

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Академик Раимжанов А.Р.

Миелодиспластический синдром (МДС) – клональное поражение стволовых гемопоэтических клеток, характеризующийся цитопенией в периферической крови, неэффективным гемопоэзом, дисмиелопоэзом и высокой частотой (более 30%) трансформации в острый лейкоз, поэтому МДС называют «предлейкозом» или «тлеющим лейкозом» [1, 2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

МДС является одним из наиболее распространенных злокачественных онкогематологических заболеваний. Так, в США ежегодно регистрируется 15-20 тыс. новых случаев МДС, что составляет 5 на 100 тыс. населения. По европейским данным, показатели ежегодной заболеваемости оцениваются, как 4,9 на 100 тыс. населения [3, 4].

Согласно международной статистике, заболеваемость и распространенность МДС превышает аналогичные показатели даже хронического лимфоцитарного лейкоза, являющегося одной из самых распространенных опухолей системы крови (рис. 1).

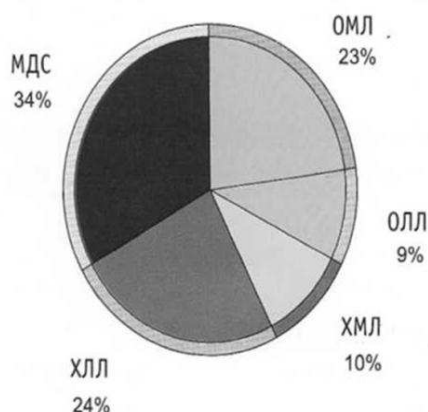


Рис. 1. МДС и лейкозы: ежегодная заболеваемость, США.

Заболевание несколько чаще диагностируется у мужчин. МДС встречается у людей всех возрастных категорий. Заболеваемость МДС увеличивается с возрастом. Так, большинство впервые диагностированных случаев МДС в странах Западной Европы и в США, приходится на возраст > 60 лет [5]. В то же время, по данным эпидемиологического исследования, проводившегося в других странах, МДС встречается и в молодом возрасте [6, 7]. В Китае, средний возраст пациентов с МДС был значительно ниже и составил 49 лет. В России и в Кыргызстане централизованной регистрации МДС пока не ведется.

ЭТИОЛОГИЯ.

Причины возникновения МДС до конца не известны. Различают первичные (de novo) МДС, встречающиеся более чем в 80% случаев, и вторичные, развивающиеся вследствие таких факторов, как предшествующая химиотерапия онкологических заболеваний (в частности, алкилирующими агентами), контакт с токсическими веществами, радиационное облучение.

ПАТОГЕНЕЗ.

1. Помимо ускоренного апоптоза и усиленного ангиогенеза, немалую роль в патогенезе МДС также играют хромосомные aberrации. У 30-50% пациентов с первичными и у 80-90% с вторичными МДС имеют место различные хромосомные аномалии. Тип и количество хромосомных аномалий определяют прогноз болезни [8-12].

del (20q)

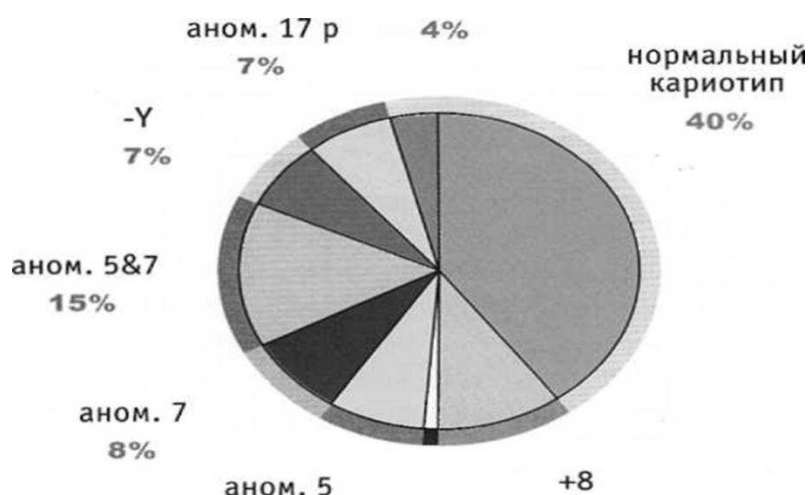


Рис. 2. Частота выявления различных цитогенетических аномалий при первичных МДС.

