?
3. Показано ли мне проведение трансплантации костного мозга?
4. Если я являюсь кандидатом на трансплантацию, то надо ли планировать данный вид лечения в ближайшее время или оно может быть отложено?
5. Если я являюсь кандидатом на трансплантацию и у меня есть единокровные братья (сестры),

то целесообразно ли выполнить тест на совместимость в настоящее время или отложить его на перспективу?

6. Какие у меня группа крови и резус фактор?

7. От каких доноров мне можно переливать компоненты крови?

8. Нуждаюсь ли я в специальной терапии и если да, то какая вероятность ответа на данное лечение?

9. Должен ли я ограничивать себя в питании и надо ли мне соблюдать специальную диету для улучшения показателей крови?

10. Могу ли я употреблять крепкие напитки?

11. Возможен ли отдых на юге и можно ли мне загорать?

12. Какие физические нагрузки мне не противопоказаны?

Ответы на эти и другие вопросы должны помочь скорректировать образ жизни так, чтобы свести к минимуму возможные риски.

Предвосхищая беседу с врачом, необходимо отметить, что привычный, сложившийся годами, режим питания ни в коем случае не следует менять кардинально. Деликатесы и красное вино не повлияют на течение заболевания и не улучшат показатели крови. А вот снижение веса тела посредством уменьшения в рационе высококалорийных продуктов может улучшить функциональное состояние сердца.

Загорать на пляже с полностью открытым солнцу телом не

рекомендуется. Находясь в тени после нанесения на открытые участки тела солнцезащитного крема высокой степени активности и с покрытой шляпой или платком головой можно в полной мере получить радость от жизни, а организму – необходимую порцию ультрафиолетовых лучей.

Интенсивность физических нагрузок должна определяться самочувствием и уровнем клеток в периферической крови, прежде всего концентрацией гемоглобина и количеством тромбоцитов. Доказывать кому-либо свое физическое благополучие не следует, а вот защитить себя от риска развития сердечного приступа или возникновения кровотечения необходимо.

Следует категорически отказаться от консультаций и лечения у «народных» целителей и магов. Напротив, применение отваров и настоев лекарственных трав после совета с врачом не возбраняется. Их прием, особенно в случае собственноручного приготовления, может поднять настроение, улучшить аппетит и подготовить организм к следующему курсу терапии.

9

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миелодиспластический синдром – заболевание клеток костного мозга. Корректная диагностика МДС и верификация его варианта, определение прогноза и выбор лечения возможны по результатам комплексного обследования. Пациент с МДС должен наблюдаться и лечиться у гематолога. Терапия каждого пациента с МДС индивидуальна. При выборе вида лечения учитываются показатели больного (возраст, общий статус, наличие сопутствующих заболеваний) и характеристика болезни (вариант МДС, прогноз). Немаловажным условием эффективности лечения являются доверительные отношения пациента с врачом и четкое следование его рекомендациям. Право за выбором вида лечения и модификацией терапии остается за врачом.

10

ТАБЛИЦА. КЛАССИФИКАЦИЯ МДС

МДС с дисплазией одного ростка миелопоэза (МДС с однолинейной дисплазией)
МДС с дисплазией 2-х или 3-х ростков миелопоэза (МДС с мультилинейной дисплазией)
МДС с кольцевыми сидеробластами и однолинейной дисплазией
МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией
МДС с изолированной делецией длинного плеча 5-й хромосомы
МДС с избытком бластов-1
МДС с избытком бластов-2
МДС неклассифицируемый с 1% миелобластов в периферической крови
МДС неклассифицируемый с однолинейной дисплазией и панцитопенией
МДС неклассифицируемый с характерными для МДС повреждениями хромосом

11

СЛОВАРЬ

Гемопоэтические стволовые клетки	- ранние предшественники клеток крови. Их невозможно идентифицировать при изучении препаратов костного мозга под световым микроскопом
Делеция	- потеря участка хромосомы
Кариотип	- описание полного набора хромосом
Кольцевой сидеробласт	- клетка эритроидного роста. Выявляется при специальной окраске клеток костного мозга. Характеризуется обнаружением гранул железа, которые расположены в цитоплазме в виде кольца вокруг ядра
Костный мозг	- место кроветворения
Кроветворение	- или гемопоэз. Процесс выработки клеток крови
Миелобласты	- незрелые кроветворные клетки. Их можно идентифицировать при световой микроскопии. Это нормальные кроветворные клетки. При МДС и остром миелоидном лейкозе миелобласты представлены болезненными клетками
Миелограмма	- результат количественного и качественного анализа клеток костного мозга под световым микроскопом
Миелодисплазия	- внешние изменения клеток костного мозга
Миелопоз	- кроветворение, приводящее к образованию миелоидных клеток: эритроцитов, лейкоцитов (за исключением лимфоцитов) и тромбоцитов
Острый миелоидный лейкоз	- заболевание кроветворных клеток, характеризующееся избыточным накоплением болезненных клеток, внешне напоминающих миелобласты. Для диагностики острого миелоидного лейкоза необходимо обнаружение 20% и более миелобластов

Панцитопения	- одновременное снижение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов
Трансфузия	- переливание
Цитопения	- содержание зрелых клеток в периферической крови ниже нижнего уровня нормы
Хелаторы железа	- препараты, обладающие способностью выводить железо из организма
Хромосома	- внутриядерная структура, содержащая ДНК, в которой расположены гены, несущие наследственную информацию
Химиопрепарат	- лекарственный препарат, обладающий способностью воздействовать на миелобласты
Химиотерапия	- метод лечения болезней клеток костного мозга с применением химиопрепаратов
Ферритин	- белковый комплекс, обладающий способностью связываться железом
Цитопения	- снижение количества зрелых клеток в периферической крови



mm-blood.ru

Межрегиональная Общественная
Организация помощи пациентам
с гематологическими заболеваниями
"Мост Милосердия"