2. Роль гиперметилирования в патогенезе МДС. Для МДС характерно избыточное метилирование метилтрансферазой цитозиновых оснований ДНК. Метилирование промоторных участков подавляет экспрессию и блокирует транскрипцию онкосупрессорных генов, что способствует опухолевому росту. "Выключение" гиперметилированием гена p15, ответственного за синтез ингибитора циклинзависимой киназы p15^{INK4b}, значительно увеличивает риск развития МДС. Избыточное метилирование p15 связано с неблагоприятным прогнозом в отношении течения заболевания. Так, у пациентов с МДС высокого риска ген p15 был метилирован в 30% случаев, а у больных острым лейкозом он достигал 75% [13].

КЛАССИФИКАЦИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Классификация МДС Франко-Американо-Британской совместной группы (ФАБ-классификация, 1982) основана на морфологических характеристиках периферической крови и костного мозга [14].

Таблица 1

Тип МДС	% бластов в периферической крови	% бластов в костном мозге	Другие патологические изменения	Выживаемость (мес)
Рефрактерная анемия (РА)	<1%	<5%	<15% кольцевых сидеробластов	50,4
РА с кольцевыми сидеробластами	<1%	<5%	<15% кольцевых сидеробластов	82,8
РА с избытком бластов (РАИБ)	<5%	5-20%		18,0
РАИБ в стадии трансформации	<5%	21-29%	Возможно наличие палочек Ауэра в КМ	72,0
ХММЛ	<5%	<20%	Моноциты >1x10 ⁹ /л	28,8

КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА МДС В СООТВЕТСТВИИ С ФАБ-КЛАССИФИКАЦИЕЙ [15]

❖ **Рефрактерная анемия (РА)** диагностируется при наличии макроцитарной анемии, устойчивой к терапии препаратами железа, витамином В₁₂ и фолиевой кислотой, с ретикулоцитопенией, различными признаками дизэритропоэза и реже – дизгранулоцитопоза. Костный мозг нормо- или гиперклеточный с выраженной гиперплазией красного ростка и признаками дизэритропоэза. Гранулоцитарный и мегакариоцитарный ростки чаще нормальные, содержание бластов не превышает 5% (16).

❖ **РА с кольцевыми сидеробластами (РАКС)** или идиопатическая сидеробластная анемия. Основным отличием от предыдущей формы является наличие, помимо признаков

ЛЕКЦИЯ

дизэритропоэза, более 15% кольцевых сидеробластов среди эрит-рокариоцитов костного мозга.

❖ **РА с избытком бластов (РАИБ).** Во всех случаях анемия сочетается с лейко -и/или тромбоцитопенией, всегда имеются признаки дисгранулоцитопоэза и нередко - гигантские тромбоциты. В крови может присутствовать небольшое количество бластов (более 5%). Костный мозг гиперклеточный, с признаками дисплазии всех ростков кроветворения и повышенным содержанием бластов - от 5 до 20%.

❖ **РАИБ в стадии трансформации.** Помимо диспластических изменений в периферической крови и костном мозге, наблюдающихся при РАИБ, определяется более высокое содержание бластных клеток в периферической крови (свыше 5%) и в костном мозге (от 20 до 30%).

❖ **Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)** диагностируется на основании абсолютного моноцитоза (более $1 \times 10^9/\text{л}$) в крови, что часто сопровождается увеличением числа зрелых гранулоцитов нередко с признаками дисплазии: гипогрануляция и пельгеровская форма ядра. В костном мозге при ХММЛ дисплазия 3-х ростков кроветворения сочетается с повышенным содержанием моноцитов и их предшественников, а также бластных клеток [17].

Таблица 2 - Классификация МДС (ВОЗ, 2001 г.)

Тип МДС	Изменения крови	Изменения в костном мозге	Медиана выживаемости	Срок перехода в ОЛ 25%	Частота выявл.
Рефрактерная анемия (РА)	Анемия, <1% бластов	Дисплазия эритроидного ростка, <5% бластов	108 мес.	105 мес.	10-15%
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС)	То же, что и РА	То же, что и РЦМД, >15% кольцевых сидеробластов	108 мес.	105 мес.	5-10%
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД)	Цитопения по 2-3 росткам, <1% бластов	Дисплазия в >10% клеток 2 или 3 ростков, <5% бластов	49 мес.	39 мес.	10-15 %
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами (РЦМД-КС)	То же, что и РЦМД	То же, что и РЦМД, >15% кольцевых сидеробластов	49 мес.	39 мес.	10-15 %
Рефрактерная анемия с избытком бластов, тип II (РАИБ-2)	Цитопении, 5- 19% бластов	10-19% бластов	20 мес.	6 мес.	20%
Синдром 5q	Анемия, нормальное или повышенное содержание тромбоцитов	Гиперлобные мегакарициты изолированная делеция 5q31	107 мес.	Не проходит	<5%
Неклассифицированный (МДС-Н)	Цитопения	Дисплазия только гранулоцитов или мегакариоцитов или другие признаки атипии	?	?	Варьирует

Из табл.2 видно, что разработанная в 2001 г. классификация МДС Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), является модификацией классификации ФАБ и отличается от нее:

- уменьшенным до 20% пороговым содержанием бластных клеток, превышение которого соответствует острому лейкозу (ОЛ);
- отсутствием категории рефрактерной анемии с избытком бластов в стадии трансформации, как не отличающейся от ОЛ;
- уточненными критериями рефрактерной анемии и рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами;
- появлением **новых категорий - синдрома 5q- и неклассифицируемых МДС [18,19].**

Помимо этого, в классификации ВОЗ **отсутствует хронический миеломоноцитарный лейкоз**, который наряду с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом и другими заболеваниями, отнесен к новой группе миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний (МДС/МПЗ).

ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА, У КОТОРОГО ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ МДС

- Клинический анализ периферической крови, включая морфологическое исследование с подсчетом лейкоцитарной формулы, числа ретикулоцитов и тромбоцитов.
- Морфоцитохимическое исследование аспирата костного мозга, включая реакции на щелочную фосфатазу, миелопероксидазу, неспецифическую эстеразу, липиды, гликоген.
- Морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга.
- Цитогенетическое исследование клеток костного мозга.

При необходимости:

- ❖ иммунофенотипирование аспирата костного мозга или материала трепанобиопсии,
- ❖ проба Кумбса,
- ❖ уровень тромбоцитассоциированных антител,
- ❖ концентрация эндогенного эритропоэтина,
- ❖ содержание лактатдегидрогеназы,
- ❖ исследование на ВИЧ-инфекцию и вирусные гепатиты,
- ❖ сахарозные пробы и тест Хема,
- ❖ уровень железа и ферритина сыворотки (необходимо для контроля терапии препаратами, влияющими на обмен железа).

В целях исключения острого лейкоза у больных, у которых содержание бластных клеток в костном мозге превышает 5%, необходимо осуществлять наблюдение в течение, как минимум, 3 месяцев. Диагноз МДС подтверждается при отсутствии увеличения числа бластных клеток в костном мозге более 20%.

Внимательное обследование пациентов с подозрением на МДС позволяет исключить ошибки диагностики и выбора терапии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

МДС обычно встречается у пожилых людей. Печень и селезенка, лимфоузлы не увеличены [20, 21]. Характерными первыми признаками МДС - анемия, лейкопения, тромбоцитопения, стойкая нейтропения. Симптомы МДС обусловлены угнетением кроветворения, частыми инфекциями и кровоточивостью. Многие больные умирают от тяжелой нейтропении или тромбоцитопении, а у других МДС трансформируется в ОЛ [22].

Характерных для МДС симптомов нет. Клиническую картину МДС составляют различные проявления, присущими МДС гематологическим нарушениям:

- **Анемия** у 80-85% пациентов,

- **Нейтропения** у 50% уровень гемоглобина < 100 г/л
- **Тромбоцитопения** приблизительно у 40% пациентов
у 35-40% больных.

МДС может выявляться и у пациентов, не имеющих выраженных симптомов, в ходе обследования в связи с негематологической патологией. В отдельных случаях МДС обнаруживается в момент обследования на предмет других гематологических нарушений, например, в случае лимфомы или плазмноклеточной дисплазии костного мозга. Особое внимание следует обратить на пациентов, **подвергавшихся химиотерапии алкилирующими агентами, такими, как мелфалан, хлорамбуцил или циклофосфамид.**

Настораживающим в отношении МДС фактором также может быть наличие в семейном анамнезе пациента таких гематологических патологий, как анемия Фанкони или синдром Блума. Диагноз МДС подтверждается при отсутствии увеличения числа бластных клеток в костном мозге свыше 20%. Внимательное обследование пациентов с подозрением на МДС позволяет исключить ошибки диагностики и выбора терапии.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

□ Количественные:

- бластные клетки в костном мозге менее 20%,
- макроцитоз эритроцитов (даже при нормальном уровне гемоглобина),
- моноцитоз,
- стойкие (> 6 мес.) цитопении в любом ростке костного мозга, за **исключением лимфоцитарного.**

□ Качественные:

- морфологические аномалии клеток периферической крови.

Для установления диагноза необходимо обследовать минимум 500 клеток костного мозга и 20 мегакариоцитов. При этом диспластические нарушения должны быть обнаружены, по меньшей мере, в **10% исследуемых клеток каждой из линий кроветворения.** В 70-80% случаев при МДС выявляется нормо- или гиперклеточность костного мозга, в **20-30% случаев - гипоплазия, в 10-20% случаев – миелофиброз (23).**

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИСПЛАЗИИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ МДС

Миелодиспластические синдромы объединяют группу гетерогенных опухолевых заболеваний системы кроветворения, при которых поражается ранний полипотентный миелоидный предшественник, характеризующийся одно-, двух-, или трехростковой цитопенией [24].

Типичным проявлением является **ГИПЕРКЛЕТОЧНЫЙ** костный мозг, хотя имеются случаи с нормальной или сниженной клеточностью.

Эритроидный росток:

- анизо-и пойкилоцитоз,
- мегалобластический тип кроветворения,
- многоядерность эритрокариоцитов,
- кольцевые сидеробласты,
- межцитоплазматические мостики,
- вакуолизация цитоплазмы,
- асинхронизм созревания ядра и цитоплазмы.

Гранулоцитарный росток:

- изменение размера клеток,
- гиперсегментация ядер и увеличение их размеров,
- изменение количества гранул (отсутствие, увеличение, снижение),
- изменение размера гранул в цитоплазме.

Мегакариоцитарный росток:

- одноядерность,
- микроформы,
- увеличение размера тромбоцитов.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВАРИАНТОВ МДС

1. Больным с числом бластов в костном мозге от 5 до 20% устанавливается диагноз РАИБ (рефрактерная анемия с избытком бластов) [16].
2. Определение числа бластов в костном мозге, если число бластов 20 - 30% - это вариант РАИБ - Т (рефрактерная анемия с избытком бластов в стадии трансформации в острый лейкоз).
3. При числе бластов 5% и менее, устанавливается РА (рефрактерная анемия).
4. В последнем случае если содержание кольцевых сидеробластов более 15% ядерных клеток, вариант РАКС (рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами).

При МДС – характерным является **неэффективный гемопоэз**. При этом отмечается **повышение пролиферации клеток костного мозга, трепанат и костный мозг чаще нормо – гиперклеточный**, и только в 10-15% случаев выявляется гипоплазия кроветворной ткани.

Цитопения - количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9 / \text{л}$, Тр. $< 100 \times 10^9 / \text{л}$, Нв < 100 г/л. Цитогенетические нарушения 5q-, 4,20q, а также хромосомные aberrации. Медиана выживаемости низкая (0 баллов) в группе риска (5-7 лет), промежуточная (0,5-1 балл) - 3,5 года, промежуточная (1,5-2 балла) – 1-2 года, высокая (больше 2,5 баллов) - 5 месяцев.

В 30% случаев МДС трансформируется в ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ [22].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика МДС проводится с целым рядом заболеваний, включая различные онкологические патологии, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), инфекционные болезни, патологии, протекающие со скрытой кровопотерей (дивертикулез, язва ЖКТ), хроническая почечная недостаточность и др. [25].

Однако учитывая, что признаки миелодисплазии встречаются не только при МДС, но и при других гематологических заболеваниях, наиболее трудной является дифференциальная диагностика со следующими состояниями:

❖ **Мегалобластные анемии (В₁₂ - и фолиевые дефицитные анемии).**

Отличаются от МДС отсутствием изменений в кариотипе и быстрым клиническим и гематологическим ответом на терапию витамином В₁₂ и (или) фолиевой кислотой.

❖ **Апластическая анемия (АА).** В пользу МДС говорит наличие отчетливых признаков дисплазии гемопоэза и цитогенетических аномалий, имеющих клональный характер, пожилой возраст пациента. Дополнительным дифференциально-диагностическим признаком служит уровень щелочной фосфатазы нейтрофилов, низкий при МДС и повышенный при АА.

Для апластической анемии характерно:

- панцитопения в периферической крови
- инфекционные осложнения
- геморрагический синдром
- полная аплазия кроветворения по данным трепанобиопсии
- неэффективный эритропоэз по данным костного мозга.

Для АА не характерно:

➤ изменение кариотипа, за редким исключением,

➤ ретикулиновый фиброз в трепанате,

➤ гепатоспленомегалия по данным УЗИ,

➤ щелочная фосфатаза в нейтрофилах периферической крови выше нормы, а при рефрактерной анемии - ниже.

- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ).** Отличительным призна-

ком ПНГ является ретикулоцитоз в крови, положительные тест Хема и сахарозные пробы, гипербилирубинемия (непрямая фракция), обнаружение гемосидерина в моче и свободного гемоглобина плазмы и раздражение эритроидного ростка костного мозга.

□ **Аутоиммунная гемолитическая анемия.** Характеризуется ретикулоцитозом, положительной прямой пробой Кумбса, увеличением непрямого билирубина в крови, и уробилина в моче и стеркобилина в кале, спленомегалией и т.д.

□ **Сидеробластные анемии,** обусловленные свинцовой интоксикацией. Характерно наличие базофильной пунктации эритроцитов, мишеневидности, увеличение содержания сидеробластов в костном мозге, а также наличие признаков поражения нервной системы и болей в животе и данных профмаршрута.

□ **Острый эритромиелоз.** Характеризуется повышенным содержанием в костном мозге ядродержащих клеток эритроидного ростка, гепатоспленомегалией и т.д.

ПРОГНОЗ.

□ После установления точного диагноза перед выбором терапии и в процессе лечения пациентов с МДС необходимо учитывать степень риска заболевания. Для этого обычно используют международную шкалу оценки прогноза IPSS (**International Prognostic Scoring System**) (26).

□ **Прогноз при МДС неблагоприятный, когда средний показатель 5-летней выживаемости составляет от 10 до 60% (27,28).**

ЛЕЧЕНИЕ.

Поддерживающее лечение эритроцитарной массой, тромбоконцентратом и антибактериальной терапией.

Трансфузии эритроцитарной массы являются симптоматическим методом лечения и способствуют улучшению качества жизни больных. Трансфузии донорских эритроцитов необходимо проводить с учетом соматического состояния больного, принимая во внимание опасность перегрузки организма железом, риск инфицирования трансмиссивными инфекциями и иммунологические реакции. Необходимо использовать эритроциты, отмытые от лейкоцитарной взвеси, с учетом фенотипа по резусу.

• Гемопозитические факторы роста

Применение факторов эритропоэза (ЭПО при НВ ниже 100 г/л) нацелено на повышение уровня гемоглобина и снижения зависимости от гемотрансфузии. У пациентов из групп низкого и промежуточно-точного-1 риска по шкале IPSS вероятность ответа на терапию эритропоэтином выше, чем в группе промежуточно-2-го и высокого риска, а Г-КСФ (29,30).

• **Удаление селезенки (спленэктомия), включают в программу терапии больных МДС с гипоплазией кроветворения** в любом возрасте, если терапия ЦСА неэффективна и не выявляются признаки прогрессии МДС (повышение % бластных клеток, клеточности костного мозга и подавление новых цитогенетических аномалий).

У больных рефрактерной анемией, РАКС и др. при нормо- и гиперклеточном костном мозге и при высокой зависимости от трансфузии донорских эритроцитов, спленэктомия может быть рекомендована для уменьшения зависимости от гемотрансфузий. Спленэктомия выполняется при отсутствии очагов инфекции в так называемом «холодном» периоде. Проведение спленэктомии должно осуществляться на фоне выполнений адекватной заместительной терапии (СЗП, донорского тромбоконцентрата и эр. массы).

Спленэктомия в программе комбинированной терапии взрослых больных АА может рассматриваться, как альтернативный метод антилимфоцитарному глобулину. При тяжелой АА спленэктомия может быть включена в программу лечения на первом этапе в случаях непереносимости АЛГ или отсутствия препарата и на втором этапе лечения больных рефракторной АА, т.е. не ответивших на первый этап АЛГ, проводимой иммуносупрессивной терапии в течении 3-6 месяцев.

• ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

В качестве иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при рефрактерных цитопениях используют **циклоsporин А, подавляющий функцию естественных киллеров и Т-супрессоров**. По данным гистологического исследования трепанобиоптатов, при длительной терапии циклоспорин, у больных МДС с гипоплазией кроветворения был получен положительный эффект от полной ремиссии до исчезновения потребности в гемотрансфузиях в 67% случаев [34]. В комплексе ИСТ при МДС используются антитимоцитарный глобулин (АТГ) в дозах, применяемых при апластической анемии и спленэктомия [31, 32].

• ХИМИОТЕРАПИЯ

Химиотерапия при лечении МДС может быть высокоинтенсивной (цель - удаление патологического клона) и менее интенсивной (для подавления патологического клона). Низкоинтенсивная химиотерапия цитарабином является методом выбора у больных старше 30 лет с РАИБ с нормо- или гиперклеточным костным мозгом.

Малые дозы цитостатических препаратов (цитарабин и мелфалан) позволяют получить положительные эффекты менее чем у 50% больных. В малых дозах они могут использоваться для лечения пожилых пациентов, больных с тяжелой сопутствующей патологией, у которых невозможно проведение интенсивной химиотерапии и трансплантации КМ. У больных с невысоким содержанием бластов в костном мозге при невозможности проведения терапии низкими дозами цитарабина или ее неэффективности может быть использован длительный прием 6-меркаптопурина, мелфалана [33, 34].

• ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА (ТКМ)

Аллогенная ТКМ является единственным радикальным методом терапии у больных МДС, позволяющим добиться 5-летней выживаемости примерно у 30% больных. Однако пожилой возраст большинства больных и отсутствие HLA-идентичных доноров существенно ограничивают возможности ее применения. По данным Европейской комиссии по ТКМ и группы исследователей из Сиэтла (1998), у больных МДС безрецидивная выживаемость после аллогенной ТКМ в течение 6 лет соответственно составила 41 и 40%, частота рецидивов болезни - 22 и 18%, а ранняя летальность - 37% (35, 36, 37).

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МДС:

ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Инструкция

Торговое название: Дакоген (децитабин).

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг.

Описание: Компактная или порошкообразная масса белого цвета.

Состав: Активное вещество: децитабин 50 мг; вспомогательные вещества: калия дигидрофосфат 68 мг, натрия гидроксид 11,6 мг.

Способ применения и дозы:

Первый цикл лечения. **Рекомендуемая доза децитабина составляет 15 мг/м² путем непрерывной 3-часовой внутривенной инфузией каждые 8 часов в течение 3 дней [37].** При этом следует провести премедикацию противорвотными препаратами в стандартных дозах. **Циклы повторяют каждые 6 недель. Рекомендуется провести минимум 4 цикла лечения,** но для достижения частичного или полного эффекта может потребоваться более длительное лечение. Лечение можно продолжать настолько долго, насколько сохраняется терапевтический эффект. Коррекция дозы или отсрочка очередного введения проводится по результатам общего клинического анализа крови.

При проведении клинических исследований децитабина было отмечено **улучшение функционирования как одного кроветворного ростка, так и всех трех,** а также значительное улучшение качества жизни, в том числе и в связи с более низкой токсичностью, по сравнению с химиотерапией.

Литература:

1. Cheson B.D. The Myeloblastic Syndromes // The Oncologist-1997-vol.2.P.28-39.
2. Mufti G., List A.F., Gore S.D., Ho A.Y. Myeloblastic syndromes //Hematology (Amer.Soc.Hematol. Educ. Program).-2003.P.176-194
3. Greenberg P.L., Young N.S., Gattermann N. Myeloblastic Syndromes //Hematology (Amer.Soc.Hematol. Educ. Program).-2002.P.136-161
4. List A.F. New approaches to treatment of Myelodysplasia // The Oncologist.-1997.-Vol.2.-P.389-401.
5. Pradhan A., Mijovic A., Mills K. et al. Genes differentially expressed in adult familial myelodysplastic syndromes (MDS). Clinical and Laboratory Studies 7-th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, 2003, abstr. P. 6.
6. Kozarezova T., Klimkovich N. Some epidemiological aspects MDS at children of Belarus. Clinical and Laboratory Studies 7-th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, 2003, abstr. P. 6.
7. Филина О.Ю. и соавт. Миелодиспластические заболевания у детей: варианты клинического течения и биологические особенности кроветворения. Часть 3. Метод проточной цитометрии и дифференциальной диагностики (Гематология и трансфузиология -2003.- Т.50, №3.-3-23).
8. Heim S., Mitelman F. Chromosome abnormalities in the myelodysplastic syndromes. Clin. Hematol. 1986. Vol. 15. P. 1003-1021.
9. Mufti G.J. Chromosomal deletions in the myelodysplastic syndrome. Leukemia Research, 1992, Vol. 16, №1, P. 35-41.
10. Kaneko H., Misawa S, Horiike S. TP53 mutations emerge at early phase of myelodysplasia syndrome and are associated with complex chromosomal abnormalities. Blood, 1995, Vol. 85, №8, P. 2189-2193.
11. Rosenfeld C., List A. A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies. Leukemia, 2000, №14, P. 2-8.
12. Look A.T. Molecular pathogenesis of MDS //Hematology (Amer.Soc.Hematol. Educ. Program Book).-2005.-P.156-160.
13. Мамаев Н.Н. Патогенез миелодиспластического синдрома в свете цитогенетических и молекулярно-биологических характеристик кроветворных элементов //Юбилейный сборник научных работ кафедры факультетской терапии.- СПб., 2000.-с. 319-326.
14. Nossinger Th. et al. Myelodysplastic syndroms, from French-American-British to World Helth Organization: compazison of classifications on 431 unselected patients from a single institution //Blood.-2001.-Vol.98.№ 10.-P. 2935-2941.
15. Gupta P., Niehans G., LeRoy S. et al. Fas ligand expression in the bone marrow in myelodysplastic syndromes correlates with FAB subtype and anemia, and predicts survival. Leukemia, 1999,№13, P. 44-53.
16. Гладыш В.В. Клиника и диагностика идиопатических миелодиспластических синдромов (рефрактерных анемий): Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1998.
17. 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, Vol.17, № 9, P.2819-2830.
18. Van den Berghe J., Vermaelen K., Mecucci C. et.al. The 5q-anomaly // Cancer Genet. Cytogenet.-1985.-Vol.17.-P.189-255.
19. Boulwood J., Pellagatti A., McKenzie A.N.J., Waincoat J.S. Advances in the 5q- syndrome // Blood.-2010.-Vol.116.-P. 5803-5811.
20. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Михайлова Е.А. и др. Миелодиспластический синдром: некоторые вопросы патогенеза и лечения. Терапевтический архив, 1996, том 68, №7, стр. 34-37.
21. Ширин А.Д., Волкова М.А., Френкель М.А. Миелодиспластические синдромы. Клиническая онкогематология. Москва 2001 г., стр. 214 -236.
22. Zouchauer S., Gsur A., Gotzl M. etal. MDR1 gene expression in myelodysplastic syndrome and in acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndrome. Anticancer Res, 1994,Vol 14, №3B, P. 1293-1295.
23. Bartl R., Frisch B., Baumgart R. Morphologic classification of the myelodysplastic syndromes (MDS): combined utilization of bone marrow aspirates and trephinebiopsies. Leukemia Research, 1992, Vol.16,№1, P. 1533.
24. Георгии А., Бюр Т., Машек Х. и др. Гистопатология миелодиспластического синдрома: вопросы диагностики, гипопластический вариант и проблемы вторичного МДС. Гематология и трансфузиология, 1995, №2, стр. 11.
25. Зумбос Н. К. вопросу о взаимоотношении апластической анемии и миелодиспластического синдрома. Гемат. и трансфуз., 1999, №4, стр.2325.
26. Greenberg P.L. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes //Blood.-1997.-Vol.89.-P. 2079-2088.
27. Fenaux P., Morel P., Rose C. et al. Prognostic factors in adult de novo myelodysplastic syndromes treated by intensive chemotherapy. Br. J. Haemat. 1991,Vol. 77, P.497-501.
28. Trigot G. J. Prognostic factors in the myelodysplastic syndromes. Leukemia Research, 1992, Vol. 16, №1, P. 109-115.
29. Hofman W., Ganser A., Seipeit G. et al. Treatment op patients with low-risk myelodysplastic syndromes using a combination of all-trans retinoic acid, interferonalph, and granulocyte colony-stimulating factor. Ann Hematol., 1999, Vol. 73, №3,P. 12-30.
30. List A.F. et al. Myeloblastic Syndromes //Hematology.-2004.P.1123-1136.
31. Garg R., Faderi S., Garcia-Manero G., etal. Phase II. Studu of, rabbit antitymocyte globulin cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with Aplastik Anemia and myeloblastik syndrome. Lenkemia 2009; 23(7):1297-1302.
32. Kadia T., Ravandi F., Garcia-Fanero G., etal., Updated zesults of combination cytokine ummonotherapy in the treatment of Aplastis Anemia and mylodisplastic syndrome (MDS) (abstract). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116(21):2920.
33. Sanz M.A., Sanz G., Vallespi T.A patient- oriented approach to treatment of myelodysplastic syndrome // Hematologica.- 1998.- Vol. 83, P. 910-935.
34. Appelbaum S., Anderson M. And J. allogenic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score. Leukemia, 1998, Vol.12, suppl.I, P.25-29.
35. Janasova A., Neuwirtova R., Cermak J. et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anemias without hypoplastic bone marrow. Br. J. Haematol., 1998,Vol. 100, P. 304-309.
36. Luger S.,Sacks N. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome- Who? When? And Which? // Bone marrow transplant.-2002.-Vol.30.№ 4.-P. 199-206.
37. Gastro-Malaspina H. et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program // Blood.-2002. Vol. 99 №6.P.1943-1951.
38. Saba H.T. Decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes // Ther. Clin.Rick. Manag.- 2007.- Vol.3 (#5).-P.807-817.